

## **Proposition de Sujet de Thèse pour Contrat Doctoral UCA**

Adresse e-mail à utiliser pour toute correspondance :

maria.duca@unice.fr

### **Titre de la thèse**

Conception et synthèse de nouvelles molécules bioactives capables d'induire la différenciation de cellules souches cancéreuses : ciblage du cancer du colon et du glioblastome vers des nouvelles chimiothérapies

### **Thesis Title**

Design and synthesis of new bioactive molecules inducing cancer stem cells differentiation: targeting of colon cancer and glioblastoma toward new chemotherapies

### **Directeur de Thèse (HDR ou assimilé)**

Nom : Duca

Prénom : Maria

Téléphone : 0492076153

Courriel : maria.duca@unice.fr

### **Laboratoire d'accueil**

ICN

### **Co-directeur**

Nom :

Prénom :

HDR :

Unité de recherche :

Téléphone :

Courriel :

### **Domaine Scientifique**

DS4 - Chimie

## Description du sujet

Un nombre croissant d'études suggère que les cellules souches cancéreuses (CSC) sont à l'origine des échecs de traitement des cancers. Les CSCs représentent une fraction minoritaire de cellules tumorales, capables de s'auto-renouveler et de se différencier. Elles sont impliquées dans le développement métastatique et sont résistantes aux chimiothérapies, permettant l'émergence de récidives tumorales. Les CSCs constituent donc une cible privilégiée pour la mise en place des stratégies thérapeutiques limitant les récidives tumorales et la formation de métastases.

Le but de ce projet est de développer de nouvelles séries de molécules bioactives à partir de plusieurs hits identifiés au laboratoire dans le but d'induire la différenciation des CSCs et les rendre sensibles aux chimiothérapies. Dans un premier temps, la synthèse de composés possédants des structures de type hétérocyclique sera effectuée avec la mise au point de méthodologies de synthèse innovantes. Dans un deuxième temps, les composés synthétisés seront évalués au niveau intracellulaire sur plusieurs cancers (en particulier cancer du côlon et glioblastome) pour définir des relations structure-activité. Ces tests biologiques seront effectués grâce à des collaborations avec nos partenaires biologistes à l'Institut de Biologie Valrose de Nice et à l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Montpellier. Dans un troisième temps, une optimisation chimique sera effectuée afin d'améliorer l'activité biologique des molécules les plus actives ainsi que les caractéristiques physicochimiques pour leur application thérapeutique.

## Description of the thesis

Compelling evidence suggests that cancer stem cells (CSC) are the roots of current shortcomings in advanced and metastatic colorectal cancer treatment. CSC represents a minor subpopulation of tumor cells endowed with self-renewal and multi-lineage differentiation capacity which can escape from both conventional and targeted therapies (cetuximab, avastin), disseminate and seed metastasis. For that reason, Targeting CSC has become a major goal to design new therapeutic routes that may prevent tumor relapse and metastasis.

The aim of this project is the development of new series of bioactive molecules starting from hits validated previously in our group and able to induce the differentiation of CSCs thus rendering these cells sensitive to classical chemotherapy. First, the synthesis of compounds bearing various kinds of heterocyclic structures will be performed with the development of new synthetic methodologies. Second, the synthesized compounds will be evaluated for their intracellular activity on various cancers (especially colon cancer and glioblastoma) in order to obtain structure-activity relationships. These biological assays will be performed thanks to established collaborations with biologists of the Institut de Biologie Valrose in Nice and Institut de Génomique Fonctionnelle in Montpellier. Third, the medicinal chemistry optimization of the most active compounds will be performed in order to increase the biological activity as well as improve the physico-chemical properties toward their therapeutic application.

## Informations complémentaires

Le candidat doit avoir des solides connaissances de chimie organique et doit avoir obtenu

son M2 au cours de 2 dernières années avec une mention AB minimum. Le candidat doit aussi être motivé et fortement intéressé par les projets se situant à l'interface chimie-biologie.

Pour postuler, envoyer un CV (avec les contacts d'au moins deux références) et une lettre de motivation décrivant vos intérêts scientifiques et le projet de carrière, en anglais ou en français à [maria.duca@unice.fr](mailto:maria.duca@unice.fr)