

Développement de nouvelles alkoxyamines activées par les nitroréductases pour le traitement de maladies parasitaires

De tous temps, les maladies infectieuses ont eu un impact important sur le déroulement des campagnes et opérations militaires.^[1] Depuis le début des années 2000, les autorités sanitaires internationales ont observé une accélération de l'apparition ou de la réapparition de maladies au fort potentiel épidémique. Les Forces armées françaises de souveraineté ou en opération sont exposées au risque de ces maladies (ré)-émergentes. Malgré la mise en œuvre de mesures de prophylaxie, des risques infectieux persistent liés aux problèmes d'hygiène du milieu, à la vie en collectivité et à la situation opérationnelle mais aussi à l'environnement tropical et à la résistance observée dans le traitement de certaines parasitoses.

Parmi les agents pathogènes responsables de ces parasitoses, se trouvent des protozoaires responsables de maladies potentiellement fatales pour l'Homme en l'absence de traitement. Nous pouvons citer les leishmanioses, la trypanosomiase humaine américaine, la trypanosomiase humaine africaine, les schistosomiasis et le paludisme.^[2] A l'exception du paludisme,^[3] aucun vaccin n'ayant pour l'instant été développé, le traitement de ces maladies repose sur l'administration de molécules anciennes pour lesquelles de plus en plus de cas de résistance sont observés.^[4-7] **Le développement de nouveaux médicaments efficaces, abordables, actifs contre ces parasitoses, constitue désormais un objectif majeur de santé publique.**

En 2012, notre laboratoire a développé le concept d'alkoxyamines activables à la demande (**schéma 1**): **une alkoxyamine stable est transformée en alkoxyamine labile par un déclencheur chimique,^[8] ou enzymatique via une séquence peptidique reconnue.^[9]** L'homolyse de l'alkoxyamine labile génère des espèces radicalaires cytotoxiques.

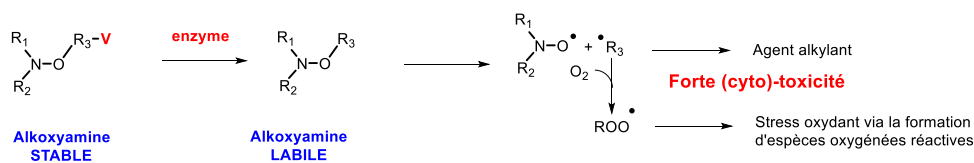


Schéma 1 : Principe du concept d'alkoxyamines activées par les enzymes.

Dans le cadre de ce projet de thèse, nous envisageons de **développer une famille d'alkoxyamines nitrées à visée antiparasitaire dont l'homolyse serait déclenchée par réduction enzymatique du groupement nitro par les nitroréductases (NTR) de type 1** (Schéma 2). La nouveauté de ces composés réside dans la **génération d'espèces radicalaires très réactives associée à un système d'activation très sélectif basé sur l'activité enzymatique des nitroréductases (NTR)**, enzymes essentielles des parasites. Le radical alkyle formé pourra alkyler les NTR ou toute autre cible située à proximité et ainsi conduire à la mort du parasite. **Les NTR seraient donc à la fois l'activateur de ces nouvelles molécules mais aussi les cibles** (espèce alkylée). L'absence de NTR chez les mammifères devrait permettre d'observer **une grande sélectivité des alkoxyamines pour les parasites** vis-à-vis des cellules de mammifères.

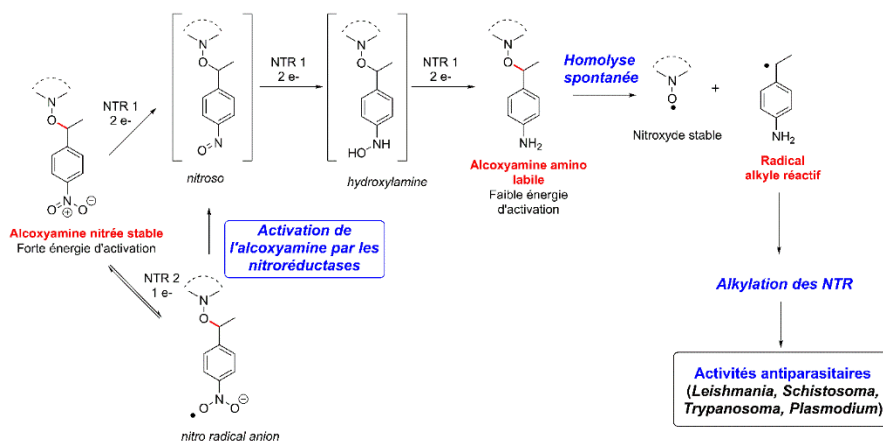


Schéma 2 : Activation des alkoxyamines nitrées par les nitroréductases, adapté de [10].

L'activité enzymatique spécifique des parasites à l'origine de l'activité radicalaire des composés proposés dans ce projet pourrait non seulement répondre au traitement de parasitoses des militaires et des populations mais aussi d'étendre le spectre d'action à d'autres parasitoses, un avantage en présence de co-infections.

Références : [1] Debord, T. et al. *Méd. Mal. Infect.* **1996**, 26, 402; [2] Murray, C.J.L. et al. *Lancet* **2012**, 380, 2197; [3] Vandoolaeghe, P. et al. *Pan. Afr. Med. J.* **2018**, 30, 142; [4] Balikagala, B. et al. *N. Engl. J. Med.* **2021**, 385, 1163; [5] Thétiot-Laurent, S. A.-L. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7936; [6] Brun, R. et al. *Lancet* **2010**, 375, 148; [7] Benbella, I. et al. *Pan. Afr. Med. J.* **2016**, 23, 194; [8] Brémond, P. et al. *Org. Lett.* **2012**, 14, 358; [9] a) Audran, G. et al. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 3663; b) Seren, S. et al. *Med. Chem.* **2022**, 65, 9253; c) Embo-Ibouanga, A.W. et al. *Molecules*, **2024**, soumis; d) Embo-Ibouanga, A.W. et al. *Life* **2024**, soumis ; [10] Patterson, S. et al. *Trends Parasitol.* **2014**, 30, 289.

Information candidat :

Le(a) candidat(e) aura en charge le développement de la partie organique du projet. L'évaluation biologique sera réalisée dans différentes institutions de recherche. Le(a) candidat(e) devra obtenir son Master Recherche en chimie organique avec mention. Le(a) candidat(e) devra posséder une solide expérience en synthèse organique pour réaliser des réactions sous atmosphère inerte, pour purifier les composés organiques et pour effectuer les analyses usuelles en chimie organique (1H, 13C, DEPT, HMBC ...)

Financement : cette thèse fait l'objet d'une demande de cofinancement AID-AMU, dans le cadre de l'appel à projet AID classique.

Le(a) candidat(e) enverra **par e-mail** *i*) une lettre de motivation, *ii*) les notes obtenues dans le master 2 et *iii*) un CV détaillé incluant deux noms de référence au Dr. Sophie THETIOT-LAURENT (sophie.thetiot-laurent@univ-amu.fr) et au Pr. Sylvain MARQUE (sylvain.marque@univ-amu.fr).