

## 1-Titre de la thèse :

# INHIBITION DE L'ACTIVITÉ ÉLASTOLYTIQUE DE LA CATHEPSINE S À L'AIDE DE PEPTIDES BIOMIMÉTIQUES CYCLIQUES

## 2-Éléments généraux relatifs à la thèse

### Encadrant :

**Nom du Directeur de thèse :** LECAILLE Fabien (Professeur des Universités)

Email : [fabien.lecaille@univ-tours.fr](mailto:fabien.lecaille@univ-tours.fr)

Unité : Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR)

([cepr-inserm.fr](http://cepr-inserm.fr)), INSERM UMR1100, Université de Tours, Tours

Equipe 2: Enzymes protéolytiques et leur ciblage pharmacologique dans les pathologies respiratoires



Co-encadrant: AUCAGNE Vincent (DR CNRS)

Unité : Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS UPR 4301, Orléans

Equipe : Protéines de synthèse et Chimie Bioorthogonale



## 3-Description de la problématique de recherche

La dégradation protéolytique des fibres d'élastine est associée à un large spectre d'états pathologiques tels que l'athérosclérose, l'emphysème pulmonaire ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La cathepsine S (CatS) est une protéase connue pour participer à l'activité élastolytique (dégradation de l'élastine) et est surexprimée de façon aberrante dans les pathologies susmentionnées. La cinétique de liaison de la CatS à l'élastine insoluble a montré que le processus se déroule en deux étapes. L'enzyme est initialement adsorbée (via un domaine appelé exosite situé en dehors du site catalytique) à la surface de l'élastine de manière non productive, puis se réorganise pour former un complexe catalytiquement compétent. Le projet de thèse proposé repose sur l'hypothèse selon laquelle l'entrave de l'interaction entre l'exosite de la CatS et les fibres interstitielles d'élastine inhiberait sélectivement l'activité élastolytique de la CatS tout en préservant ses autres activités biologiques. Cette stratégie novatrice, en utilisant des peptides cycliques mimant cet exosite, offrirait ainsi une approche thérapeutique potentielle pour traiter les maladies liées à la dégradation excessive de l'élastine par l'enzyme qui est surexprimée en conditions inflammatoires.

## 4-Thématique du l'équipe du CEPR

L'équipe du CEPR s'intéresse notamment aux relations qui existent entre les protéases pulmonaires et leur microenvironnement dans des conditions pathologiques (fibrose, emphysème, bronchopneumopathie chronique obstructive : BPCO), en particulier les composants de la matrice extracellulaire (MEC), qui au sein des tissus constituent de véritables unités fonctionnelles. La régénération de l'épithélium respiratoire peut, en conditions inflammatoires, aboutir à un remodelage chronique, altérant l'homéostasie et l'architecture de la MEC. Ces lésions sont à l'origine d'un dysfonctionnement de la fonction bronchique et épithéliale décrit dans des pathologies respiratoires comme la BPCO. Au cours du processus inflammatoire, les phagocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages) vont libérer des protéases, notamment des cathepsines à cystéine dont l'activité protéolytique est supérieure à l'activité anti-protéasique de leurs inhibiteurs endogènes, entraînant une destruction excessive du tissu pulmonaire. Notamment, la dégradation des fibres élastiques du poumon en peptides solubles d'élastine est une caractéristique de la BPCO. Bien que l'élastine soit très résistante à la dégradation protéolytique, très peu de protéases humaines peuvent hydrolyser les fibres d'élastine interstitielles insolubles. Parmi les protéases impliquées dans l'hydrolyse de l'élastine, la cathepsine à cystéine S (CatS) contribue aux états pathologiques chroniques de la BPCO. La progression de cette maladie dépend en grande partie des niveaux accrus de CatS extracellulaire et de la fragmentation étendue de l'élastine par la CatS. Ce rôle important dans la dégradation de l'élastine fait de la CatS une cible très attractive pour le traitement thérapeutique de cette maladie. Au cours des dernières décennies, des efforts importants ont été déployés pour développer des inhibiteurs de la CatS. Cependant, tous les composés développés jusqu'à présent ciblent uniquement le site actif de la CatS, pouvant potentiellement entraîner des effets secondaires graves liés à l'inhibition totale de la CatS. Ainsi, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires pour développer des inhibiteurs de la CatS, ciblant uniquement son activité élastolytique, sans affecter ses autres activités physiologiques.

