

Synthèse et optimisation d'un composé hit capable d'altérer un biofilm bactérien mature.

(Projet de stage M2 dans le cadre d'un financement par le LABEX SynOrg (<https://www.labex-synorg.fr/>))

La résistance bactérienne aux antibiotiques est l'une des plus grandes menaces sanitaires auxquelles l'humanité doit d'ores et déjà faire face. En plus de l'acquisition de mutations générant des résistances acquises, les bactéries sont capables de développer un mode de vie communautaire, les biofilms, structures multicellulaires complexes, qui augmentent leur résistance et tolérance aux antibiotiques. Devant l'ampleur de l'antibiorésistance et de la perte d'efficacité des antibiotiques lorsque les bactéries se développent en biofilm, une stratégie innovante vise à développer des agents capables de disperser le biofilm, affectant les composés matriciels. Il s'agit de rendre les cellules du biofilm planctoniques pour qu'elles deviennent sensibles aux antibiotiques conventionnels.

Sur le campus d'Evreux, le laboratoire CBSA (Communication Bactérienne et Stratégies Anti-infectieuses - UR 4312), à récemment réalisé le criblage de produits de la chimiothèque de l'équipe *Hétérocycles* (Equipe 5) du laboratoire COBRA (UMR 6014). Parmi la cinquantaine de composés évalués, trois altèrent à plus de 50% des biofilms matures, à des concentrations sub-micromolaires. Ces produits prometteurs sont des dérivés d'imino-1,2,3-dithiazoles issus de la condensation d'amines aromatiques sur le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium (communément appelé Sel d'Appel). L'équipe du laboratoire COBRA est reconnue pour ses travaux utilisant ce réactif particulièrement polyvalent.

Les investigations réalisées par le CBSA ont démontré que les trois composés hits ne sont pas bactéricides et qu'ils n'expriment pas de virulence ni de cytotoxicité à l'égard des cellules eucaryotes. Dans cette étude, la souche *P. aeruginosa* PA14 (PA) présente une rigidité membranaire après exposition au produit le plus actif (R = H, Figure 1), suggérant que l'activité de facteurs impliqués dans la formation de biofilms, pourrait être affectée.

Objectifs du projet.

Le projet proposé a pour objectif d'étudier et optimiser les voies synthèse des composés visés pour réaliser une étude de relations structure-activité (RSA). Le motif structural identifié comme le plus actif nécessite d'être modifié afin d'augmenter la capacité du produit à déstabiliser un biofilm mature ou en cours de maturation. Il s'agit aussi d'améliorer sa biodisponibilité, de limiter sa cytotoxicité ainsi qu'un potentiel effet pro-inflammatoire. Sur le plan mécanistique, il est suggéré un ancrage de la molécule sur le biofilm via une attaque nucléophile sur le S2 de l'imino-1,2,3-dithiazole comme peuvent le faire, par exemple, certains résidus d'acides aminés (ex. Cys, Ser). Les modifications réalisées auront pour but d'apporter des éléments de réflexions et de définir le mécanisme d'action de ces produits.

- L'imino-1,2,3-dithiazole est-il définitivement lié de l'activité de A ? Peut-il être remplacé par un autre système ?
- Quel serait l'impact de modifications sur la partie imino-1,2,3-dithiazole ?
- Quel l'impact auront des modifications sur la partie aromatique en C4 du noyau quinazoline ?
- Quel peut être le rôle de l'amine en C4 de la quinazoline.

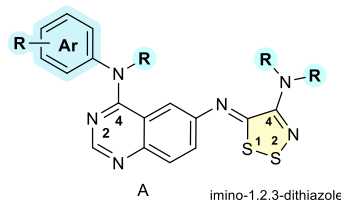



Figure 1. Structure générale des imino-1,2,3-dithiazoles étudiés et zones de modulation envisagées (en bleu).

Les évaluations microbiologiques seront effectuées par le Laboratoire CBSA sur diverses souches bactériennes et en particulier *Pseudomonas aeruginosa* (PA) et *Staphylococcus aureus* (SA).

La chimie développée dans ce projet est déjà bien maîtrisée par le laboratoire. Le travail comprendra une phase d'optimisation de certaines méthodes et protocoles expérimentaux, tout en restant focalisé sur les objectifs moléculaires. Au sein du laboratoire COBRA, l'étudiant aura accès à toutes les facilités disponibles pour son travail de synthèse et la caractérisation des produits.

L'étudiant recruté devra avoir une ouverture d'esprit vers la transdisciplinarité. L'objectif de ce stage est d'établir une preuve de concept en vue d'une thèse demandée dans la campagne 2024-2025, pour une inscription en octobre 2025.

Contact : Prof. Thierry BESSON  thierry.besson@univ-rouen.fr Tel (+33) 235 522 904
Univ Rouen Normandie – France, Laboratoire COBRA, CNRS UMR 6014, Equipe 5 - *Hétérocycles*
(<https://www.lab-cobra.fr/equipes/heterocycles/>)

Période de stage : du 01 février au 31 juillet 2025.

Pièces à fournir : CV, lettre de motivation, relevés de notes du L3 et M1 avec un bon classement (exigences du LABEX SynOrg), dépôt du dossier pour le 01 octobre 2024, réponse prévue à la mi- octobre.