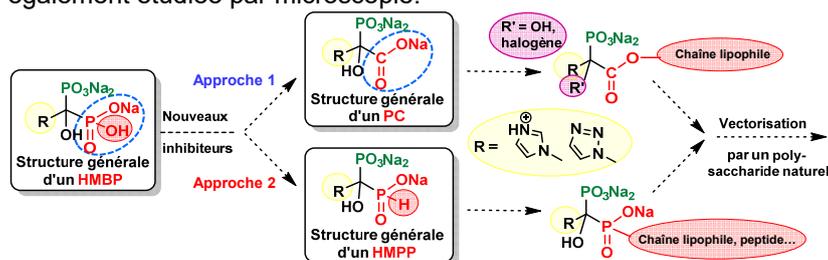


**Laboratoire de Chimie, Structures et Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques
CSPBAT - UMR CNRS 7244 - Equipe CBS - UFR SMBH, Bobigny**

Sujet de thèse : Synthèse et vectorisation d'inhibiteurs phosphorés d'enzymes de la voie de biosynthèse des isoprénoïdes pour des traitements anti-cancéreux

Les enzymes de la voie de biosynthèse des isoprénoïdes sont des cibles intéressantes dans la conception de molécules thérapeutiques antitumorales. En effet, la farnésyl pyrophosphate synthase (FPPS) et la géranylgeranyl pyrophosphate synthase (GGPPS) sont des enzymes cytoplasmiques clés de cette voie dans la biosynthèse de métabolites essentiels tels que le cholestérol ou dans la prénylation de protéines cytoplasmiques impliquées dans les fonctions cellulaires comme la survie ou la migration. Inhiber l'action de ces enzymes constitue donc une stratégie intéressante pour conduire à la mort cellulaire tumorale. Plusieurs inhibiteurs connus de cette voie interviennent à différents niveaux. Parmi eux, figurent par exemple les statines, mais aussi des analogues phosphorés ou carboxyliques.

L'objectif de cette thèse sera de concevoir des inhibiteurs originaux plus puissants en changeant la nature du pharmacophore par rapport aux inhibiteurs déjà connus. Nous proposons dans un premier temps, d'étudier la synthèse d'analogues phosphono-carboxylates (PCs). Ils sont décrits dans la littérature comme agents anti-cancéreux potentiels car ils inhibent une enzyme présente également dans la voie de biosynthèse des isoprénoïdes, la géranylgeranyltransférase II (GGTase II), qui constitue donc aussi une cible enzymatique conduisant à la mort cellulaire lorsqu'elle est inhibée. L'introduction d'une fonction carboxylate permettra ici d'obtenir une polarité et une acidité différentes de celles des analogues phosphorés et nous pourrons comparer leurs activités biologiques. D'autre part, nous souhaitons modifier la nature de la chaîne latérale de ces composés en utilisant des motifs hétérocycliques. En effet, la présence d'hétérocycles azotés améliore l'inhibition enzymatique. Dans la continuité des travaux rapportés dans la littérature, une chaîne lipophile sera introduite sur la fonction carboxylate du PC pour cibler notamment la GGPPS. Nous envisageons également de remplacer l'hydroxyle central par un halogène selon les méthodes classiques d'halogénéation, afin d'évaluer le potentiel d'inhibition enzymatique en faisant varier l'électronégativité et la taille de l'atome présent sur le carbone central (Approche 1). Dans un second temps, nous proposons de poursuivre des travaux initiés sur la synthèse d'analogues phosphorés synthétisés récemment au laboratoire¹ : les phosphinyl-phosphonates (HMPPs) en modifiant aussi la nature de leur chaîne latérale. Ce développement méthodologique a abouti à la synthèse de composés azotés en série HMPP, analogues aux composés phosphorés de type phosphonate HMBPs de référence. Leur activité anti-proliférative *in vitro* sur différentes lignées de cellules tumorales (sein, poumon, pancréas) a donné d'encourageants résultats.¹ Des molécules plus originales comportant un noyau triazole ou autres hétérocycles obtenus par cycloaddition-1,3-dipolaire sont aussi envisagées. En effet, des premières molécules synthétisées au laboratoire portant un triazole ont donné des résultats anti-prolifératifs *in vitro* prometteurs.² En parallèle, nous souhaitons fonctionnaliser la liaison P-H des HMPPs par une chaîne lipophile ou un peptide (Approche 2). Les deux fonctions chimiques phosphinyl et carboxylate du HMPP et du PC respectivement pourront alors être comparées biologiquement. En effet, tous les nouveaux composés synthétisés seront testés *in vitro* afin d'évaluer leurs propriétés anti-prolifératives, anti-migratoires et anti-invasives vis-à-vis de plusieurs lignées cellulaires. Nous effectuerons ce travail en collaboration avec Norbert Bakalara, biologiste spécialiste des composés phosphorés (Professeur et Directeur de l'École Nationale Supérieure de Technologie des Biomolécules de Bordeaux, ENSTBB) et co-fondateur de la start-up PHOST'IN SAS (Montpellier) avec qui nous avons déjà plusieurs collaborations.³⁻⁶ De plus, la géométrie et le pKa du phosphinyl et du carboxylate étant différents, il sera intéressant d'étudier par docking leur fixation au site catalytique de l'enzyme (collaboration en cours avec le Dr. Florent Barbault, Itodys, UMR CNRS 7086, Université Paris Diderot).² La seconde partie de ce travail sera basée sur la vectorisation des meilleurs candidats synthétisés précédemment afin d'améliorer leur transport. Les transporteurs envisagés sont de type polysaccharidique. Les nouveaux HMPPs/PCs seront greffés à un polysaccharide naturel tel que le dextran ou l'acide hyaluronique et testés biologiquement. De précédents travaux réalisés au laboratoire de vectorisation d'inhibiteurs de type phosphonate à l'aide du dextran ont montré d'excellents résultats *in vitro* comparés à la molécule seule mais surtout *in vivo* sur des modèles de souris.⁷ L'organisation spatiale des nouveaux bioconjugués sera également étudiée par microscopie.



Références :

1. Dussart-Gautheret, J. *et al. J. Org. Chem.* **2021**, soumis
2. Legigan, T. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 214, 133241-133249
3. Hassani, Z. *et al. Mol. Cancer Res.* **2017** 15, 1376-1387
4. Babouri, R. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2015** 104, 33-41
5. Clarion, L. *et al. J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8293-306
6. Clarion, L. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2196-2211
7. Mighianu-Griffoni, E. *et al. Bioconj. Chem.* **2014**, 25, 224-30

Direction de thèse : Dr. Evelyne MIGIANU-GRIFFONI - migianu@univ-paris13.fr - 01 48 38 73 39
Dr. Maelle MONTEIL - maelle.monteil@univ-paris13.fr - 01 48 38 73 14