

**Laboratoire de Chimie, Structures et Propriétés
de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques**
CSPBAT - CNRS UMR 7244

Sujet de thèse proposé pour le concours de l'ED Galilée

Titre : Conception, synthèse et optimisation d'inhibiteurs phosphorés de la biosynthèse des isoprénoïdes dans des thérapies anti tumorales

Le potentiel des phosphonates ou phosphinates comme mimes des phosphates a été identifié depuis de nombreuses années. En effet, ils sont généralement plus stables dans un environnement biologique et la présence d'un atome de carbone à la place d'un atome d'oxygène permet d'accéder à des composés aussi actifs, et possédant une stabilité métabolique accrue. On retrouve ainsi la fonction phosphonate dans de nombreuses molécules bioactives ayant des applications variées. Les phosphonates sont aussi largement représentés comme pharmacophores dans diverses classes d'agents thérapeutiques allant des antiviraux aux antibiotiques. Plus récemment, les phosphonates ont montré leur potentiel pour le traitement du cancer et des maladies parasitaires. Leur capacité à inhiber la croissance de cellules malignes ainsi qu'à activer les cellules $\gamma\delta$ sont bien documentées. Parmi ces agents thérapeutiques phosphorés, les bisphosphonates (BPs) occupent une place très importante depuis maintenant une vingtaine d'années. Ces molécules, en lien avec leur fort tropisme osseux ont trouvé des applications biologiques très variées allant du traitement des maladies osseuses (en particulier ostéoporose) jusqu'au traitement des métastases osseuses et viscérales. Plus récemment, ces molécules ont montré des propriétés cytotoxiques et antiangiogéniques *in vitro* et *in vivo* dans certains modèles de cancer du sein et de la prostate. Une étude clinique récente a montré que le zoledronate, un BP de dernière génération apportait un réel bénéfice dans le traitement de la métastase dans le cancer du sein. Les mécanismes d'action de ces composés sont maintenant connus. Ce sont des inhibiteurs de la farnésyl-pyrophosphate synthase (FPPS) mais aussi dans une moindre de la géranyl-géranyl pyrophosphate synthase. La FPPS est responsable de la biosynthèse du farnésyl-pyrophosphate (FPP), le premier point de ramification de la voie métabolique du mévalonate. La FPPS contrôle aussi les concentrations intracellulaires de nombreux métabolites isoprénoïdes et stéroïdiens en aval, y compris le géranyl-géranyl-pyrophosphate (GGPP), le squalène et le cholestérol. Le FPP et le GGPP sont essentiels à la modification post-traductionnelle (prénylation) des petites GTPases, une grande famille de protéines de signalisation qui sont importantes pour la survie des cellules.

L'objectif de ce travail de thèse sera donc de concevoir de nouveaux inhibiteurs phosphorés à tropisme tumoral non osseux. Ils devront : avoir une bonne biodisponibilité orale ; une bonne pénétration dans les cellules cible ; exhiber une accumulation élective dans les tumeurs. Afin d'optimiser la structure idéale, des études de relations structure-activité seront établies grâce aux études de modélisation moléculaire effectuées en collaboration avec le Dr Florent Barbault, Itodys, UMR 7086 CNRS. Université Paris Diderot.

La seconde partie de ce travail sera consacrée à la potentialisation de ces nouvelles structures sous la forme de prodrogues. Les dérivés phosphorés de type phosphonate ou phosphinate présentent un profil pharmacologique peu favorable en raison de leur hydrophilie et de leur charge à pH physiologique. Afin d'exploiter pleinement le potentiel anticancéreux des prodrogues de BP développés par le laboratoire, nous souhaitons à présent palier la faible réactivité des esters de première génération vis-à-vis des phosphodiesterases en développant de nouvelles prodrogues lipophiles présentant des mécanismes d'activation plus efficaces. Une nouvelle stratégie d'activation enzymatique par les carboxylestérases, inédite sur cette classe de molécules, sera ainsi évaluée dans le cadre de ce projet.

Encadrement :

Directeur : Lecouvey Marc. marc.lecouvey@univ-paris13.fr