

**Présentation de mon travail de thèse de doctorat à l'attention de la SFDP
avec tous mes remerciements:**

**Synthèses en série tryptophane:
Dipeptides à visée anti-angiogénique et dérivés C-2-mannosylés.**

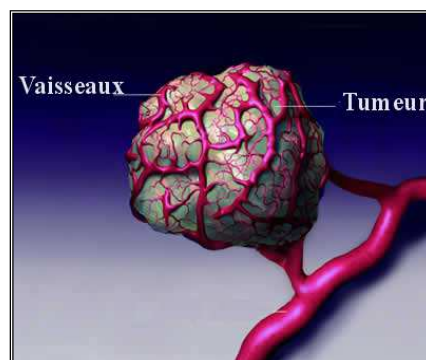
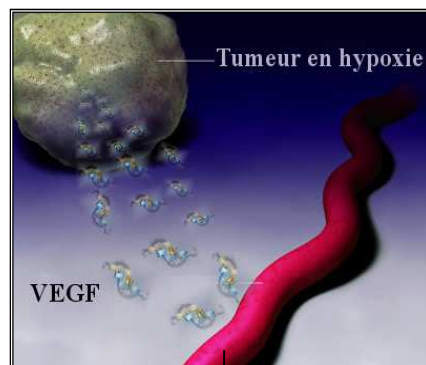
Cette thèse a été réalisée au sein de l'Unité CNRS FRE 2715 "Isolement, Structure et Synthèse de Substances Naturelles" dirigée par le Professeur Janos Sapi. Les travaux de recherche ont été effectués dans l'équipe de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Reims Champagne-Ardenne, sous la direction du Professeur Jean-Yves Laronze. Dans le cadre des recherches de l'Unité sur le thème de l'angiogenèse, nous avons travaillé sur la synthèse de deux types de molécules susceptibles d'interférer avec ce phénomène.

L'angiogenèse est le mécanisme responsable de la formation des nouveaux vaisseaux sanguins. Ce processus est essentiel pendant toute la croissance pour permettre le développement normal des tissus. Le mécanisme d'angiogenèse intervient tout au long de la vie lorsque des vaisseaux sanguins doivent être fabriqués par l'organisme, comme lors de la cicatrisation, du remodelage cyclique de l'endomètre ou encore de l'implantation du placenta.

Dans les années 70, des chercheurs ont montré que les tumeurs, au-delà d'un volume de quelques millimètres cubes, souffrent d'hypoxie et qu'elles ne peuvent pas survivre sans former de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à leur alimentation en oxygène et en nutriments.

Les cellules tumorales font alors appel au même processus que les cellules embryonnaires : l'angiogenèse. Les nouveaux vaisseaux sanguins viennent irriguer la tumeur afin de lui permettre de se développer. Par ces vaisseaux, des cellules cancéreuses peuvent s'échapper et partir coloniser d'autres organes, (phénomène de métastase).

L'inhibition du développement tumoral par le blocage de l'angiogenèse est logiquement devenue une stratégie majeure dans la recherche de traitements des cancers.



Les premières molécules que nous avons synthétisées sont des analogues d'un peptide l'IM862. En effet, ce dernier a montré une activité anti-angiogénique particulièrement intéressante. Deux types d'analogues ont été préparés: des dipeptides incorporant des tryptophanes β substitués, et un composé issu du couplage de l'acide L-pyroglutamique et du L-tryptophane.

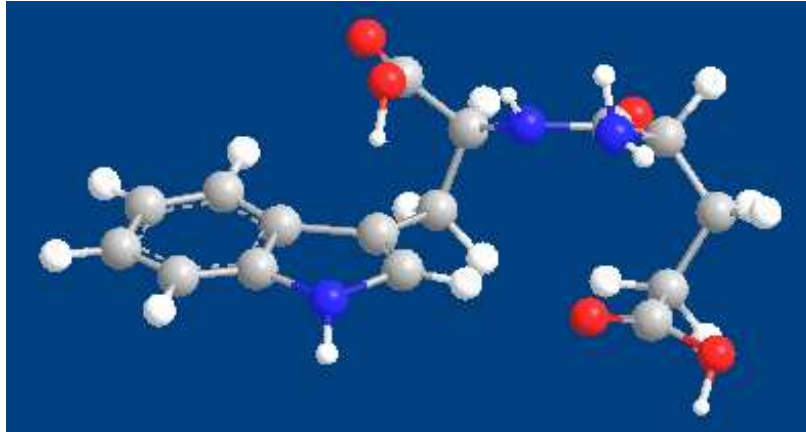


Schéma 1 : Un dérivés de l'IM862 synthétisés.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la préparation d'un autre dérivé du tryptophane, l' α -C-2-mannosyl-tryptophane. Le défi de cette synthèse résidait dans la difficulté de substituer le tryptophane dans cette position.

Cette synthèse a pour but l'étude du rôle structural de cet amino acide modifié naturel présent dans les thrombospondines. Ces glycoprotéines ont un rôle central dans la régulation de l'angiogenèse, et leur activité est liée aux segments contenant ce motif particulier.

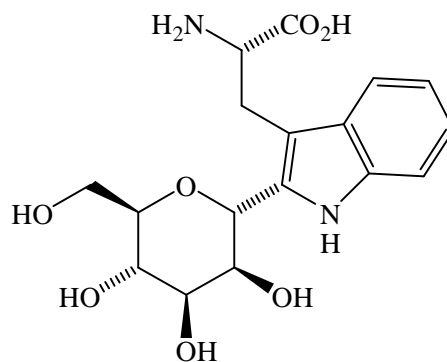


Schéma 2 : α -C-2-mannosyl-tryptophane.

Christophe Augé