

# SUJET DE THESE ED 614 & 615

## Sujet de thèse

Informations sur l'équipe	
Nom & Prénom du porteur du sujet	COURTIOUX Bertrand
Nom de l'équipe	UMR INSERM 1094 NET
Adresse de messagerie du porteur du sujet	bertrand.courtioux@unilim.fr
Téléphone	05 55 43 58 29
Adresse	Faculté de Pharmacie, 2 rue du Dr Marcland 87025 Limoges
Co-direction envisagée éventuellement	Pr. Jean GUILLON UFR des Sciences Pharmaceutiques - Collège Sciences de la Santé - INSERM U1212 / UMR CNRS 5320 - Laboratoire ARNA Université de Bordeaux - 146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex – France jean.guillon@u-bordeaux.fr
Informations sur le sujet	
Titre du sujet	Conception, synthèse et évaluation de nouvelles entités moléculaires ligands potentiels de G-Quadruplexes comme agents anti- <i>Trypanosoma</i>
Mots clés	Maladie du sommeil, parasitologie, Chimie, pharmacologie
Présentation détaillée du projet doctoral (1 page maximum)	<p>La notion de « maladies tropicales négligées » regroupe une catégorie de maladies qui touchent presque exclusivement les personnes pauvres, sans voix politique, et dans lesquelles l'industrie pharmaceutique n'investit que très peu. Parmi ces maladies on retrouve la Trypanosomose Humaine Africaine (THA), aussi appelée maladie du sommeil, qui est une infection parasitaire due aux trypanosomes. Deux formes sont pathogènes pour l'Homme, <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>, présent en Afrique de l'Ouest et Centrale à l'origine d'une forme chronique de la maladie et <i>T. b. rhodeseinse</i>, présent en Afrique de l'Est et responsable d'une forme aiguë de la maladie. Ces deux formes sont transmises par la piqûre d'une glossine (mouche) déjà infestée, communément appelée <b>mouche tsé-tsé</b>. Les personnes les plus exposées à la mouche tsé-tsé sont les populations rurales qui travaillent dans l'agriculture, la pêche et la chasse ou qui ont une activité à proximité des points d'eau comme les rivières. En 2015, on estime que 20 000 personnes ont été contaminées.</p> <p>La maladie évolue en deux stades au cours desquels le parasite va se multiplier. Le trypanosome est d'abord transmis à l'Homme lors de la piqûre par la glossine. Toutefois, la maladie se transmet aussi de la femme enceinte à l'enfant et dans quelques rares cas par contact sexuel. Le premier stade est caractérisé par la dissémination du parasite dans la circulation sanguine et lymphatique. A ce stade, les symptômes ne sont pas spécifiques, c'est-à-dire que les signes cliniques ne permettent pas à eux seuls de diagnostiquer la maladie. Le patient souffre parfois de douleurs articulaires, de démangeaisons, de fièvres. Il peut aussi présenter une augmentation de la taille des ganglions au niveau cervical, du foie et de la rate et un œdème du visage, mais ces symptômes ne sont pas systématiques. Le deuxième stade touche le système nerveux central. Le patient présente des troubles du sommeil évoluant vers une altération du cycle veille-sommeil, d'où le nom de cette maladie. Des troubles du</p>

