

**Titre :** Identification de nouvelles molécules anti-prions et caractérisation de leurs modes d'action.

**Title en anglais :** Identification of new anti-prion compounds and characterization of their mode of action.

**Résumé :** Le prion est un agent pathogène infectieux de nature protéique responsable de maladies neurodégénératives à la fois chez l'homme et les animaux. Le prion est responsable de la tremblante chez le mouton et la chèvre et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme. Les maladies à prions sont fatales et il n'existe aucun traitement efficace de nos jours. C'est la raison pour laquelle dans mon laboratoire nous nous intéressons à l'identification de nouvelles molécules anti-prions. La flunarizine a été identifiée comme étant active contre les prions [*PSI*<sup>+</sup>] et [*URE3*] de levure et contre PrP<sup>Sc</sup> de mammifères en culture cellulaire, en culture organotypique et *in vivo*. L'efficacité de la flunarizine contre les prions sur tous ces modèles fait d'elle une bonne molécule candidate contre les maladies à prions. Une étude des relations structure-activité (RSA) autour de la flunarizine a été effectuée et sur 47 médicaments sélectionnés, 31 se sont révélés actifs contre PrP<sup>Sc</sup> *in vitro*. Six des 9 molécules les plus actives testées ont aussi montré leur efficacité contre PrP<sup>Sc</sup> en culture organotypique de tranches de cervelets. L'effet de la flunarizine et de ses analogues contre le prion PrP<sup>Sc</sup> ne dépend pas de leurs modes d'action connus. Nous avons montré que ces molécules anti-prions inhibent la PFAR (protein folding activity of the ribosome), une activité chaperon de protéines qui est impliquée dans la propagation du prion de levure [*PSI*<sup>+</sup>]. Nos travaux suggèrent donc que la PFAR pourrait être utilisée comme cible thérapeutique pour les maladies à prions. Par ailleurs, l'efficacité de ces molécules contre les prions fait d'elles de bons candidats pour un repositionnement thérapeutique pour les maladies à prions.