

## OFFRE STAGE MASTER 2 LYON EN CHIMIE MEDICINALE

Lieu de travail : équipe COSSBA, UMR CNRS 5246 - ISPB - Faculté de pharmacie de Lyon – 8 avenue Rockefeller – France.

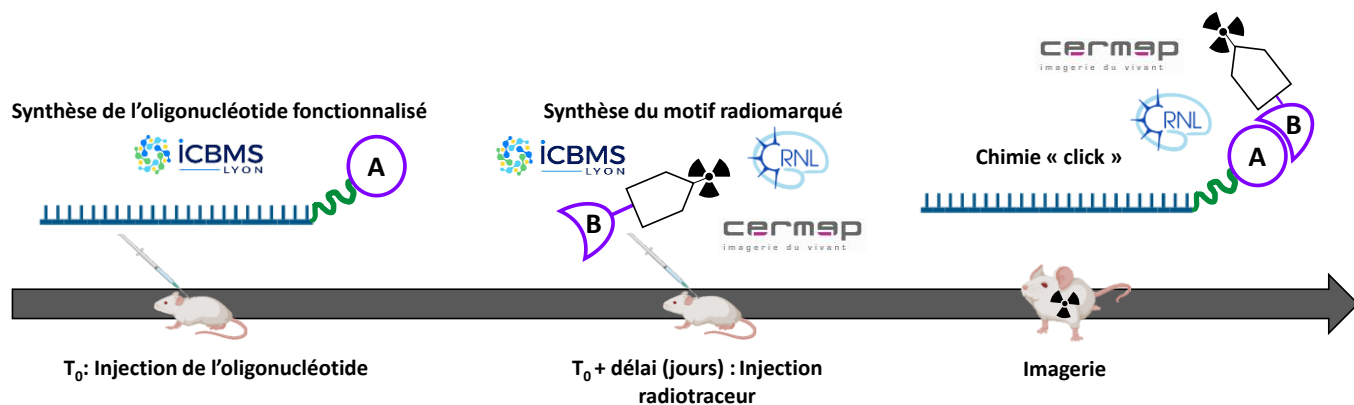
Intitulé du sujet : **Développement d'une méthodologie de radiomarquage par le fluor-18 d'oligonucléotides antisens par chimie bio-orthogonale.**

Mots clés : Chimie médicinale, synthèse organique, chimie « click », chimie bioorthogonale, sondes de radiomarquage, imagerie médicale, maladies neurodégénératives.

Les oligonucléotides antisens sont des petits enchainements d'acides nucléiques de synthèse, complémentaires d'une séquence spécifique d'ARN ou d'ADN. Capables de moduler l'expression des gènes, la recherche d'oligonucléotides antisens thérapeutiques a connu un large succès avec l'autorisation de mise sur le marché du Spinraza® en 2016, premier médicament de ce type dans le traitement de l'amyotrophie spinale. Toutefois, il subsiste des incertitudes concernant leur métabolisme et leur pharmacocinétique.

C'est dans ce contexte que le projet de recherche proposé se focalisera sur le développement d'une méthodologie de radiomarquage d'oligonucléotides antisens ayant des propriétés thérapeutiques dans le traitement de maladies neurologiques rares. Ce marquage permettra d'explorer la pharmacocinétique de ces molécules par imagerie TEP (tomographie par émission de positons). Basée sur des procédés de chimie « click » bio-orthogonale, la stratégie de marquage utilise une réaction de chimie click extrêmement rapide *in vivo* entre deux motifs chimiques (nommés A et B dans la figure plus bas) pour radiomarquer l'oligonucléotide pénétrant dans le système nerveux central.

**Le stagiaire travaillera au sein de l'équipe COSSBA (COnception et Synthèse de Substances Biologiquement Actives, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire - ICBMS). II/Elle se verra confier 1) la fonctionnalisation de l'oligonucléotide par le motif A et la synthèse du précurseur de radiosynthèse couplé au motif B et 2) la mise au point de la réaction de chimie click en série froide.**



La faisabilité du radiomarquage au fluor 18 sera ensuite étudiée par l'équipe BIORAN sur la plateforme du CERMEP, qui possède une grande expertise en radiosynthèse. En fonction de l'avancement du projet, le/la stagiaire pourra participer à la synthèse radioactive. Les résultats obtenus lors de cette recherche permettront d'étendre cette stratégie de radiosynthèse à d'autres oligonucléotides antisens déjà identifiés, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes d'action de ces composés.

## Profil du candidat

Le/la candidat(e) sera impliqué(e) dans la synthèse, la purification et la caractérisation (RMN, LC-MS) des composés synthétisés. Il/elle devra donc posséder un **solide bagage en chimie organique** et être intéressé(e) par la radiochimie.

## Candidature

Prise de fonction : Janvier 2024

Documents à fournir : CV (cursus, détail des compétences théoriques du M1 et des compétences pratiques en synthèse organique lors du stage de M1), lettre de motivation, relevé de notes du M1.

A envoyer à : [amanda.garrido@univ-lyon1.fr](mailto:amanda.garrido@univ-lyon1.fr), [thierry.lomberget@univ-lyon1.fr](mailto:thierry.lomberget@univ-lyon1.fr), [sylvie.radix@univ-lyon1.fr](mailto:sylvie.radix@univ-lyon1.fr)  
et [wael.zeinyeh@univ-lyon1.fr](mailto:wael.zeinyeh@univ-lyon1.fr)