

Offre de thèse : Identification et optimisation de nouveaux inhibiteurs d'arginase reposant sur des groupements chélateurs de métaux

Contacts : Pr Corine Girard-Thernier (corine.girard-thernier@univ-fcomte.fr) / Dr Marc Pudlo (marc.pudlo@univ-fcomte.fr)

EA 4267 PEPITE "Pathologies et épithéliums: Prévention, Innovation, Traitements, Évaluation" – Université de Franche Comté – UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques de Besançon.

Descriptif du travail de thèse

Problématique et objectifs : L'arginase est une métallo-enzyme dont la surexpression est impliquée dans de nombreuses pathologies des sphères cardiovasculaire et non cardiovasculaire, ainsi que certaines infections [1]. Trois inhibiteurs sont actuellement commercialisés (nor-NOHA, ABH et BEC). Leur potentiel et leur relative innocuité [2] confirment que la cible est prometteuse. Néanmoins le profil pharmacocinétique de ces molécules est incompatible avec un usage médical [3]. Il n'y a par conséquent, à ce jour, sur le marché, aucun médicament ciblant l'arginase.

Le site actif de l'arginase est composé d'un domaine catalytique proprement dit contenant un noyau bimanganèse et d'une poche hydrophile accueillant le motif acide aminé du substrat. **Ce projet de thèse propose de développer de nouveaux inhibiteurs conçus à partir d'un motif chélatant le noyau bimanganèse via une approche de « fragment based drug discovery »** [4]. **Le travail principal sera le criblage et la modulation de structure par synthèse organique.**

Les **essais pharmacologiques** (% d'inhibition, IC_{50} , K_i) sont réalisés au sein même de l'équipe. La **modélisation moléculaire** (mode de fixation du chélateur, docking moléculaire) est réalisée en collaboration avec l'équipe du Pr. C. Ramseyer (UMR-CNRS 6249 « Chrono-Environnement »). Le ou les meilleurs inhibiteurs pourront être engagés dans une étude des **paramètres pharmacocinétiques** et le **profil pharmacologique** pourra être étudié dans le cadre de la dysfonction endothéliale (laboratoire de pharmacologie de l'EA 4267), de l'immuno-oncologie (UMR 1098), et de la leishmaniose, (Laboratoire de Pharmacologie et de biochimie de l'Université de São Paulo - Brésil).

Profil du candidat :

Titulaire d'un M2 Recherche en synthèse organique possédant les bases et une curiosité scientifique affirmée pour le développement de molécules actives.

Références :

1. Das P, Lahiri A, Lahiri A, Chakravortty D. Modulation of the arginase pathway in the context of microbial pathogenesis: a metabolic enzyme moonlighting as an immune modulator. *PLoS Pathog.* 6(6), e1000899 (2010).
2. Lahiri A, Das P, Chakravortty D. New tricks new ways: exploitation of a multifunctional enzyme arginase by pathogens. *Virulence.* 1(6), 563–565 (2010).
3. Pudlo M, Demougeot C, Girard-Thernier C. Arginase Inhibitors: A Rational Approach Over One Century. *Med. Res. Rev.* 37(3), 475–513 (2017).
4. Murray CW, Rees DC. The rise of fragment-based drug discovery. *Nat. Chem.* 1(3), 187–192 (2009).