

Avis de Soutenance

Monsieur Kévin BRUGEMANN

Chimie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Développement de composés originaux modulant les canaux ioniques SK3 et Orai1 dans le but de réduire la propagation métastatique

dirigés par Monsieur Sylvain ROUTIER et Monsieur Frédéric BURON

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **mardi 13 décembre 2022** à 14h30

Lieu : UFR Lettres Langues et Sciences Humaines - 10 rue de Tours - 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre Peguy

Composition du jury proposé

M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Frédéric BURON	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
M. Frédéric BIHEL	Université de Strasbourg	Rapporteur
Mme Annie-Claude GAUMONT	Université de Caen	Rapporteuse
Mme Catherine GOMEZ	HESAM université	Examinatrice
M. Christian CAVE	Université Paris-Saclay	Examinateur

Mots-clés : métastases, canaux ioniques, SK3, Orai1, RSA, pyrrolo[2.3-d][1.2.3]triazole

Résumé :

Bien que les progrès de la médecine évoluent de façon exponentielle, le cancer reste la deuxième cause de décès dans le monde. De ce fait, il est primordial de développer de nouveaux outils thérapeutiques plus efficaces. Au cours de ces dernières années, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont émergé, dont notamment celle ciblant les canaux ioniques. En effet, suite à des études biologiques, un complexe de canaux ioniques a montré un rôle majeur dans la prolifération de cellules cancéreuses. Ces deux canaux du nom de SK3 et Orai1 ont alors été identifiés comme entités de ce canalplexe. Le canal SK3, surexprimé dans les cellules cancéreuses, a déjà fait l'objet d'études antérieures portant vers la découverte de modulateurs stoppant la propagation de métastases. Parmi les composés synthétisés par notre équipe et nos collaborateurs, deux molécules ont fait preuve d'un fort pouvoir de modulation sur le canal. Le premier composé de type hétérocyclique (GF495), est sélectif du canal SK3 et n'exprime aucune toxicité cellulaire. Le premier volet de ma thèse a porté sur l'étude métabolique de ce composé leader pour préparer les données nécessaires à un développement. Par conséquent, des travaux sur l'identification et de blocage du site de métabolisation ont été effectués. L'Ohmlin, seconde molécule d'intérêt, fut la première molécule amphiphile ne possédant aucune toxicité et étant sélectif du canal SK3. Les études de Relations-Structure-Activités (RSA) au sujet de cette famille ont pu être étoffées au cours de ce projet de thèse grâce à l'incorporation de cycloalcanes sur la chaîne hydrophobe. L'étude du second canal, Orai1, fut ensuite initiée par la mesure des propriétés biologiques de plusieurs références. Ces résultats ont permis de confirmer que le Synta66 était le composé possédant la meilleure sélectivité ainsi qu'une activité intéressante sur le canal Orai1. Sur la base de cette structure, des travaux de RSA inédits ont débuté et ont abouti à une meilleure compréhension de la cible, une amélioration nette des propriétés pharmacologiques a été décelée au sein d'inhibiteurs originaux conçus par nos soins. Enfin, cette thèse relate, en parallèle de ces travaux de chimie médicinale, une étude de méthodologie de synthèse qui s'est focalisée sur une réaction multicomposantes (RMC) pour l'acquisition d'un pyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazoles modulables et hautement originaux. La synthèse ainsi que la polyfonctionnalisation de ce motif seront discutées dans ce manuscrit. Les découvertes de réactivité et de fonctionnalisation par voie de protection/déprotection sélective, mais aussi couplages palladocatalysés combles un espace chimique susceptible d'être employé dans des programmes de chimie médicinale ultérieurs.