



Institut des Biomolécules Max Mousseron

Institut de Génomique Fonctionnelle



Offre de thèse de doctorat à l'interface chimie/biologie (Montpellier)

Nouvelle stratégie thérapeutique basée sur une chimie médicinale éco-compatible dans les troubles du spectre autistique

Objectifs

L'objectif du projet EcoSero6TSA, à l'interface chimie-biologie, est d'adapter un outil éco-compatible innovant en chimie de synthèse, la mécano-chimie, pour une application en chimie médicinale. Le but est de permettre la synthèse de molécules utilisables pour le traitement des symptômes associés aux troubles du spectre autistique (TSA). La mécano-chimie permet d'effectuer des réactions chimiques en l'absence de solvant organique en faisant appel à des forces mécaniques. Cette approche, novatrice en chimie médicinale, permettra la préparation rapide d'une chimiothèque ciblant le récepteur 5-HT₆ de la sérotonine, cible thérapeutique prometteuse pour le traitement des TSA, actuellement insuffisamment pris en charge. Une fois les propriétés pharmacologiques des molécules nouvellement synthétisées et leur impact sur les différentes voies de signalisation du récepteur caractérisés *in vitro* et *in vivo* par des approches de biologie cellulaire, biochimie et d'immunohistochimie, les plus prometteuses seront testées pour leur capacité à traiter les symptômes principaux et co-morbides dans deux modèles murins précliniques de TSA à forte valeur translationnelle, les souris n'exprimant pas le récepteur Mu des opioïdes (Oprm1^{-/-}) ou exprimant une forme mutée de la protéine synaptique Shank-3 (Shank3^{Δex13-16}).

Références des équipes, liées au projet :

1. Meffre J, Chaumont-Dubel S, Mannoury la Cour C, Loiseau F, Watson DJ, Dekeyne A, Séveno M, Rivet JM, Gaven F, Délérès P, Hervé D, Fone KC, Bockaert J, Millan MJ, Marin P. 5-HT₆ receptor recruitment of mTOR as a mechanism for perturbed cognition in schizophrenia. *EMBO Mol Med.* **2012**, *4*, 1043-1056.
2. Dühr F, Délérès P, Raynaud F, Séveno M, Morisset-Lopez S, Mannoury la Cour C, Millan MJ, Bockaert J, Marin P, Chaumont-Dubel S. Cdk5 induces constitutive activation of 5-HT₆ receptors to promote neurite growth. *Nat Chem Biol.* **2014**, *10*, 590-7.
3. Dual 5-HT₆ and D₃ Receptor Antagonists in a Group of 1H-Pyrrolo[3,2-c]quinolines with Neuroprotective and Pro-cognitive Activity. Grychowska, K.; Chaumont-Dubel, S.; Kurczab, R.; Koczurkiewicz, P.; Deville, C.; Krawczyk, M.; Pietrus, W.; Satała, G.; Buda, S.; Piska, K.; Drop, M.; Bantreil, X.; Lamaty, F.; Pękala, E.; Bojarski, A.; Popik, P.; Marin, P.; Zajdel, P. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 3183-3196.
4. mTOR activation by constitutively active serotonin₆ receptors as new paradigm in neuropathic pain and its treatment. Martin, P.-Y.; Doly, S.; Hamieh, A. L.; Chapuy, E.; Canale, V.; Drop, M.;



Chaumont-Dubel, S.; Bantreil, X.; Lamaty, F.; Bojarski, A.; Zajdel, P.; Eschalier, A.; Marin, P.; Courteix, C. *Progress in Neurobiology* **2020**: DOI : 10.1016/j.pneurobio.2020.101846

5. Efficient and sustainable synthesis of a potent and selective 5-HT₇ receptor antagonist employing a mechanochemical approach. Canale, V.; Frisi, V.; Bantreil, X.; Lamaty, F.; Zajdel, P. *ChemRxiv* **2020** : DOI : 10.26434/chemrxiv.12129390.v1

Profil du candidat.e :

Titulaire d'un Master 2 en chimie moléculaire ou équivalent (ingénieur.e chimiste). Les candidat.es hautement motivé.es doivent avoir un fort intérêt pour la chimie organique, la chimie médicinale et la biologie. Des compétences en synthèse organique, en analyse de composés organiques (RMN, IR, MS ...) sont requises. Des connaissances en biochimie et en biologie cellulaire sont souhaitables. Le projet nécessitera que le.la candidat.e soit formé.e à la manipulation d'animaux (expérimentation animale niveau 1) et aux études comportementales chez la souris. Un bon niveau en anglais sera nécessaire.

