

Résumé de la thèse en français

Au sein du laboratoire, par une stratégie de conception de médicaments par la méthode des fragments, nous avons généré une nouvelle famille d'inhibiteurs de cyclophilines, les SMCypl (« Small-Molecule Cyclophilin Inhibitors »), non liée aux autres inhibiteurs de cyclophilines existants. Les cyclophilines sont des protéines cellulaires impliquées dans un grand nombre de processus biologiques. Toutefois, les inhibiteurs de cyclophilines disponibles possèdent de nombreux inconvénients qui rendent leur utilisation clinique difficile. Au cours de ma thèse nous nous sommes intéressés au développement des SMCypl dans deux domaines en particulier, la Virologie et l'Hépatologie.

Dans le domaine de la Virologie, les cyclophilines sont impliquées dans la réplication de plusieurs virus et constituent donc une cible de choix dans le développement d'antiviraux à large spectre. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la caractérisation de l'activité antivirale de ces molécules sur le virus de l'Hépatite C, avec comme objectif de démontrer leur activité pangénotypique, leur haute barrière à la résistance, leur mécanisme d'action et leur activité antivirale à large spectre pour d'autres virus de la famille des *Flaviviridae*.

Dans le domaine de l'Hépatologie, les lésions d'ischémie-reperfusion hépatique sont rencontrés pendant la chirurgie hépatique et la transplantation hépatique. La mitochondrie est un acteur majeur via l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondrial. L'ouverture du pore est modulée par la cyclophiline D. Dans un deuxième temps, nous avons étudié les effets des SMCypl sur cette deuxième cible. Cela nous a permis de démontrer leur effet hépatoprotecteur dans un modèle murin d'ischémie-reperfusion hépatique.

L'ensemble de ces résultats ouvre la porte pour le concept des antiviraux à large spectre, et l'utilité dans le domaine de l'hépatologie comme molécules hépatoprotectrices.

Résumé de la thèse en anglais

In our laboratory we previously reported a rational design of a new family of small-molecule cyclophilins inhibitors, SMCypl (« Small-Molecule Cyclophilin Inhibitors »), unrelated to other cyclophilins inhibitors by means of a complex fragment-based drug discovery approach. Cyclophilins are cellular proteins involved in multiple biological processes. Unfortunately, different disadvantages have limited their clinical development. The aim my thesis was to study the SMCypl in two particulars fields, Virology and Hepatology.

In the field of Virology, cyclophilins inhibitors are involved in viral replication of multiple viruses, which make them a convenient target for the development of “broad-spectrum antivirals”. Here, we first characterized the pangenotypic anti-HCV activity of this new family of SMCypl, with high resistance barrier. We studied its mechanism of action and its broad antiviral activity on other members of the *Flaviviridae* family.

In the field of Hepatology, ischemia-reperfusion injuries occur during liver surgery and liver transplantation. Mitochondria play a central role in the opening of mitochondrial permeability transition pore. The opening of this pore is mainly regulated by cyclophilin D. The aim of the second part of our work was to demonstrated a hepatoprotective effect of the SMCypl in a murine model of *hepatic ischemia reperfusion* injury.

Overall, these results are leading the way to the development of broad-spectrum antiviral drugs and their use in hepatology as hepatoprotective drugs.