

Développement de nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : design, synthèse et évaluation biologique de composés coumariniques originaux à visée anticancéreuse

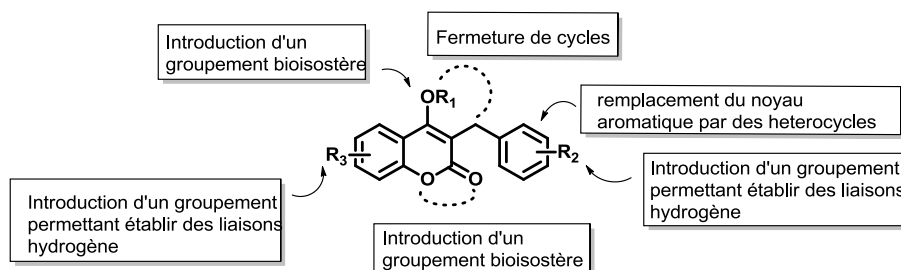
Contact : Dr. Maité Sylla maite.sylla@lecnam.net

1. Projet scientifique (1 page maximum) / Scientific Project (maximum 1 page):

Plusieurs études ont montré que la Cyclooxygénase 2 (COX-2) est largement exprimée dans de nombreux types de cancers solides (sein, prostate, côlon, poumon), et est ainsi une cible prometteuse dans la recherche de nouveaux médicaments anticancéreux^{1,2} Toutefois, les inhibiteurs de COX-2 ont la plupart de nombreuses limitations, notamment une faible sélectivité (COX-1 vs COX-2) et une toxicité élevée.³ Depuis 2013 notre équipe, s'intéresse à la synthèse de molécules à visée anti-inflammatoire⁴ et plus particulièrement au développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Quelques analogues de la 4-hydroxycoumarine ont déjà été synthétisés et les premiers résultats biologiques ont clairement confirmé les potentialités de ces composés en tant qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-2.⁵

A l'interface chimie-biologie, le sujet de stage porte principalement sur la pharmacomodulation et la synthèse de nouvelles plateformes hétérocycliques de type coumarinique visant à obtenir des ligands plus actifs et plus sélectifs de la COX-2. 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. Les études biologiques seront effectuées en collaboration avec l'équipe de biochimie et biologie moléculaire de l'Université de Limoges.

Exemple de pharmacomodulation proposée pour un des dérivés coumariniques :



2. Techniques ou méthodes utilisées / Specific techniques or methods

Le stagiaire aura accès aux différentes techniques d'analyse et de caractérisation des molécules : RMN, IR, 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.⁶

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) M. Sylla-Iyarreta Veitia, D. Siverio-Mota, V. Lerari, M. Marín, R. M. Giner, F. Dumas, C. Ferroud, L. Vicet-Muro, Y. Rivero-Guerra, P. A. M. de Witte, A. D. Crawford, V. J. Arán, Y. Marrero-Ponce, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2017**, 17, 2866-2887
- 5) A. Rayar, N. Lagarde, F. Martin, F. Blanchard, B. Liagre, C. Ferroud, J-F Zagury, M. Montes, M. Sylla-Iyarreta Veitia, **2017**, soumise
- 6) A. Rayar, M. Sylla-Iyarreta Veitia, C. Ferroud. *Springer Plus* **2015**, 4(221), 1-5