Contexte de travail

Le projet EcoSero6TSA est financé par l'iSITE MUSE (Montpellier Université d'Excellence) et fait l'objet d'une collaboration entre l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) et le Medical College de l'Université Jagellonne de Cracovie.

Les activités de recherche de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM, <https://ibmm.umontpellier.fr>) se situent à l'interface de la chimie et de la biologie, centrées sur les biomolécules essentielles et concernent leur conception, leur synthèse et leur pharmacologie. Ces biomolécules et leurs familles de composés sont utilisées comme molécules de base en pharmacologie pour l'étude des mécanismes physiologiques et pathologiques qui leur sont associés, elles sont également les molécules essentielles précurseurs des futurs médicaments. Parallèlement, les applications des biomolécules couvrent de vastes domaines tels que la cosmétologie, l'agroalimentaire, l'industrie vétérinaire et l'agrochimie respectueuse de l'environnement et s'inscrivant dans un cadre de développement durable (chimie verte). Dans ce contexte, l'équipe Chimie Verte et Technologies Innovantes de l'IBMM (<https://greenchem.cnrs.fr/>) se consacre à la réalisation et au développement d'une chimie plus respectueuse de l'environnement en faisant appel à des technologies de synthèse modernes telles que la mécano-chimie, le flux continu et les micro-ondes. Ces approches nous permettent la préparation efficace et éco-responsable de molécules organiques, de complexes organométalliques et de matériaux, en utilisant des approches sans solvant, des solvants alternatifs et la catalyse. L'équipe a notamment acquis une expertise unique et pionnière en mécanosynthèse organique et organométallique, aux niveaux régional, national et international.

L'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) de Montpellier (<https://www.igf.cnrs.fr>) est un centre de recherche fondamentale dont les travaux de recherche portent sur les processus de communication cellulaire et la signalisation cellulaire, plus particulièrement dans les domaines de la neurobiologie, la cardiologie, l'endocrinologie et l'oncologie. L'IGF est reconnu dans le monde entier pour ses réalisations passées dans le domaine des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), en particulier les récepteurs du glutamate et de la sérotonine.

L'IGF est un institut offrant toutes les technologies et l'infrastructure nécessaires pour les expériences de biochimie, de biologie cellulaire, et de pharmacologie, ainsi que pour les études physiologiques et comportementales. L'IGF héberge et gère des plateformes technologiques ouvertes à la communauté scientifique montpelliéraine, incluant une plateforme dédiée à la production de virus, une plateforme



de génomique, une plateforme d'imagerie du petit animal, une plateforme de protéomique et une plateforme de criblage pharmacologique et interactomique (plateforme Arpege). Ces plateformes organisent chaque année des formations dédiées aux utilisateurs, offrant ainsi une opportunité unique de formation et de transfert de connaissances aux étudiants et chercheurs recrutés en début de carrière.

La thèse réalisée dans deux instituts de renommée internationale, l'IBMM pour la partie chimie (Frédéric Lamaty, Xavier Bantreil) et l'IGF pour la biologie (Séverine Chaumont-Dubel, Philippe Marin), permettra au.à la candidat.e d'acquérir une solide formation pluridisciplinaire, à l'interface chimie-biologie et combinant des études moléculaires et comportementales, qui constituera un atout important pour sa future carrière.

Contraintes et risques :

Les travaux de thèse seront réalisés dans deux laboratoires différents de Montpellier.

En chimie : Travail sous hotte aspirante. Port obligatoire d'une blouse en coton, de lunettes de protection et de gants pour prévenir des risques chimiques.

En biologie : travail en salle de culture et sur des animaux, en animalerie. Les traitements des animaux peuvent nécessiter de façon très occasionnelle la venue au laboratoire sur une courte période le week-end.

Informations complémentaires :

Le contrat de thèse débutera le 1^{er} octobre 2020.

La rémunération brute mensuelle est d'environ 1780 €.

Pour postuler, merci de faire parvenir par mail, avec pour objet EcoSero6TSA, les documents listés ci-dessous à Frédéric Lamaty (frederic.lamaty@umontpellier.fr).

- CV
- Relevés des notes de M1 et M2
- Lettre de motivation
- Lettres de recommandation

