

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : Chimie Organique

Par

Mélyne BAUDIN MARIE

« Inhibiteurs multivalents de sialidases bactériennes : vers une stratégie thérapeutique potentielle contre les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 7 novembre 2025

Unité de recherche : Laboratoire CEISAM UMR CNRS 6230

Rapporteurs avant soutenance :

Dr. Marie-Pierre HECK
Pr. Olivier RENAUDET

Directrice de Recherche CNRS, Université Paris-Saclay
Professeur des Universités, Université Grenoble Alpes

Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Dr. Estelle GALLIENNE
Dr. Frédéric FRISCOURT
Dr. Marie-Pierre HECK
Pr. Olivier RENAUDET

Maître de conférences, Université Orléans
Maître de conférences, Université de Bordeaux
Directrice de Recherche CNRS, Université Paris-Saclay
Professeur des Universités, Université Grenoble Alpes

Dir. de thèse : Dr. Sébastien GOUIN

Directeur de Recherche CNRS, Nantes Université

Invitée

Dr. Adeline SIVIGNON

Ingénieure de Recherche, Université Clermont Auvergne

Titre : Inhibiteurs multivalents de sialidases bactériennes : vers une stratégie thérapeutique potentielle contre les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Mots clés : Multivalence, Glycochimie, Sialidases, Inhibition Enzymatique, Acides Sialiques, eY-click.

Résumé : Les sialidases bactériennes sont des enzymes produites par certaines bactéries intestinales. Leur activité excessive peut favoriser la prolifération d'*Enterobacteriaceae* pathogènes comme les AIEC (Adhérentes et Invasives *Escherichia coli*), impliquées dans l'inflammation intestinale chez les patients atteints de MICI. Ces dernières années, quelques inhibiteurs multivalents de sialidases ont été développés au sein de notre groupe, montrant une forte efficacité. Toutefois, ces molécules restent peu nombreuses dans la littérature et aucune n'a encore été envisagée comme approche thérapeutique contre les MICI. Dans ce travail de thèse, deux générations d'inhibiteurs multivalents ont été synthétisées et évaluées contre des enzymes bactériennes associées aux MICI : BtSA et BvSA (deux sialidases intestinales fréquentes chez l'Homme) ainsi qu'EstA (une sialate O-acetyl

estérase). Ces inhibiteurs sont construits à partir de motifs dérivés de l'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac). Les inhibiteurs de première génération, élaborés à partir de charpentes cyclodextrines et polymères, ont été synthétisés par chimie click CuAAC (Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition). Ceux de seconde génération, reposant sur des charpentes peptidiques à base de tyrosines, ont été obtenus par une méthode électrochimique originale du laboratoire, la eY-click. Parmi les composés testés, l'un d'eux a montré des résultats prometteurs *in vitro* et a également été évalué *in vivo*, dans un modèle murin de colite induite par DSS. Ces travaux ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour le développement d'inhibiteurs de sialidases comme candidats thérapeutiques dans le traitement des MICI.

Title: Multivalent inhibitors of bacterial sialidases: toward a potential therapeutic strategy against Inflammatory Bowel Diseases (IBD)

Keywords: Multivalency, Glycochemistry, Sialidases, Enzyme Inhibition, Sialic Acids, eY-click.

Abstract: Bacterial sialidases are enzymes produced by certain gut bacteria. Their excessive activity can promote the proliferation of pathogenic *Enterobacteriaceae* such as AIEC (Adherent and Invasive *Escherichia coli*), which contribute to intestinal inflammation in patients with Inflammatory Bowel Diseases (IBD). In recent years, a few multivalent sialidase inhibitors have been developed within our group, demonstrating high efficacy. However, such molecules remain scarce in the literature, and none have yet been considered as a therapeutic approach for IBD. In this doctoral work, two generations of multivalent inhibitors were synthesized and evaluated against bacterial enzymes associated with IBD: BtSA and BvSA (two intestinal sialidases commonly found in

humans) and EstA (a sialate O-acetyl esterase). These inhibitors are built from patterns derived from N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac). The first-generation inhibitors, based on cyclodextrin and polymer scaffolds, were synthesized via CuAAC click chemistry. The second-generation inhibitors, built upon tyrosine-based peptide scaffolds, were obtained using an original electrochemical method developed in the laboratory, eY-click. Among the compounds tested, one showed promising results *in vitro* and was also evaluated *in vivo* in a DSS-induced colitis mouse model. These findings open up new perspectives for the development of sialidase inhibitors as potential therapeutic candidates for the treatment of IBD.