

Sujet de thèse : Peptides ligand de VDAC pour le traitement de la démyélinisation, synthèse, optimisation et relations structure/activité.

Les neuropathies diabétiques périphériques (DPN) touchent au moins 50% des patients diabétiques et engendrent une dégénérescence (démyélinisation) de la gaine de myéline produite par des cellules de Schwann.¹ Aucun traitement curatif n'existe et la DPN représente 70% des amputations non traumatique aux États-Unis.²⁻³ Très récemment le canal anionique voltage dépendant (VDAC-1) localisé à la membrane externe des mitochondries a été identifié par l'équipe de N Tricaud comme un effecteur principal de cette maladie.⁴ En effet, les cellules de Schwann de souris diabétiques ont un canal VDAC1 faiblement lié à son ligand l'hexokinase (HK) qui en conséquence laisse fuir le calcium intracellulaire induisant une demyelination. Par ailleurs, cette perméabilité accrue de VDAC1 au calcium en raison de l'absence de liaison à HK/VDAC1 a également été observée dans des modèles animaux d'autres maladies démyélinisantes humaines telles que des lésions nerveuses, héréditaire Charcot-Marie-Tooth 1A et immunitaire tel le syndrome Guillain-Barré ce qui permettrait d'étendre le traitement à d'autres pathologie. Ces données indiquent que la liaison HK à VDAC est essentielle pour le maintien de la myéline et maintenir ou mimer cette interaction peut représenter une nouvelle voie pour le traitement des maladies démyélinisantes.

En conséquence, notre projet propose de développer des peptides dérivant de l'hélice alpha N-terminale de HK qui en bloquant la libération de calcium en se liant à VDAC-1 empêcheraient la démyélinisation des nerfs périphériques.⁵

Une première série de peptide a été développée qui confirme in vitro l'hypothèse de travail. Toutefois, ces peptides constitués uniquement d'acides aminés protéinogéniques présentent une action modeste et doivent être optimisés par une approche de chimie médicinale qui comportera les étapes suivantes :

- 1) La séquence peptidique reconnaissant un récepteur intracellulaire, cela nécessite qu'elle soit couplée à un peptide de pénétration cellulaire (CPP). Différentes combinaisons seront testées afin de définir quel CPP est optimal.
- 2) Un Ala scan sera réalisé sur la séquence peptidique de reconnaissance pour déterminer quels acides aminés sont essentiels à la liaison.
- 3) Une réduction de la taille de la séquence peptidique de reconnaissance sera entreprise afin de déterminer la taille minimale nécessaire à la liaison au récepteur.
- 4) Une étude structurale de la séquence peptidique de reconnaissance par RMN et dichroïsme circulaire permettra de déterminer si celle-ci adopte une conformation particulière.
- 5) Le fragment peptidique issu des étapes précédentes sera optimisé en termes de stabilité métabolique et structurale.
 - a) Par substitution d'acides aminés n'intervenant pas dans la reconnaissance du récepteur par des acides aminés hélicogènes tel l'acide aminoisobutyrique.
 - b) Par insertion de résidus 1,2,3-triazole ou de 1,3-oxazole comme mimes non hydrolysables de la liaison peptidique.

Ces travaux seront menés en collaboration avec les équipes des docteurs P Tufféry (INSERM UMRS 973 Paris Diderot) et N Tricaud (INM Montpellier) qui seront respectivement en charge de la modélisation moléculaire des peptides et des tests biologiques.

Profil du candidat : Le candidat devra présenter une solide formation en chimie organique complétée par des connaissances en synthèse peptidique et un intérêt marqué pour la chimie médicinale. Le candidat maîtrisera par ailleurs les différentes techniques de purification, d'analyse et de caractérisation structurale des composés. De bonne capacité rédactionnelle et la maîtrise de l'anglais seront un plus.

Références bibliographiques :

1. Boulton, A. J. M. Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin. Diabetes* **23**, 9–15 (2005).
2. Boulton, A. J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G. & Apelqvist, J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet* **366**, 1719–1724 (2005).
3. Javed, S., Alam, U. & Malik, R. A. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. *Rev. Diabet. Stud. RDS* **12**, 63–83 (2015).
4. Gonzalez, S. *et al.* Blocking mitochondrial calcium release in Schwann cells prevents demyelinating neuropathies. *J. Clin. Invest.* **126**, 1023–1038 (2016).
5. Rosano, C. Molecular model of hexokinase binding to the outer mitochondrial membrane porin (VDAC1): Implication for the design of new cancer therapies. *Mitochondrion* **11**, 513–519 (2011).

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 :

✉ **Nicolas INGUIMBERT** | Université de Perpignan Via Domitia,

CRIOBE USR3278, École Pratique des Hautes Études (EPHE), Université de Perpignan Via Domitia, 52 Avenue Paul Alduy, 66860 Perpignan Cedex France

Tel: +33 4 30 19 81 30 | Nicolas.inguibert@univ-perp.fr | www.criobe.pf