

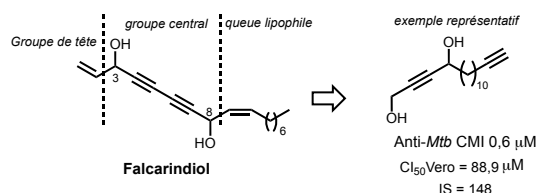
	Nom du Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS Directeur : Isabelle Malfant Site web du laboratoire et/ou de l'équipe d'accueil : https://www.lcc-toulouse.fr/ Nom du groupe de recherche qui accueille l'étudiant(e) : Equipe M Nom du responsable de stage : Vania Bernardes-Génisson et Valérie Maraval Tél. : 05 61 33 31 36 ; E-MAIL : vania.bernardes-genisson@lcc-toulouse.fr et valerie.maraval@lcc-toulouse.fr	Stage M2
---	--	------------------------

Vers la preuve du concept : bioisostères aromatiques et prodrogues immolables pH-sensibles

De nos jours, la résistance aux antibiotiques représente un problème majeur de santé publique, en particulier dans le cas de la tuberculose (TB). Cette maladie contagieuse, causée par le *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), tue plus de 1,2 million de personnes par an.¹ Face à ce constat, la communauté scientifique concentre ses efforts sur la recherche de nouveaux antituberculeux capables d'agir sur des souches résistantes, tout en garantissant l'efficacité et l'innocuité du médicament.

Depuis quelques années, nous avons lancé, en collaboration avec le laboratoire SPCMIB (éq. Yves Génisson) et l'IPBS (éq. H. Marrakechi), un programme de recherche financé par l'ANR. Ce projet vise à développer de nouveaux antituberculeux inspirés d'un produit naturel, le faltarindiol.² Ce composé de structure originale ayant présenté une activité anti-*Mtb* modeste, nous avons entrepris une vaste étude de pharmacomodulation selon une approche de déconstruction-reconstruction.³ Ces travaux nous ont permis d'établir des relations structures-activités et de définir un nouveau pharmacophore anti-TB.

Plus de 40 composés ont été synthétisés et, parmi eux, une dizaine a été sélectionnée pour la poursuite de l'étude. Ils présentent une excellente activité anti-*Mtb* (MIC de l'ordre du sub-micromolaire) associée à un indice de sélectivité (IS) vis-à-vis des cellules de mammifères supérieur à 100.



Des études supplémentaires sur des souches de *Mtb* résistantes à l'isoniazide (antituberculeux de première ligne) ont montré que les composés de cette famille conservaient l'activité antibactérienne *in vitro*. Des études de métabolisme *in vitro*, réalisées sur des microsomes de foie de rat, ont révélé un temps de demi-vie de l'ordre de 35 min pour le composé le plus stable. En outre, trois de ces molécules ont été testées *in vivo* et ont montré une concentration plasmatique de l'ordre de 1,0 µM. Bien que ces paramètres soient encourageants, ils ne se sont pas traduits par une efficacité *in vivo* dans un modèle murin d'infection à la tuberculose.

Nous supposons que la chaîne lipidique ainsi que les alcools du pharmacophore sont métabolisés trop rapidement, empêchant une exposition suffisante de la molécule au sein de *Mtb*. Par ailleurs, cette longue chaîne carbonée contribue fortement à leur lipophilie élevée et à leur faible hydrosolubilité.

Ainsi dans le cadre de ce stage, afin d'améliorer le profil physico-chimique et pharmacocinétique des molécules phares, nous proposons à l'étudiant(e) :

- De réévaluer la pharmacomodulation de la chaîne latérale, dont seule la longueur avait été étudiée jusqu'alors. L'objectif sera de modifier la nature de cette chaîne en la remplaçant par des bioisostères aromatiques, à l'instar des modifications réalisées avec succès sur la vitamine A.
- D'envisager une stratégie de pro-drogues auto-immolables et sensibles au pH pour les fonctions alcool.

1. Organisation Mondiale de la Santé, <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

2. Jon Bouvet *et al.* Natural and bioinspired lipidic alkynylcarbinols as leishmanicidal, antiplasmodial, trypanocidal, fungicidal, antibacterial, and antimycobacterial agents. *J. Nat. Prod.*, **2024**, *87*, 2550.

3. Jon Bouvet *et al.* Deciphering the anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of bioinspired lipidic alkynylcarbinols. *Eur. J. Med Chem.* **2025**, *303*, 118379.