



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 mars 2020**

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Bruna GIOIA**

Titre de la thèse : « *Synthèse et évaluation biologique des dérivés de la 4-hydroxyquinoléine, dans l'étude des interactions antagonistes entre Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus, chez les patients atteints de mucoviscidose* »



Résumé

La mucoviscidose (MV) est une maladie génétique rare, causée par la mutation génétique du gène CFTR. Ce gène code un transporteur des ions chlorures, appelé CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) que l'on trouve dans divers organes du corps humain. Cette mutation entraîne un défaut du transport ionique. La MV est responsable d'une augmentation de la viscosité du mucus, particulièrement dans les poumons. Cela engendre des conditions environnementales favorables à l'installation de pathogènes et à l'apparition d'infections respiratoires.

Chez les patients MV il existe des différences entre les enfants et les adultes. En effet, *Staphylococcus aureus* (**Sa**) est le pathogène majeur chez les jeunes patients, tandis qu'avec le temps, il décroît au profit de *Pseudomonas aeruginosa* (**Pa**) chez l'adulte.

Différentes études ont été réalisées pour comprendre les interactions **Pa-Sa**. Les mécanismes impliqués restent encore complexes. Cependant, ils pourraient être expliqués par la production et par la sécrétion, dans l'environnement pulmonaire, de molécules issues d'un micro-organisme et perçues par un second.

Suite à des études préliminaires sur les interactions entre ces deux bactéries, une hypothèse a été émise : **les molécules hétérobicycliques dérivées de la 4-hydroxyquinoléine sont responsables de l'activité inhibitrice de Pa sur Sa.**

Les objectifs que nous avons défini pour ce projet de thèse sont triple. Ils consistent :

- i) en la synthèse de composés appartenant à 3 familles dérivés de la 4-hydroxyquinoléine (Δ^2 -AQ-C_n, AQ-C_n, et Δ^2 -AQNO-C_n),

- ii) en l'évaluation biologique des molécules synthétisées,
- iii) en une étude des relations structure-activité.

Mots clés : Mucoviscidose, 4-hydroxiquinoléine, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, Interactions antagonistes