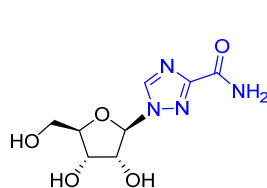
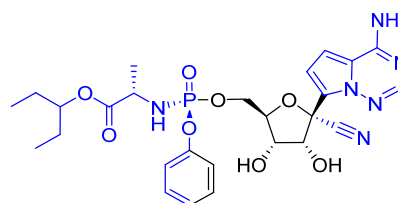


Synthèse de molécules originales inhibitrices de cibles protéiques virales dans la lutte contre les virus émergents

Depuis le début de la pandémie de la COVID-19, on dénombre plus de 6 millions de décès dans le monde. La pandémie actuelle nous rappelle notre vulnérabilité face aux virus, et plus particulièrement aux virus émergents à ARN (SARS-CoV, MERS, SARS-CoV-2, Zika, Dengue, Chikungunya, Ebola, etc.). A l'exemple de nucléosides tels que le remdésévir ou la ribavirine, cette famille de composés représentent, dans cette lutte, plus de la moitié des antiviraux sur le marché. Dans ce contexte, notre programme de recherche envisage de concevoir et d'évaluer de nouveaux antiviraux contre ces virus émergents. L'objectif de cette thèse s'inscrit dans une démarche rationnelle pour la conception et l'élaboration d'analogues nucléosidiques originaux au sein d'un programme national GAVO (Génération d'AntiViraux Originaux). En appui de ces travaux, l'évaluation biologique de ces analogues originaux sur un large panel de virus, sera effectuée par un consortium de virologistes et biologistes (ViroCrib, INSB -CNRS).



Ribavirine
Herpès, Adénovirus



Remdesivir
Virus Ebola

Sur le modèle du C-nucléoside Remdesivir et à partir de l'expertise de notre équipe sur la synthèse d'analogues de nucléosides, les travaux du doctorant.e se concentreront sur l'aménagement de la position 1' de nucléosides naturels pour conduire à une génération de nouveaux antiviraux. Pour cela, l'un des objectifs dans cette première phase de la thèse consistera à apporter une variété de modifications chimiques originales, à partir de précurseurs osidiques clés, dont la synthèse a été récemment validée.¹ Ainsi, *via* cette stratégie de synthèse que nous maîtrisons, une série de C-nucléosides comportant des nucléobases originales sera ciblée afin d'évaluer de nouveaux analogues originaux du remdesivir, non accessibles par les stratégies de synthèse actuelles.

L'activité inhibitrice des nouveaux candidats nucléosidiques vis-à-vis des souches virales disponibles sur les plateformes du consortium ViroCrib, sera évaluée en parallèle de la synthèse pour établir les éléments de pharmacomodulation pertinents. Ces résultats pourront être analysés et interprétés au sein du consortium GAVO grâce à l'apport de modélisateurs spécialistes de la cible protéique d'intérêt.² D'autre part, l'introduction de groupements fonctionnels pertinents en position 5' du ribose complètera ce projet de thèse et aura aussi pour objectif de produire des prodrogues de nucléosides en tant que nouveaux dérivés plus performants, afin d'envisager leur évaluation *in cellulo* ou *in vivo*.

Contacts : arnaud.tessier@univ-nantes.fr ; jacques.lebreton@univ-nantes.fr

Candidature en ligne : <https://emploi.cnrs.fr/Gestion/Offre/Default.aspx?Ref=UMR6230-ARNTES-010>

¹ Synthesis of novel C-nucleoside analogues bearing an anomeric cyano and a 1,2,3-triazole nucleobase as potential antiviral agents. Sierocki P. ; Gaillard, K. ; Arellano Reyes, R.A. ; Donnart, C. ; Lambert, E. ; Grosse, S. ; Arzel, L. ; Tessier, A. ; Guillemeont, J. ; Mathé-Allainmat, M. ; Lebreton, J. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2715-2728. DOI : 10.1039/D1OB02451E

² Autophagy and evasion of immune system by SARS-CoV-2. Structural features of the Non-structural protein 6 from Wild Type and Omicron viral strains interacting with a model lipid bilayer. Bignon, E. ; Marazzi, M. ; Grandemange, S. ; Monari, A. *BioRxiv* 2022, DOI : 10.1101/2022.01.05.475107.