

Avis de Soutenance

Monsieur Luiz MIRANDA DE SOUZA DUARTE FILHO

Spécialité : Chimie des substances naturelles

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

« Identification d'inhibiteurs d'enzymes anticancéreux et antiviraux provenant de plantes côtières, terrestres et d'algues à l'aide d'une stratégie de capture de ligands avec des enzymes greffées sur des billes magnétiques »

dirigés par Monsieur Laurent PICOT

Soutenance prévue le mercredi 09 avril 2025 à 9h00

Lieu :

La Rochelle université
Amphithéâtre Michel Crépeau
44 Av. Albert Einstein,
Pôle Communication Multimédia Réseau
17000 La Rochelle

Composition du jury proposé

M. Laurent PICOT	Université de La Rochelle	Directeur de thèse
Mme Valérie STIGER-POUVREAU	Université de Bretagne Occidentale	Rapporteuse
M. Fabien LECAILLE	Université de Tours	Rapporteur
Mme Annabelle MERIEAU	Université de Rouen	Examinatrice
M. Stéphane BACH	CNRS Station Biologique de Roscoff	Examineur
Mme Valérie THIERY	La Rochelle Université	Examinatrice
Mme Anne-Sophie BURLOT	Université de Bretagne Sud	Invitée
M. Raimundo GONÇALVES DE OLIVEIRA JUNIOR	Université Paris-Cité	Invité

Résumé :

Cette thèse doctorale explore l'identification d'inhibiteurs de protéases anticancéreux et antiviraux issus de ressources naturelles, notamment des plantes côtières et macroalgues marines. En utilisant la stratégie innovante de "ligand fishing", basée sur l'immobilisation d'enzymes sur des billes magnétiques, cette recherche vise à surmonter les défis classiques liés à la découverte de nouveaux composés bioactifs. Les protéases sont des cibles thérapeutiques majeures en raison de leur implication dans des processus physiopathologiques tels que la progression tumorale et la réplication virale. Cependant, la spécificité, la résistance et la complexité des approches conventionnelles compliquent l'identification d'inhibiteurs efficaces. Cette thèse met en avant une approche novatrice permettant d'associer directement interactions enzyme-ligand et activité biologique, accélérant ainsi leur caractérisation. L'étude se concentre d'abord sur l'optimisation de la stratégie de "ligand fishing" pour identifier des composés bioactifs. Cette approche a démontré son efficacité dans la sélection de molécules à potentiel anticancéreux, notamment face à la chimiorésistance du mélanome humain. Ensuite, elle met en lumière l'utilisation de l'extrait hydroalcoolique de *Fucus ceranoides* L. pour isoler des inhibiteurs peptidiques ciblant la protéase 3CL du SARS-CoV-2. Ces interactions enzymatiques prometteuses démontrent la capacité des macroalgues à fournir des composés naturels à activité antivirale, un apport pertinent dans le contexte actuel de la COVID-19. Enfin, la thèse explore le potentiel d'espèces de broméliacées brésiliennes dans l'inhibition des métalloprotéinases de la matrice (MMP), cibles impliquées dans le mélanome métastatique. Bien que les résultats préliminaires soient encourageants, les expériences de "ligand fishing" restent à mener, ouvrant la voie à des recherches complémentaires. Les résultats obtenus apportent plusieurs avancées méthodologiques et scientifiques. L'immobilisation enzymatique sur billes magnétiques a montré une stabilisation efficace des interactions ligand-cible. Le criblage à haut débit combiné au "ligand fishing" a permis de surmonter les limites des approches classiques en termes de sensibilité et de spécificité. De plus, les macroalgues et plantes côtières se révèlent être des réservoirs sous-exploités de nouveaux agents thérapeutiques. Cette thèse souligne l'importance d'une approche interdisciplinaire combinant chimie analytique, biotechnologie et pharmacologie dans la découverte de médicaments. Elle met également en avant la valorisation durable des ressources marines et végétales locales, contribuant ainsi à une utilisation responsable de la biodiversité. Les perspectives futures incluent l'élargissement du "ligand fishing" à d'autres cibles enzymatiques impliquées dans des pathologies majeures. L'intégration d'outils informatiques avancés, comme le docking moléculaire et l'apprentissage automatique, pourrait affiner la prédiction des interactions ligand-cible. Enfin, des études pharmacologiques approfondies, incluant des tests *in vivo*, seront nécessaires pour valider l'efficacité et la sécurité des composés identifiés. En conclusion, cette thèse apporte une contribution significative à l'étude des inhibiteurs de protéases et établit une méthodologie robuste pour la découverte de composés bioactifs d'origine naturelle. Elle met en lumière le potentiel thérapeutique des macroalgues et plantes côtières, tout en insistant sur l'importance des pratiques durables et de la collaboration scientifique dans la recherche biomédicale.