

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Madame Jacinthe FRANGIEH

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 29/11/2021 à 09h00 (heure française)

Ecole doctorale en Sciences et technologie

Salle des Conférences

Centre AZM

Rue Miatein

TRIPOLI

LIBAN NORD

sur le sujet suivant :

Caractérisation pharmacologique de substances naturelles actives sur canaux ioniques : exemples du venin de la vipère libanaise "Montivipera bornmuelleri" et d'alcaloïdes isoquinolines d'origine végétale

Directeur de thèse : **Monsieur Christian LEGROS**

Composition du jury :

Monsieur Jihad ATTIEH, Professeur Université de Balamand, Liban, Examineur

Madame Evelyne BENOIT, Chargée de recherche CNRS HDR Université Paris-Saclay, Rapporteur

Monsieur Ziad FAJLOUN, Professeur Université Libanaise, Liban, Co-directeur de thèse

Monsieur Nassim FARES, Professeur Université Saint-Joseph, Liban, Rapporteur

Monsieur Christian LEGROS, Professeur des Universités Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur César MATTEI, Maître de Conférences Université d'Angers, Co-encadrant

Madame Hiba MAWLAWI, Professeur Université Libanaise, Liban, Examineur

Monsieur Loïc QUINTON, Professeur Université de Liège, Belgique, Examineur

Résumé de la thèse

Les substances naturelles d'origine animale ou végétale constituent des sources incontournables de molécules bioactives à potentiel thérapeutique. Ainsi, plusieurs de produits naturels ont servi de point de départ pour la conception et le développement de médicaments pour le traitement des maladies humaines, en particulier les maladies cardiovasculaires (MCV) (hypertension artérielle). Dans ce contexte, les travaux de ma thèse visent à caractériser l'activité pharmacologique de substances naturelles actives sur canaux ioniques. Pour cela, 2 sources de molécules naturelles ont été utilisées: le venin de la vipère libanaise *Montivipera bornmuelleri* et des alcaloïdes isoquinolines (AI) d'origine végétale. En premier lieu, une étude récente de notre équipe a montré que le venin de *M. bornmuelleri* induit la vasorelaxation d'aortes de rats. Ainsi, notre objectif était d'identifier et de caractériser les molécules responsables de cet effet vasorelaxant. D'une part, nos travaux de recherche ont confirmé que le venin brut induit un effet vasorelaxant sur des artères mésentériques de souris. D'autre part, le criblage des fractions obtenues par HPLC sur la signalisation calcique induite par l'acétylcholine (ACh) au niveau des cellules endothéliales MS1 a permis l'identification d'une seule fraction, nommée P14, induisant une inhibition à 100% des réponses Ca²⁺. Les résultats obtenus montrent que P14 n'exerce pas son effet en agissant sur les récepteurs muscariniques M1, M3, et M5 mais interfère plutôt avec la voie de signalisation calcique au niveau des MS1. De plus, la caractérisation moléculaire par protéomique de P14 a permis l'identification d'un polypeptide original de 12 kDa avec une séquence homologue au VEGF. Dans une autre étude menée par TEVC, les fractions ont été testées sur les récepteurs GABA de type A (RGABAA). Cette 2ème étude a permis de mettre en évidence 2 fractions P12 et P17 qui ont chacune des effets opposés sur les RGABAA, à savoir des effets modulateurs allostériques positifs ou antagonistes. En deuxième lieu, une librairie d'AI, a été criblée pour leur activité sur les canaux Nav et calcium de type L (LTCC) exprimés dans les cellules GH3b6. Ainsi, plusieurs AI ont été montrés comme bloqueurs des canaux Nav et LTCC avec l'identification d'AI comme des antagonistes compétitifs et non compétitifs du BAY K8644 pour les LTCC. En conclusion, les produits naturels constituent un vaste arsenal de molécules bioactives pouvant être utilisés pour le développement de nouveaux médicaments d'origine naturel, pour le traitement des maladies humaines y compris la douleur et les MCV.

À AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE