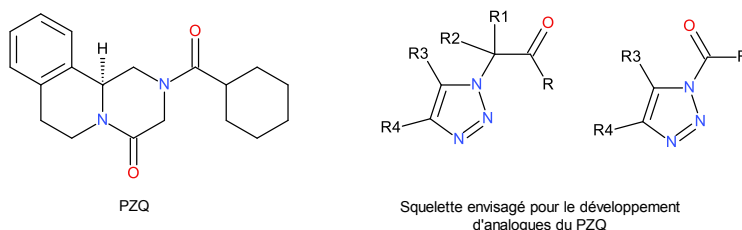


Sujet de thèse : Nouveaux composés pour le traitement de la bilharziose. Etude par métabolomique de l'effet du traitement sur le parasite pour la mise en place d'une stratégie visant à renforcer la réponse immunitaire.

La schistosomiase (ou bilharziose) est l'une des infections parasitaires les plus répandues dans le monde. Deux cents à 300 millions de personnes sont infectées et on estime à 250 000 le nombre de morts par an. Sur un plan thérapeutique, la schistosomiase a été traitée par des dérivés de l'antimoine de l'Antiquité jusqu'aux années 1960. Entre 1960 et 1980, plusieurs médicaments anti-schistosomiase ont été utilisés comme le furapromidum, le niridazole, le métrifonate ou l'oxamniquine mais tous ont été abandonnés en raison d'effets secondaires sévères, d'apparition de résistances rapides ou d'une faible efficacité¹.

Le Praziquantel (PZQ) développé dans les années 60 est en fait le seul médicament actif et utilisé contre toutes les espèces de schistosomes qui infectent les humains et aucun vaccin n'est disponible.²⁻³



Pour faire face à l'éventuelle apparition d'une résistance à ce médicament il est nécessaire de mettre en place de nouveaux projets de recherche visant à identifier de nouvelles molécules actives contre le schistosome, mais également de comprendre le mode d'action du praziquantel. Dans le cadre de cette étude nous proposons :

- 1) le développement de nouveaux analogues de l'isomère R du praziquantel⁴ basé sur des motifs 1,2,3-triazole ou 1,3-oxazole.
- 2) de tester une stratégie de traitement dual reposant sur l'administration conjointe du principe actif constitué du PZQ ou de ces analogues nouvellement identifiés et de fragments peptidiques issus de la dégradation du tégument qui boosterait la réponse immunitaire induisant ainsi une augmentation de l'efficacité du traitement.

Profil du candidat : Pour répondre à ce double objectif, nous recherchons un candidat possédant des compétences fortes en chimie organique intéressé par la chimie médicinale et les tests biologiques à réaliser pour mettre en place les différentes étapes de pharmacomodulation. Le second aspect du projet étant directement relié au mode d'action du praziquantel, le candidat devra se familiariser avec la métabolomique avec un focus particulier sur la caractérisation par LCMS de peptides et leur synthèse à posteriori.

De bonne capacité rédactionnelle et la maîtrise de l'anglais seront un plus.

Pour de plus amples informations concernant les modalités de sélection du candidat et le concours de l'école doctorale, les candidats intéressés par le projet peuvent contacter :

Pr N. Inguibert
Nicolas.inguibert@univ-perp.fr
Tel : 04-30-19-81-30

Dr J. Boissier
boissier@univ-perp.fr
Tel : 04-30-19-23-12

Références bibliographiques :

1. Cioli, D.; Pica-Mattoccia, L.; Archer, S. Antischistosomal drugs: Past, present ... and future? *Pharmacol. Ther.* **1995**, *68*, 35–85.
2. Cioli, D.; Pica-Mattoccia, L.; Basso, A.; Guidi, A. Schistosomiasis control: praziquantel forever? *Mol. Biochem. Parasitol.* **2014**, *195*, 23–29.
3. Berry, A.; Fillaux, J.; Martin-Blondel, G.; Boissier, J.; Iriart, X.; Marchou, B.; Magnaval, J. F.; Delobel, P. Evidence for a permanent presence of schistosomiasis in Corsica, France, 2015. *Eurosurveillance* **2016**, *21*.
4. McTigue, M. A.; Williams, D. R.; Tainer, J. A. Crystal Structures of a Schistosomal Drug and Vaccine Target: Glutathione S-Transferase from *Schistosoma japonica* and its Complex with the Leading Antischistosomal Drug Praziquantel. *J. Mol. Biol.* **1995**, *246*, 21–27.