De façon intéressante, des expériences de mutagenèse dirigée ont permis d'identifier un domaine appelé exosite, possédant une structure secondaire en épingle à cheveux, situé loin du site actif de la CatS, et qui contribue de manière cruciale à la dégradation de l'élastine.

## 5- Objectifs

Avec ce projet transdisciplinaire, nous visons à concevoir, synthétiser et caractériser une série de peptides macrocycliques innovants, conformationnellement contraints, mimant la boucle en épingle à cheveux de la CatS, qui se lie à l'élastine. Ces peptides auront pour but de présenter des propriétés remarquables d'interaction avec l'élastine insoluble pouvant ainsi inhiber sélectivement l'activité élastolytique de la CatS in vitro et également dans un modèle ex vivo. Ce projet ouvrira une voie alternative et très innovante pour prévenir l'élastolyse médiée par la CatS, sans affecter ses autres activités physiologiques.

## 6- Méthode

Le travail de thèse s'articulera autour de 3 tâches principales :

Tâche 1- Synthèse et analyse structurale de peptides cycliques mimant la CatS.

Tâche 2- Evaluation de la capacité des peptidomimétiques cycliques à interagir avec l'élastine et à inhiber l'activité élastolytique de la CatS.

Tâche 3- Etude des peptidomimétiques cycliques sur des modèles in vitro, ex- et in-vivo.

## 7- Contexte du poste : Modalités d'encadrement

Le programme de la thèse co-dirigée par le Pr. Lecaille et le Dr. Aucagne nécessitera 36 mois pour son achèvement. Le(a) doctorant(e) participera (séjours courts) à la synthèse et à la purification des peptidomimétiques au CBM (Orléans) sous la direction du Dr. Aucagne tandis que la majeure partie de son activité expérimentale sera réalisée au CEPR (Tours) sous la direction du Pr. Lecaille. L'état d'avancement des recherches du/de la doctorant(e) se fera par des réunions bi-mensuelles en distanciel entre les 2 structures.

## 8- Ouverture Internationale

Le(a) doctorant(e) recruté(e) sur le projet effectuera un séjour (1-2 mois) à l'international dans le laboratoire académique du Pr. Sergey Samsonov (Laboratoire de Modélisation Moléculaire, Faculté de Chimie, Université de Gdansk, Gdansk, Pologne). Ce séjour permettra au (à la) doctorant(e) de se familiariser aux outils de bioinformatique et de modélisation moléculaire (étude de docking et dynamique moléculaire) afin d'étudier les interactions entre les peptides dérivés de l'exosite de la cathepsine S et l'élastine.

## 9- Profil et compétences recherchées -

Le(la) candidat(e) devra être dynamique, compétente et fortement motivé(e) pour travailler sur un projet interdisciplinaire innovant à la frontière entre chimie des peptides et biologie.

Qualifications et expérience:

Le(a) candidat(e) aura idéalement une formation académique principalement en biochimie et/ou biologie moléculaire et cellulaire. Les techniques recherchées incluent des techniques classiques de biochimie (électrophorèse, chromatographie en FPLC, HPLC, la culture cellulaire, l'expression de protéines recombinantes). Des connaissances théoriques en enzymologie et en bioinformatique seraient appréciées.

Qualifications personnelles:

- Autonomie, rigueur
- Capacité à travailler en équipe
- Aptitude à analyser et à communiquer efficacement des résultats

Seules les personnes préselectionnées seront contactées

## 10-Durée- financement

Financement Loire-Val Health : octobre 2026-septembre 2029

Le montant de l'allocation doctorale = Brut mensuel : 2300 €

**Candidature sur ADUM (accès doctoral unique et mutualisé) <https://adum.fr>**