Avis de Soutenance

Madame Rayane HEDNA

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Apports thérapeutiques des thiazoloflavonoides ciblant la protéine Tau dans les glioblastomes

dirigés par Monsieur Hervé KOVACIC et Monsieur Gilles BREUZARD

Thèse soutenue le ***jeudi 30 novembre 2023*** à 14h00
Lieu : Faculté des sciences médicale et paramédicale, Aix marseille Université Institut de neurophysiopathologie (INP) UMR 7051 27 boulevard Jean Moulin 13385 Marseille cedex5.
Salle : de conf3

Composition du jury proposé

M. Hervé KOVACIC	Institute of Neurophysiopathology (INP) CNRS UMR 7051 Aix-Marseille University,	Directeur de thèse
Mme Isabelle ARNAL	Grenoble Institut des Neurosciences Inserm U1216	Rapporteure
M. Cyrille GARNIER	Institut de recherche en santé, environnement et travail INSERM UMR	Rapporteur
Mme Céline GONGORA	Institut de recherche en cancérologie de Montpellier INSERM U1194	Président
Mme Sophie THÉTIOT-LAURENT	Institut de chimie radicalaire CNRS UMR 7273	Examinatrice
M. Gilles BREUZARD	Institute of Neurophysiopathology (INP) CNRS UMR 7051 Aix-Marseille University,	Co-directeur de thèse

Mots-clés : glioblastomes,protéine Tau,thiazoloflavonoides,chimie médicinale,Phamacologie,Biophysique,

Résumé :

En dépit d'être extrêmement étudiée depuis plusieurs décennies, la protéine Tau n'a très certainement pas encore révélé tous ses secrets. Son rôle majeur est de favoriser l'assemblage de la tubuline en microtubules. Une dysrégulation ou une altération de son expression sont corrélées à diverses pathologies, y compris les cancers. À cet égard, Tau peut représenter une nouvelle cible prometteuse pour le développement de thérapies innovantes. Dans cette étude, la relation structure-activité d'une nouvelle série de dix-sept composés hybrides thiazoloflavonoïdes (TZF), combinant un hétérocycle flavonoïde fusionné avec le thiazole, a été examiné en termes d'interaction avec Tau, d'effet sur la fibrillation de Tau et d'activité biologique sur les cellules cancéreuses dérivées du glioblastome ainsi que sur des sphéroïdes multicellulaires 3D (MCS) exprimant Tau. Deux TZF, 2 et 9, se caractérisent in vitro par une forte affinité pour Tau associée à une forte inhibition de la fibrillation de la protéine. Au niveau cellulaire, ces TZF montrent une

activité anti-métabolique corrélée au niveau d'expression de Tau, et qui est due à une fragmentation du réseau mitochondrial. De plus, uniquement les cellules exprimant Tau présentent des « bundles » de microtubules au sein de protrusions de type neurite nouvellement formées. Chez ces cellules, le remodelage du cytosquelette microtubulaire affecte négativement les paramètres migratoires. Enfin, mes travaux montrent également que le composé 9 induit une inhibition de la croissance des MCS exprimant Tau. Ces résultats révèlent le potentiel prometteur de TZF pour cibler Tau dans les cancers exprimant Tau et dans d'autres pathologies liées à Tau.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

En dépit d'être extrêmement étudiée depuis plusieurs décennies, la protéine Tau n'a très certainement pas encore révélé tous ses secrets. Son rôle majeur est de favoriser l'assemblage de la tubuline en microtubules. Une dysrégulation ou une altération de son expression sont corrélées à diverses pathologies, y compris les cancers. À cet égard, Tau peut représenter une nouvelle cible prometteuse pour le développement de thérapies innovantes. Dans cette étude, la relation structure-activité d'une nouvelle série de dix-sept composés hybrides thiazoloflavonoïdes (TZF), combinant un hétérocycle flavonoïde fusionné avec le thiazole, a été examiné en termes d'interaction avec Tau, d'effet sur la fibrillation de Tau et d'activité biologique sur les cellules cancéreuses dérivées du glioblastome ainsi que sur des sphéroïdes multicellulaires 3D (MCS) exprimant Tau. Deux TZF, **2** et **9**, se caractérisent *in vitro* par une forte affinité pour Tau associée à une forte inhibition de la fibrillation de la protéine. Au niveau cellulaire, ces TZF montrent une activité anti-métabolique corrélée au niveau d'expression de Tau, et qui est due à une fragmentation du réseau mitochondrial. De plus, uniquement les cellules exprimant Tau présentent des « bundles » de microtubules au sein de protrusions de type neurite nouvellement formées. Chez ces cellules, le remodelage du cytosquelette microtubulaire affecte négativement les paramètres migratoires. Enfin, mes travaux montrent également que le composé **9** induit une inhibition de la croissance des MCS exprimant Tau. Ces résultats révèlent le potentiel prometteur de TZF pour cibler Tau dans les cancers exprimant Tau et dans d'autres pathologies liées à Tau.

Mots clés : thiazole, flavonoïde, protéine Tau, glioblastome, chimie médicinale.

Abstract

Despite extensive study spanning several decades, the Tau protein has yet to unveil all of its secrets. Its primary function is to promote the assembly of tubulin into microtubules. Dysregulation or alteration of its expression has been linked to various pathologies, including cancer. Consequently, Tau may offer a promising new target for the development of innovative therapies. In this study, the structure-activity relationship of a novel series of seventeen thiazoloflavonoid (TZF) hybrid compounds, which combine a flavonoid heterocycle fused with thiazole, was explored in terms of their interaction with Tau, their impact on Tau fibrillation, and their biological activity on glioblastoma-derived cancer cells and multicellular 3D spheroids (MCS) expressing Tau. Two TZFs, **2** and **9**, displayed a robust *in vitro* affinity for Tau, coupled with substantial inhibition of protein fibrillation. On a cellular level, these TZFs exhibited anti-metabolic activity correlated with Tau expression, leading to mitochondrial network fragmentation. Furthermore, only cells expressing Tau displayed microtubule bundles within newly formed neurite-like protrusions. In these cells, remodeling of the microtubule cytoskeleton adversely affected migratory characteristics. Lastly, my research also demonstrates that compound **9** induces inhibition of MCS growth expressing Tau. These findings highlight the promising potential of TZFs for targeting Tau in cancers that express Tau and in other Tau-related pathologies.

Keywords: thiazole, flavonoid, microtubule-associated protein Tau, glioblastoma, medicinal chemistry.