

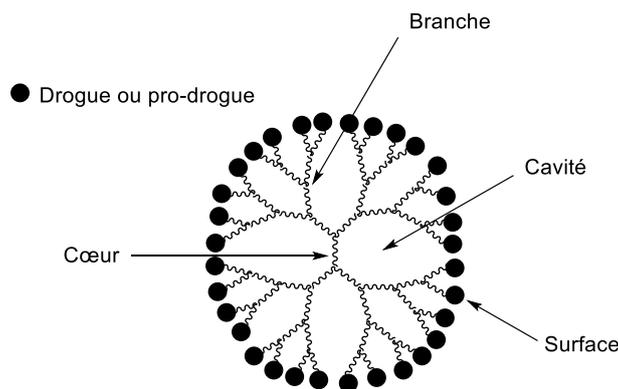
Dendrimères phosphorés multivalents : supports de médicaments et pro-médicaments multi-cibles à visée anti-cancéreuse et anti-infectieuse

Vania Bernardes-Génisson et Valérie Maraval

*Laboratoire de Chimie de Coordination, LCC, CNRS UPR-8241, 205 route de Narbonne,
31077 Toulouse cedex 4*

Les dendrimères sont des macromolécules arborescentes, tridimensionnelles, parfaitement définies contrairement aux polymères, et qui ont une grande compatibilité avec les systèmes du vivant. Ils sont le plus souvent préparés par des méthodes de synthèse divergentes qui permettent, à partir d'un cœur multivalent, de faire croître des branches par la répétition d'une séquence de réactions faisant intervenir un ou des monomères ramifiés. Depuis plusieurs décennies, les dendrimères ont été considérés dans différents domaines d'applications tels que les matériaux, la catalyse ou la biologie.¹ Dans le domaine de la biologie, les dendrimères ont surtout été utilisés comme nano-transporteurs pour améliorer la solubilité et faciliter la libération progressive de substances actives encapsulées dans les cavités de la structure dendritique. Bien que des dendrimères liés de façon covalente à des médicaments ou des pro-médicaments à différents niveaux de la structure dendritique (au cœur, dans les branches ou en surface) aient été décrits dans la littérature,² les exemples sont peu nombreux et rien n'a encore été proposé avec les dendrimères phosphorés.

Les dendrimères phosphorés étudiés depuis de nombreuses années dans l'équipe d'Anne-Marie Caminade possèdent un atome de phosphore à chaque point de divergence de leur structure, ce qui permet un suivi efficace et précis de chaque étape de leur synthèse par RMN ³¹P et par conséquent une pureté chimique élevée essentielle dans le domaine pharmaceutique.³



¹ A.-M. Caminade, C. O Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: towards catalytic, material and biomedical uses*, Wiley: Chichester, UK, **2011**, 1-538.

² J. Wang, L. Boxuan, L. Qiu, X. Qiao, H. Yang, *J. Bio. Eng.* **2022**, *16*, 18.

³ J.-P. Majoral, A.-M. Caminade, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 1457-1475.

Ce projet propose d'utiliser des dendrimères phosphorés multivalents comme point d'ancrage pour des médicaments et des pro-médicaments avec pour objectifs (i) d'améliorer l'efficacité de médicaments existants par effet de multivalence, (ii) d'améliorer la solubilité ou la perméabilité membranaire en jouant sur les propriétés physico-chimiques des dendrimères et (iii) de maîtriser la libération progressive de molécules actives par clivage de liens de type ester, amide ou autre en milieu biologique. L'utilisation de dendrimères dans ce domaine d'application est attractive car une grande variété de groupements fonctionnels peut être introduite sur la structure dendritique, ce qui permet d'envisager le greffage de médicaments à leur périphérie par l'intermédiaire d'une grande diversité de liens. Le greffage de deux molécules actives ayant des mécanismes d'action différents sur la surface d'un même dendrimère pourra également être envisagé dans l'objectif d'avoir un effet de complémentarité via un mécanisme d'action de type multi-cibles. Cette approche pourrait contribuer à limiter les risques de développement de résistance à certains médicaments. De plus, le double greffage alternant d'un médicament et d'un groupement polaire à la périphérie d'un même dendrimère sera également envisagé afin de rendre compatible la solubilité globale du dendrimère avec les milieux physiologiques. Seront particulièrement ciblés dans le cadre de cette thèse des dendrimères portant des (pro)médicaments anti-cancéreux et anti-infectieux.

Financement par le Ministère de l'Enseignement Supérieur de de la Recherche acquis.

Début de thèse : 1^{er} octobre 2023

Profil recherché : Le/la candidat(e) devra posséder de bonnes connaissances théoriques en chimie organique et des connaissances de base en chimie du phosphore seront appréciées. Il/elle devra avoir des compétences expérimentales en synthèse (travail sous atmosphère inerte avec rampe à vide), en méthodes de purification (distillation, chromatographie sur colonne de silice, cristallisation, extraction...), d'analyse et de caractérisation de molécules organiques et organo-phosphorées (RMN, IR, SM...). Des expériences de travail à l'interface de la chimie et de la biologie seront également appréciées.