Document à compléter en français et/ou en anglais

## SUJET DE THESE ED 614 & 615

	<p>comportement ainsi que des troubles sensitifs, endocriniens ou moteurs apparaissent, et les malades peuvent aussi présenter une extrême maigreur. En l'absence de traitement, la maladie évolue vers la somnolence, le coma et la mort (Bonnet <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Les chances de guérison sont d'autant plus élevées que le diagnostic est précoce. Le premier stade de la maladie est relativement simple à traiter grâce à la Pentamidine ou la Suramine. En revanche, les traitements sont beaucoup plus compliqués, aléatoires et coûteux une fois que le système nerveux central est atteint. Le traitement dans ce cas n'est pas sans conséquence. En effet les molécules actives doivent être capable de franchir la barrière hémato méningée afin d'atteindre le parasite. Ainsi le Mélarsoprol, a longtemps était l'uniquement traitement à disposition pour le traitement de ce stade. Mais un des gros problèmes de ce médicament, est la présence de nombreux effets indésirables dont notamment le plus grave pouvant apparaître dans 10 % des cas traités, qui est une encéphalopathie arsenicale, mortelle pour la moitié des patients (Pépin <i>et al.</i>, 2001). L'Eflornithine ou <math>\alpha</math>-difluoromethylornithine (DFMO), est la plus récente des molécules actives contre la THA. Apparue en 1981, elle lutte contre le stade 2 de la THA à <i>T. b. gambiense</i>, offrant de ce fait une alternative au Mélarsoprol (Sekhar <i>et al.</i>, 2014). Le Nifurtimox ou 5-nitrofurane, est une molécule initialement utilisée dans le traitement de la trypanosomose américaine appelée aussi maladie de Chagas. Son utilisation pour le traitement de la THA n'est pas envisagée en monothérapie, mais il est employé dans une association avec l'Eflornithine dénommée NECT (Nifurtimox-Eflornithine Combinaison Therapy). Cette association est envisagée notamment dans le traitement contre <i>T. b. gambiense</i> lors de cas de résistances à l'Eflornithine utilisée en monothérapie. De plus cette combinaison semble plus efficace qu'une monothérapie et permet de réduire la durée de traitement (Priotto <i>et al.</i>, 2009). Un des avantages de son emploi est sa prise par voie orale facilitant la prise en charge des patients. Malheureusement, ces médicaments présentent des limites d'utilisation d'une part par leur sélectivité de stade et d'espèces, et d'autre part par le développement de résistances freinant ainsi leur action dans les populations de malades. C'est pourquoi l'étude de nouveaux traitements anti-THA est primordiale, et repose sur l'idée de trouver une molécule sure et efficace, facile d'emploi avec une préférence pour la voie orale, sans effet indésirable, active sur les deux stades et les deux espèces et à faible coût (Bisser <i>et al.</i>, 2012).</p>
<p style="text-align: center;">Objectif et contexte (300 mots max)</p>	<p>L'objectif principal de ce projet est donc de proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques, efficaces pour les deux stades de la maladie, faciles d'administration et présentant un minimum de risques pour le patient. Concrètement et sur la période d'une thèse, l'objectif sera de déterminer les molécules ayant une efficacité certaines sur les modèles <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. Par la suite une ouverture au monde pharmaceutico-industriel sera envisagée.</p> <p>Le traitement idéal devant être efficace sur les deux souches parasitaires, sur les stades de la maladie, de prise aisée et peu coûteux. Une nouvelle génération de molécules part du postulat que chez les parasites eucaryotes, les télomères et la télomérase sont essentiels dans de nombreuses fonctions (transcription, réplication <i>etc</i> ...) mais également pour d'autres mécanismes de contrôle des gènes. Par exemple, l'enzyme télomérase se</p>

