

Proposition de stage

Coordonnées	Tuteur : Said Youss Équipe/laboratoire : Onco and NeuroChemistry, Inserm UMR-S1172, JPArc Adresse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 3 rue du Pr. Laguesse, 59000 Lille E-mail : said.yous@univ-lille2.fr Tél. : 03 20 96 43 68
Titre du stage	Synthèse et évaluation d'antagonistes potentiels du récepteur A_{2A} pour le traitement de maladies neurodégénératives.

Résumé

Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par un dysfonctionnement progressif du système nerveux. Parmi ces maladies, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont les plus répandues. La population mondiale vieillissant, le nombre de personnes atteintes par ces maladies ne cesse d'accroître, posant ainsi un véritable problème de santé publique.

Les seuls traitements existant aujourd'hui sont symptomatiques et les recherches se tournent vers la découverte de nouvelles cibles pour la mise au point de traitements curatifs. Parmi ces cibles, la protéine transmembranaire A_{2A} a montré des résultats très prometteurs pour la maladie de Parkinson. Ainsi, les antagonistes de cette protéine sont à l'origine d'une amélioration de la motricité mais aussi d'effets neuroprotecteurs. Tandis que certains de ces ligands antagonistes sont en phase clinique pour la maladie de Parkinson, des travaux sur l'intérêt de ces composés dans la maladie d'Alzheimer se multiplient. Ainsi, nous basant sur les structures cristallines du RCPG A_{2A} et un modèle pharmacophorique de la littérature, différentes séries de molécules originales ont été validées par une étude de docking *in silico*. Parmi elles, des affinités prometteuses pour le récepteur A_{2A} ont été mesurées ($K_i \sim 10$ nM).

L'objectif du stage proposé consiste à exemplifier et évaluer ces séries chimiques en y apportant de nouvelles pharmacomodulations afin d'optimiser non seulement leur affinité mais également leurs propriétés ADME. Ces travaux feront appel à de solides connaissances en synthèse organique, en méthodes chromatographiques et d'analyses (RMN, LCMS). L'étudiant sera également amené à utiliser les logiciels et bases de données utilisés couramment en laboratoire (Isis-Draw, Reaxys, e-Novalys, TopSpin...).