Avis de Soutenance

Madame Carole YAACOUB

Biologie-Santé - Spécialité Microbiologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Revisiter les molécules naturelles et synthétiques pour développer de nouvelles approches thérapeutiques : l'exemple du venin d'abeille et de la Fluoxétine.

dirigés par Monsieur Bruno COUTARD et Monsieur Ziad FAJLOUN
Cotutelle avec l'université "Université libanaise" (LIBAN)

Thèse soutenue le ***mardi 21 novembre 2023*** à 14h00
Lieu : 19-21 Bd J. Moulin 13005 MARSEILLE
Salle : IHU - SALLE 1

Composition du jury proposé

M. Bruno COUTARD	Aix Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Zeina NASR	Departement de biologie, Faculté des arts et sciences, université de Balamand	Rapporteure
Mme Florence LARROUS	Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie (LyEN)	Rapporteure
M. Fawaz EL OMAR	Université Libanaise, Faculté de sciences 3	Examinateur
M. Ziad FAJLOUN	Université Libanaise Faculté des Sciences 3 & Ecole Doctorale en Sciences et Technologie Centre Azm pour la Recherche en Biotechnologie et ses Applications	Co-directeur de thèse
M. Jean Claude GUILLEMOT	AFMB - Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques	Président
M. Cyril BADAUT	Unité de Virologie Institut de Recherche Biomédicale des Armées	Invité

Mots-clés : Venin d'abeille,TOSV,PLA2,CVB3,MEL,Fluoxétine

Résumé :

Titre : Revisiter les molécules naturelles et synthétiques pour développer de nouvelles approches thérapeutiques : l'exemple du venin d'abeille et de la Fluoxétine. Résumé : Un progrès continuel s'accentue dans le domaine de la découverte des médicaments grâce au développement ascensionnel de la technologie scientifique. En effet, l'exploration des nouveaux médicaments est essentielle pour la population humaine, d'autant plus que de nouvelles maladies -en particulier virale- apparaissent constamment. Après avoir longtemps utilisé les composés naturels comme de remèdes pour traiter les maladies, l'homme bénéficie actuellement de l'évolution de la science, et

surtout de la chimie de synthèse, pour développer des nouveaux médicaments plus efficaces et moins toxiques. Au cours de notre étude, nous avons utilisé deux stratégies différentes pour contribuer aux premières étapes de la recherche et développement (R&D) de nouveaux « candidats-médicaments ». La première est de valoriser les effets biopharmaceutiques du venin d'abeille de Liban, Apis mellifera syriaca, et de ses deux principaux composants, la mélittine (MEL) et la phospholipase A2 (PLA2). La deuxième est de repositionner le médicament fluoxetine et ses analogues pour leur effet antiviral. Ainsi, d'une part, les effets anticancéreux, anticoagulant, protéolytique et antiviral contre le virus Toscana du venin d'A. mellifera syriaca et de ses composants ont été évalués. D'autre part, les effets antiviraux contre les entérovirus humains 71 de la fluoxetine, un médicament antidépresseur, et de ses analogues ont été entrepris. Nous avons démontré que le venin d'abeille ainsi que la MEL possèdent un effet antiprolifératif significatif, de même qu'un effet synergique remarquable entre la MEL et la PLA2, lors de test de cytotoxicité sur des cellules cancéreuses de colon humain HCT116. De plus, le venin d'abeille a été révélé capable de produire un effet anticoagulant sur le plasma humain avec des faibles concentrations. Toutefois, l'effet protéolytique était insignifiant à moins d'être administré à des concentrations élevées. En outre une autre activité anticancéreuse significative de venin d'A. mellifera syriaca et de la MEL a été également caractérisée sur les cellules cancéreuses HeLa. En termes d'activité antivirale, le venin a révélé un effet inhibiteur contre le virus Toscana, un des agents les plus importants de la méningite aseptique. La MEL a été plutôt cytotoxique qu'antivirale. Tandis que la PLA2 a révélée possédante un effet antiviral remarquable en agissant lors de la première phase du cycle viral, notamment en inhibant l'attachement du virus à sa cellule hôte. Concernant la deuxième stratégie, nous avons testé 36 molécules de fluoxetine et ses analogues structuraux dont 10 ont présenté un indice de sélectivité très significatif démontrant des EC50 aux alentours de 2µg/ml. Enfin, les molécules naturelles demeurent une source intéressante pour la découverte de nouveaux composés bioactifs avec des éventuelles applications biopharmaceutiques. En revanche, le repositionnement de médicaments déjà présents sur le marché pharmaceutique, comme dans le cas de la fluoxétine, offre une approche rapide pour le développement des nouveaux agents antiviraux. Les molécules repositionnées au cours de nos travaux, avec des indices de sélectivité considérables, ont de bonnes chances de passer directement comme des antiviraux en phase clinique.