*Document à compléter en français et/ou en anglais*

## SUJET DE THESE ED 614 & 615

	<p>retrouve chez les parasites protozoaires unicellulaires pathogènes, tels que <i>Plasmodium</i> spp., <i>Trypanosoma</i> spp., et <i>Leishmania</i> spp (Cano et al., 1999 ; Tidwell et al., 2007 ; Leeder et al., 2016). Les télomères de ces organismes ont la même séquence de répétitions T2AG3 en tandem que chez les télomères humains. Ces protozoaires subissent une division cellulaire très rapide, mais le raccourcissement des télomères étant limité par la télomérase, ces cellules, comme les cellules tumorales, peuvent subir un nombre illimité de divisions cellulaires. De ce fait, l'ensemble (télomères, télomérase et protéines) a été proposé comme une cible potentielle pour le développement de médicaments antiparasitaires. Notre projet est donc de mener à bien la fonctionnalisation des <b>molécules ligands G-Quadruplexes</b> vers des <b>potentialités thérapeutiques avérées sur une souche parasitaire : le trypanosome</b>. En tout état de cause, il semble que nous soyons les seuls actuellement sur ce projet au niveau national mais aussi international.</p>
<p>Résultats attendus (300 mots max)</p>	<p>Chaque composé synthétisé sera testé <i>in vitro</i> sur une souche de trypanosome <i>T. b. brucei</i> AnTat 1.9, souche non pathogène pour l'Homme par la présence d'un complexe trypanolytique composé d'un apolipoprotéine L-1 et d'une haptoglobuline Hpr, afin de déterminer la concentration inhibitrice 50 (IC50). Cette détermination permettra de renseigner sur l'activité trypanocide des molécules et sur leur intérêt dans la poursuite des tests. Parallèlement à ces tests, des études de cytotoxicité, et des tests d'Ames seront menés pour évaluer la toxicité des composés. Dès lors, que l'IC50 et la toxicité seront connues, des études de pharmacocinétique <i>in vitro</i> sur microsomes hépatiques notamment devront être réalisées pour connaître le profil biologique des composés.</p> <p>Dans un second temps, le ou les meilleurs candidats, seront alors évalués <i>in vivo</i> sur un modèle murin infectés par une souche de <i>Trypanosoma brucei</i> AnTat 1.1E, souche capable de franchir la BHE et de provoquer une infection chronique de la maladie permettant une analyse dans le temps des produits. Il sera nécessaire d'évaluer la pharmacocinétique des molécules avec le schéma ADME (Administration, Distribution, Métabolisation et Excrétion) pour connaître le comportement des composés au sein d'une entité vivante. L'étude du franchissement de la BHE sera une étape obligatoire car l'intérêt des nouvelles molécules est leur passage au niveau du SNC sans distinction du stade pour éviter la ponction lombaire. De plus, le choix de l'administration par voie orale des composés devra être envisagé dans notre étude pour faciliter le traitement et le suivi des patients. Une étude notamment du passage au niveau de la barrière intestinale sera donc menée sur ces lots de souris. La dernière étape des études <i>in vivo</i> sera d'évaluer la dose minimale efficace, tout en mesurant les éventuels effets indésirables retrouvés.</p>
<p>Références bibliographiques (10 max)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Guillon J, Cohen A, Das RN, Boudot C, Gueddouda NM, Moreau S, Ronga L, Savrimoutou S, Basmaciyani L, Tisnerat C, Mestancier S, Rubio S, Amaziane S, Dassonville-Klimpt A, Azas N, Courtieux B, Mergny JL, Mullié C, Sonnet P. Design, synthesis, and antiprotozoal evaluation of new 2,9-bis[(substituted-aminomethyl)phenyl]-1,10-phenanthroline derivatives. <i>Chem Biol Drug Des.</i> 2017. doi: 10.1111/cbdd.13164.</li> <li>- Bonnet J, Boudot C, Courtieux B. Overview of the Diagnostic Methods Used in the Field for Human African Trypanosomiasis: What Could Change in the Next</li> </ul>

## SUJET DE THESE ED 614 & 615

	Years? Biomed Res Int. 2015; 2015:583262. doi: 10.1155/2015/583262.
Financement doctoral	<i>Sous réserve de financement</i>
<b>Informations sur le candidat</b>	
Profil et compétences recherchées	Les compétences indispensables portent sur les domaines de la biologie (biologie cellulaire, parasitologie, pharmacologie) mais aussi de façon tout aussi importante des compétences seront nécessaire en chimie. Un candidat avec un parcours pharmaceutique serait le bienvenu mais le concours est ouvert très largement aux autres profils.

<b>Diffusion</b>	
Souhaitez-vous que le sujet soit déposé sur le site de l'ABG par le collège doctoral ?	Oui