



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

>>>

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE DE DOCTORAT

Mademoiselle Audrey PARAT soutiendra une thèse
le vendredi 25 avril 2008 à 10h

salle des thèses de l'Université d'Avignon

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ED 250

Titre de la thèse : Synthèse et évaluations biologiques d'analogues moléculaires et macromoléculaires de principes actifs : application au traitement de la sclérose en plaques ou du développement tumoral.

Membres du jury :

PONS Jean-Marc, PR Chimie, Université de Marseille, campus St-Jérôme
BAUDUIN Gérard, MCF-HDR Chimie, ENSCM UMR CNRS Montpellier
RICO-LATTES Isabelle, DR Chimie, Université Paul Sabatier, IMRCP UMR 5623
CONTINO-PEPIN Christiane, MCF Chimie, Université d'Avignon, LCBOSMV
PUCCI Bernard, PR Chimie, Université d'Avignon, LCBOSMV

Résumé de la thèse :

L'objectif du travail présenté dans cette thèse est la vectorisation de principes actifs en vue d'augmenter leur potentiel thérapeutique, d'améliorer leur biodisponibilité et pour certains de préciser leur devenir en milieu biologique.

Le premier chapitre porte sur la mise au point de vecteurs moléculaires et macromoléculaires porteurs de thalidomide ou de PBN et/ou d'un agent de ciblage, le RGD. Ces prodrogues ont été testées *in vivo*, sur un modèle expérimental de sclérose en plaques, l'Encéphalomyélite Expérimentale Animale ou modèle EAE.

Parmi tous les analogues du thalidomide préparés, l'aminopropylamino thalidomide combiné à une structure hydrophile moléculaire ou macromoléculaire (modulation de sa HLB) s'est révélé être particulièrement intéressant pour limiter voire stabiliser les symptômes aussi bien cliniques qu'histologiques habituellement liés à l'évolution de l'EAE chez la souris. Cet analogue et certains de ses dérivés pourraient s'avérer être des candidats prometteurs pour l'inhibition de l'évolution de la SEP.

Les tests biologiques menés sur les télomères porteurs de PBN modifiée et/ou de RGD ont montré que la vectorisation de ce principe actif semble accroître de façon significative l'activité de ces substrats mais de nouveaux tests sont nécessaires pour nous permettre de proposer une interprétation raisonnée des résultats biologiques.

Dans un deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'anti-métabolites pour inhiber le développement tumoral. Les études biologiques réalisées sur des vecteurs macromoléculaires porteurs d'Ara-C ont permis de montrer leur pénétration à l'intérieur des cellules par un phénomène de diffusion et non d'endocytose pouvant ainsi contrer la multirésistance développée par certains types de cellules cancéreuses. Toutefois, en fonction des lignées cellulaires utilisées pour les tests, nos vecteurs, même internalisés, n'ont pu inhiber la prolifération tumorale faute de libération du principe actif. Nous en avons conclu que la réponse thérapeutique devait être dépendante du type de cellules utilisées pour les tests et surtout de son matériel enzymatique.