LE DOYEN

Georges LECNETTI

Résumé

Le développement de médicaments a beaucoup évolué au fil du temps, grâce au développement technique et scientifique, permettant la découverte et la valorisation de nouveaux traitements efficaces pour un large éventail de maladies humaines. Il s'agit d'un processus complexe, long et coûteux qui implique une série d'étapes et de disciplines différentes, dans divers domaines, tels que la chimie, la biologie, la pharmacologie et la recherche clinique. Cependant, le développement de médicaments est essentiel pour la population, d'autant plus que de nouvelles maladies, en particulier virales, apparaissent constamment. L'histoire des médicaments a d'abord commencé avec des composés naturels qui ont montré des effets thérapeutiques significatifs et ont été utilisés pour traiter de nombreuses maladies. Puis les scientifiques, bénéficiant de l'évolution de la chimie de synthèse, ont modifié ces composés naturels et créé de nouvelles molécules plus efficaces et moins cytotoxiques. Dans notre étude, nous avons utilisé deux stratégies différentes pour contribuer aux premières étapes du développement de médicaments visant à identifier des cibles médicamenteuses potentielles. La première, le développement de médicaments à partir de biomolécules, dans notre cas le venin d'abeille et ses deux principaux composants, la mélittine (MEL) et la phospholipase A2 (PLA2). Nous avons évalué leur effet anticancéreux, leur effet anticoagulant et leur effet protéolytique, ainsi que leur effet antiviral contre le virus Toscana, un virus enveloppé, et nous avons essayé de comprendre leur mode d'action. La deuxième stratégie utilisée est la réaffectation des médicaments, qui permet d'accélérer le processus de développement des médicaments et de réduire les coûts. Dans notre étude, nous avons étudié l'effet antiviral des analogues de la fluoxétine, un médicament antidépresseur, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, qui a montré un effet inhibiteur contre l'entérovirus humain 71, un virus qui provoque des maladies neurologiques graves chez les enfants, dans le but de développer une nouvelle molécule plus efficace que la fluoxétine contre les entérovirus, en particulier le CoxsackievirusB3.

Mots clés : Repositionnement de médicaments, Venin d'abeille, PLA2, MEL, Fluoxétine

Abstract

Drug development has evolved a lot over time, due to technical and scientific development, enabling the discovery and development of new and effective treatments for a wide range of diseases. It is a complex, time-consuming, and expensive process that involves a range of different stages and disciplines, in various fields, such as chemistry, biology, pharmacology, and clinical research. However, drug development is essential for population, especially since new diseases, especially viruses, are always appearing. The history of drugs started first with natural compounds that showed significant therapeutic effects and were used to treat many diseases. Then scientists, benefit from the evolution of synthetic chemistry, to modify these natural compounds and to create new molecules more efficient and less cytotoxic. In our study we used two different strategies to contribute in the first steps of drug development aiming to identify potential drug targets. The first one, drug development from biomolecules in our case bee venom and its two main components melittin (MEL), and phospholipase A2 (PLA2). We evaluated their anticancer effect, anticoagulant effect, and proteolytic effect, as well as we tested their antiviral effect against Toscana virus, an enveloped virus, and trying to understand their mode of action. The second strategy used is drug repurposing which accelerate the drug development process and reduce costs. In our study we studied the antiviral effect of analogs of Fluoxetine known as an antidepressant medication, a selective serotonin reuptake inhibitor, which has shown an inhibiting effect against human enterovirus71, a virus that causes severe neurological disease in children, aiming to develop a new molecule more efficient than fluoxetine against the Enteroviruses, specifically CoxsackievirusB3.

Keywords: Drugs repurposing, Bee venom, PLA2, MEL, Fluoxetine.