

Fonctionnalisation et utilisation de dérivés de cyclodextrine dans la lutte contre les agents neurotoxiques organophosphorés



Le laboratoire d'accueil du (de la) doctorant(e) sera l'UMR 6014 CNRS (COBRA). La recherche fondamentale développée au sein du COBRA est orientée vers la chimie organique et l'analyse. Les équipes de synthèse développent plus particulièrement de nouveaux outils de synthèse avec pour objectifs la création de nouveaux agents thérapeutiques ou l'optimisation d'outils pour l'imagerie médicale et le diagnostic. Grâce aux compétences multiples en synthèse et en analyse structurale associées à un plateau technique exceptionnel, COBRA est devenu un partenaire important pour de nombreux industriels des secteurs pharmaceutique, cosmétologique et de chimie fine. COBRA fait partie d'un laboratoire d'excellence (Labex SynOrg) qui à ce jour est le plus grand ensemble de laboratoires français de synthèse organique.

Description du sujet de thèse

Le sujet proposé se situe à l'interface chimie-biologie. Il vise à développer des moyens de lutte contre les agents neurotoxiques organophosphorés (pesticides et armes chimiques) basés sur l'utilisation de dérivés de cyclodextrine. Le projet de thèse comporte deux axes :

- il est d'abord orienté sur la mise en œuvre de stratégies supramoléculaires pour la décontamination d'organophosphorés toxiques par des dérivés de cyclodextrines, l'objectif visé étant de mettre au point des épurateurs catalytiques capable de piéger et dégrader le toxique avant qu'il n'atteigne ses cibles neurologiques. Les cyclodextrines peuvent interagir avec les composés organophosphorés en raison de leur structure toroïdale. De nombreux pesticides organophosphorés forment ainsi des complexes d'inclusion avec ces oligosaccharides cycliques, à l'origine de modifications de leurs propriétés physico-chimiques susceptibles d'influencer leur hydrolyse. Les cyclodextrines peuvent également accélérer la dégradation des agents neurotoxiques organophosphorés et contribuer à l'épuration des armes chimiques. Les cyclodextrines étant des structures chirales, elles présentent aussi un intérêt tout particulier dans la détoxification stéréosélective de ces substances, point clé à prendre en compte car le degré de toxicité diffère d'un stéréoisomère à(aux) l'autre(s) pour le même agent neurotoxique. Le premier objectif de cette thèse sera de développer une nouvelle génération d'épurations oligosaccharidiques pour détoxifier les agents organophosphorés neurotoxiques.

- De surcroît, les cyclodextrines permettent la vectorisation de molécules biologiquement actives. Dans le cas présent, nous proposons d'utiliser les cyclodextrines pour améliorer la biodisponibilité des réactivateurs de cholinestérases, enzymes inhibées par les agents neurotoxiques organophosphorés. Le deuxième point du sujet de thèse concernera donc le potentiel des cyclodextrines dans le traitement des intoxications par les neurotoxiques organophosphorés pour vectoriser des réactivateurs de cholinestérases à travers la barrière hémato-encéphalique. Nous souhaitons ainsi développer une alternative visant à mettre au point un vecteur supramoléculaire basé sur des systèmes liposome / cyclodextrine. Les cyclodextrines seront utilisées pour former des complexes d'inclusion avec des oximes, empêchant ainsi leur hydrolyse tandis que les liposomes favoriseront la pénétration d'oximes à travers la barrière hémato-encéphalique pour réactiver les cholinestérases au niveau central.

Profil des candidats :

Etudiant(e) titulaire d'un master 2 recherche, de préférence pharmacien ou ingénieur, dans le domaine de la chimie organique. Etre âgé(e) de moins de 27 ans au 1er octobre 2017, avoir obtenu son master en 2017. Le (la) candidat(e) retenu(e) devra être créatif(ve) et très motivé(e) pour rejoindre une équipe de recherche. Le sujet se situant à l'interface chimie-biologie, il (elle) devra manifester un intérêt particulier pour la chimie à visée thérapeutique. Des connaissances en chimie supramoléculaire et une petite expérience dans le domaine de la purification par HPLC seront considérées comme un plus. Le (la) futur(e) doctorant(e) devra prendre en charge des expériences d'analyse sur des similis d'agents neurotoxiques organophosphorés pour évaluer l'efficacité des nouveaux épurateurs synthétisés.

Pour répondre à cette offre :

François ESTOUR

Mél : francois.estour@univ-rouen.fr

Laboratoire d'accueil :

CNRS UMR 6014, C.O.B.R.A. - I.R.C.O.F.

Rue Tesnière, 76821 Mont Saint Aignan FRANCE

Tél. +33 2 35 52 29 21

Informations complémentaires :

<http://www.lab-cobra.fr/>

Mots clés associés : vectorisation, chimie supramoléculaire, décontamination, cyclodextrines, agents neurotoxiques organophosphorés

Date limite de candidature : 10/04/2017