

Sujet de thèse pour septembre/octobre 2025

Laboratoire : CEISAM, UMR CNRS 6230, Nantes Université

Equipe : SYMBIOSE (<https://ceisam.univ-nantes.fr/equipe-symbiose/>)

Titre du sujet de thèse:

« Synthèse et évaluations biologiques d'analogues de nucléos(t)ides pour la lutte contre les virus (ré)émergents »

Direction de thèse : M. Mathé-Allainmat (CR-CNRS ; monique.mathe@univ-nantes.fr) et M. Pipelier (PU ; muriel.pipelier@univ-nantes.fr)

Financement: Contrat Doctoral Nantes Université

Mots clé: antiviraux, nucléoside, synthèse multi-étape, chimie radicalaire, chimie click

Contexte :

Les maladies infectieuses d'origine virale représentent un enjeu majeur de santé publique en France comme dans le monde. La crise du SIDA apparue il y a 40 ans, et la récente pandémie de la COVID-19 en sont des témoignages frappants. De nombreux virus, (ré)émergents comme les virus de la dengue, Ebola, la variole du singe et d'autres hautement infectieux, sont classés par l'OMS comme agents pathogènes vecteurs de "maladies à menace élevée". La vaccination constitue un outil essentiel de prévention, et certaines recherches thérapeutiques ont abouti à des succès significatifs, comme dans le cas de la lutte contre le VIH ou les hépatites. Toutefois, il n'existe pas de médicaments antiviraux contre un grand nombre de virus (ré)émergents, mettant en évidence les limites de nos stratégies thérapeutiques.¹ Développer l'arsenal de molécules antivirales reste donc un enjeu primordial et d'actualité pour la communauté scientifique et médicale.

Parmi les antiviraux, les analogues de nucléosides constituent une famille importante qui joue un rôle crucial dans la réPLICATION virale. En effet un analogue non naturel de nucléoside, une fois incorporé dans un brin d'ADN (ou ARN), pourra inhiber la réPLICATION du virus en impliquant des mécanismes biologiques faisant appel à des enzymes clés comme la transcriptase inverse ou l'ARN-polymérase-ARN-dépendante (RdRp). De nombreux analogues ont ainsi été développés en modifiant le sucre, la base, ou la partie phosphorée du nucléos(t)ide pour conduire à de nouveaux agents thérapeutiques tels que l'AZT, la Ribavirine ou le Remdesivir (Figure 1).²

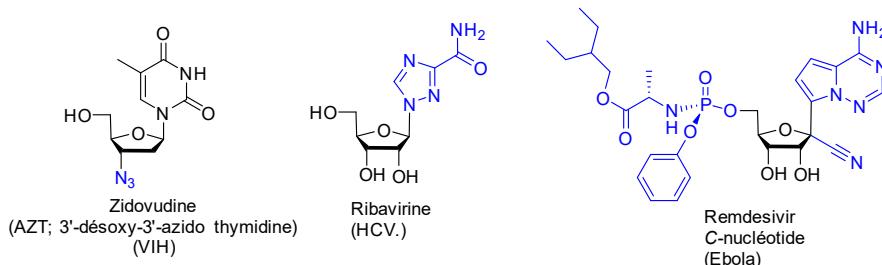


Figure 1

Objectifs :

L'équipe SYMBIOSE du laboratoire CEISAM (UMR CNRS 6230, Nantes) a acquis une forte expertise en chimie des nucléosides en développant plusieurs programmes de synthèse de dérivés nucléosidiques à travers des collaborations académiques³ ou industrielles.⁴ Depuis 2021 elle porte et anime un

¹ V. Roy, L. A. Agrofoglio, *Drug Discovery Today*, **2022**, 27(7), 1945. doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.01

² a) M. K. Yates *et al.*; *Antiviral Research* **2019**, 162, 5–21. b) M. K. Yates *et al.*; *Antiviral Research* **2018**, 15, 66–86

³ a) W. Hatton *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 36, 7390–7399. doi.org/10.1002/ejoc.201100859 ; b) L. Arzel *et al.* *J. Org. Chem.* **2016**, 81(22), 10742–10758. doi.org/10.1021/acs.joc.6b01822.

⁴ P. Sierocki *et al.*; *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20, 2715–2728. doi.org/10.1039/D1OB02451E

consortium de chimistes GAVO (Génération d'AntiViraux Originaux),⁵ financé par le CNRS (INC-CNRS) et associé au regroupement de virologistes VIROCRIB (INB-CNRS). Nos analogues de nucléos(t)ides présentent des caractéristiques chimiques bien spécifiques et appartiennent à deux familles de C-nucléosides distinctes : 1) la famille des 1'-C-nucléosides, analogues du médicament Remdesivir (VEKLURY)³ et la famille des 3'-désoxy-3'-C nucléosides innovante. Ces molécules peuvent être caractérisées comme des inhibiteurs à effet immédiat de la TI, ou des inhibiteurs à effet latent de la RdRp et certains composés ont montré une activité sur plusieurs virus.

Ces programmes ont conduit à mettre au point au sein du laboratoire, des stratégies de synthèse robustes pour accéder à des intermédiaires clés qui permettent de préparer de nouvelles familles de dérivés de type C-nucléos(t)ide. Le projet de thèse aura pour objectifs : (1) d'optimiser la(les) molécule(s) chef de file pour obtenir des composés à plus large spectre antiviral, (2) d'exploiter nos intermédiaires clés pour développer de nouvelles séries de C-nucléosides et (3) de mettre au point une nouvelle méthodologie de synthèse de ces intermédiaires clés à partir de nouveaux précurseurs facilement accessibles.⁶ Les nouveaux analogues de nucléosides seront évalués sur un panel de virus sur les plateformes de virologie partenaires, afin de caractériser leur profil antiviral et d'identifier les molécules les plus prometteuses ciblant notamment des arbovirus et virus à fièvre hémorragique.

Environnement et collaborations

CEISAM est le laboratoire de chimie moléculaire de Nantes Université et regroupe 5 équipes de recherche reconnues en synthèse organique et en chimie théorique, physique et analytique. Il dispose de nombreux équipements analytiques au sein de plateformes de RMN et analyses spectrométriques (<https://ceisam.univ-nantes.fr/equipements/>), animées par des ingénieurs spécialistes.

Le·la doctorant·e recruté·e travaillera dans un contexte collaboratif impliquant dans ce programme, plusieurs membres permanents de l'équipe SYMBIOSE ainsi que les virologistes partenaires.

Profil

Ce projet de recherche s'adresse à un(e) étudiant(e) diplômé(e) (ou en cours d'obtention du diplôme) d'un M2 (ou équivalent) en chimie organique et/ou thérapeutique. Avec de préférence une expérience en synthèse multi-étapes, il(elle) sera extrêmement motivé(e) par la synthèse exploratoire et possédant un goût prononcé pour les sujets à l'interface chimie/biologie. Le·la doctorant·e recruté·e sera amené·e à transmettre ses connaissances à d'autres étudiant·e·s (Master, Doctorat) et à présenter ses travaux en congrès internationaux.

⁵ <https://lejournal.cnrs.fr/articles/les-chimistes-du-projet-gavo-sattaquent-aux-virus>

⁶ V. Baran, *et al. Synthesis* **2025**, en ligne. DOI: 10.1055/s-0043-1773520