



MASTER DE CHIMIE DE PARIS CENTRE - M2S2

Proposition de stage 2018-2019

Internship Proposal 2018-2019

Spécialité(s) / *Specialty(ies)* :

- Chimie Analytique, Physique, et Théorique / *Analytical, Physical and Theoretical Chemistry* :
 Chimie Moléculaire / *Molecular Chemistry* :
 Matériaux / *Materials* :
 Ingénierie Chimique / *Chemical Engineering* :

Laboratoire d'accueil / *Host Institution*

Intitulés / *Name* : Chimie Moléculaire Génie des procédés chimiques et énergétiques, CMGPCE, EA7341

Adresse / *Address* : 2 rue Conté, 75003, accès 31 4^{ème} étage

Directeur / *Director (legal representative)* : Pr. Jean Louis Havet

Tél / *Tel* : 01.40.27.23.94

E-mail : jean-louis.havet@lecnam.net

Equipe d'accueil / *Hosting Team : Chimie Moléculaire*

Adresse / *Address* : 2 rue Conté, 75003, accès 31 4^{ème} étage

Responsable équipe / *Team leader* : Pr. Clotilde Ferroud

Site Web / *Web site* : <http://cmgpce.cnam.fr/>

Responsable du stage (encadrant) / *Direct Supervisor* : Dr. Maité Sylla

Fonction / *Position* : Maître de conférences

Tél / *Tel* : 01.58.80.84.82

E-mail : maite.sylla@lecnam.net

Période de stage / *Internship period* * : 22 janvier 2019 au 22 juillet 2019 (6 mois)

Gratification / 588 € / mois

* * 5 mois à partir du 21 janv 2019 / 5 months not earlier than January, 21th 2019.

Développement de nouveaux composés coumariniques à visée anticancéreuse : application à la photothérapie dynamique

1. Projet scientifique

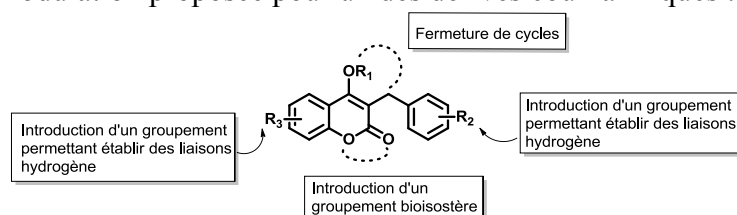
Plusieurs études ont mis en évidence que la cyclooxygénase-2 (COX-2), largement exprimée dans de nombreux types de cancers solides, contribue de ce fait à la tumorigénèse via l'inhibition de l'apoptose, l'augmentation de l'angiogénèse et l'invasion tumorale. Elle représente une cible prometteuse dans la recherche de nouveaux médicaments anticancéreux.^{1,2,3}

Depuis 2013 notre équipe s'intéresse au développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 de type coumarine. Les premiers résultats obtenus ont clairement confirmé les potentialités des analogues synthétisés en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-2.⁴

Le sujet de stage situé à l'interface chimie-biologie a pour objectif le développement d'inhibiteurs coumariniques sélectifs de la COX-2 à visée anticancéreuse et leur application à la thérapie photodynamique (PDT). Le stage concernera essentiellement la synthèse et la caractérisation de nouvelles plateformes hétérocycliques visant à obtenir des ligands plus actifs et plus sélectifs de la COX-2. La synthèse des ligands à activité duale à savoir une activité sélective sur la COX-2 et des propriétés photochimiques optimales pour leur application en PDT est également envisagée. Les études biologiques seront menées en collaboration avec l'équipe de biochimie et biologie moléculaire de l'Université de Limoges et concerneront notamment l'étude *in vitro* de l'activité anti-COX-2 des composés synthétisés afin d'évaluer le potentiel anti-inflammatoire sur la production de PGE2.

Le stagiaire participera aux développements méthodologiques appliqués à la préparation de composés de type coumarine pour accéder à des familles de ligands potentiels afin d'établir les premières relations structure activité.

Exemple de pharmacomodulation proposée pour un des dérivés coumariniques :



2. Techniques ou méthodes utilisés

Le stagiaire aura accès aux différentes techniques d'analyse et de caractérisation des molécules : IR, RMN, GC-MS, LC-MS, HPLC, Chromatographie éclair (CombiFlash). Le candidat.e pourra être amené.e à utiliser des méthodes d'activation douce, notamment les micro-ondes et/ou les ultra-sons qui lui permettront de développer des compétences en chimie durable.⁵

3. Références

- 1) B. Singh Sekhon, *J. Pharm. Edu. Res.* 2013, 4, 1-15
- 2) J. Bertrand, B. Liagre, L. Ghezali, J.-L. Beneytout, D. Y. Leger, *Apoptosis*, 2013, 18, 836-850
- 3) A. Rayar, N. Lagarde, C. Ferroud, J-F Zagury, M. Montes, M. Sylla-Iyarreta Veitia, *Curr. Top. Med. Chem.* 2017, 17, 1-22.
- 4) A. Rayar, N. Lagarde, F. Martin, F. Blanchard, B. Liagre, C. Ferroud, J-F Zagury, M. Montes, M. Sylla-Iyarreta Veitia, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 146, 577-587.
- 5) A. Rayar, M. Sylla-Iyarreta Veitia, C. Ferroud. *Springer Plus* 2015, 4(221), 1-5