

Offre de Thèse
Université de Picardie Jules Verne, Amiens
UFR de Pharmacie, LG2A

Etude de nouvelles cibles enzymatiques microbiennes pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

Financement : Public : L'attribution du financement est dépendante de la qualité du dossier universitaire du candidat. Le candidat devra avoir un bon dossier universitaire. Pour faire acte de candidature, l'étudiant devra être ressortissant d'un pays de l'Union Européenne

Niveau de salaire : < 25 K€ brut annuel

Lieu de travail : Université de Picardie Jules Verne, Amiens – France

Début de Thèse : Octobre 2020

Spécialité : Chimie Thérapeutique - Biologie, médecine, santé

Le laboratoire AGIR (AGents Infectieux, Résistance et chimiothérapie) est une des équipes de recherche de l'Université de Picardie Jules Verne. L'objectif de recherche de l'équipe AGIR est d'appréhender différentes problématiques infectieuses en santé humaine par une approche globale et transdisciplinaire. Le laboratoire AGIR s'intéresse à la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux anti-infectieux capables de combattre les phénomènes de résistance. La lutte contre les phénomènes de résistance constitue l'un des enjeux majeurs de l'antibiothérapie moderne. L'équipe regroupe des compétences en chimie de synthèse, physicochimie, modélisation moléculaire, microbiologie, pharmacocinétique, développement de modèles cellulaires et animaux, de l'épidémiologie et de la recherche clinique. Nous étudierons plus particulièrement les agents infectieux : BK virus, *Plasmodium*, bactéries ESKAPE, mycobactéries.

Site web :

<https://agir.u-picardie.fr/>

Description du sujet de thèse

Le développement de la résistance aux antibiotiques et aux antiparasitaires actuels constitue un véritable enjeu de santé publique. La multi-résistance est particulièrement préoccupante chez les bactéries à Gram négatif isolées des infections nosocomiales telles *P. aeruginosa*, les entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*) et également chez des entérobactéries hautement virulentes telles que *Y. pestis*, agent de la peste. La diminution d'efficacité des traitements antipaludiques représente également un problème de santé publique. *P. falciparum*, l'espèce la plus virulente, est à l'origine de la plupart des décès dus au paludisme. Par conséquent, il y a urgence à identifier et développer de nouveaux traitements efficaces ciblant de nouveaux processus biologiques vitaux non ciblés par les agents anti-infectieux actuels pour éviter les résistances croisées. Le métabolisme des lipides membranaires est l'un d'eux car indispensable au maintien de l'intégrité cellulaire. Ainsi, bloquer le bon fonctionnement des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides membranaires est une voie thérapeutique prometteuse. Les enzymes FabZ et PfACBP sont particulièrement intéressantes car (i) pas ou très peu exprimées chez l'homme, (ii) retrouvées chez *P. aeruginosa*, les entérobactéries et *P. falciparum*, pathogènes que nous ciblons plus particulièrement dans ce projet.

L'objectif de cette thèse est la synthèse et l'étude d'inhibiteurs sélectifs des enzymes FabZ et/ou PfACBP qui sont impliquées dans le métabolisme des lipides membranaires de ces pathogènes. Ces travaux feront l'objet d'une collaboration entre l'équipe AGIR, l'équipe LBHE (Laboratoire de la barrière hémato-encéphalique, Université d'Artois, UR 2465, Lens) et deux équipes de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (Unité de Développements Analytiques et Bioanalyse, Brétigny sur Orge et Unité Parasitologie et entomologie, Département de microbiologie et de maladies infectieuses, IRBA / VITROME, Aix-Marseille). Ces trois équipes apporteront leurs savoirs faire complémentaires en biologie, notamment par la réalisation des tests *in vivo*, de l'étude du mécanisme d'action, de l'étude des propriétés pharmacocinétiques et des tests de toxicité vis-à-vis de la BHE.

Profil des candidats :

Le candidat doit être ressortissant de l'UE. Le profil du candidat(e) recherché(e) est de type ingénieur chimiste ou universitaire avec un très bon dossier universitaire. Le candidat de formation chimiste organicien, chimiste en chimie médicinale, pharmacien devra avoir une expérience en synthèse hétérocyclique et asymétrique. L'objectif de la thèse concerne la synthèse et l'étude de nouveaux antibiotiques. La personne recrutée devra être intéressée à travailler à l'interface de la chimie et de la biologie (chimie thérapeutique).

Eléments à fournir pour la candidature

Ce dossier de candidature doit comprendre

- Un curriculum vitae complet détaillant la nature des études universitaires suivies en premier, second et troisième cycle (avec précision des mentions) ainsi que le classement obtenu chaque année.
- Une lettre de recommandation du responsable de l'équipe d'accueil et /ou du maître de stage dans laquelle l'étudiant a effectué son stage de Master 2.
- Une lettre de motivation de la part du candidat mettant clairement en évidence les compétences qu'il pense avoir acquises pour mener à bien le projet de thèse proposé.
- l'avis du directeur de master2,
- une photocopie de la carte d'identité,
- la copie du baccalauréat du candidat,
- la copie de l'ensemble des diplômes et justificatifs des notes obtenues,
- la copie du master 2 ou un certificat de scolarité.

Date limite de candidature

22/04/2020

Pour répondre à cette offre :

Pour tout renseignement sur le sujet de recherche, prendre contact avec :
Prof. Pascal SONNET : pascal.sonnet@u-picardie.fr

Mots clés associés : **Antibactérien, antipaludique, chimie hétérocyclique, synthèse asymétrique, lipides membranaires.**