

Curriculum Vitae

2021-2026	Doctorat en Sciences Pharmaceutiques	Université Laval
2019-2021	Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques	Université Laval
2016-2019	Baccalauréat en chimie	Université Laval

Bourses

2025	29 th American Peptide Symposium Travel Award, American Peptide Society (APS)
2025	Bourse de congrès international PROTEO
2025	Bourse de congrès du Cercle de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval
2024	Kilmer Fund Scholarship, The Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)
2024	37 th European Peptide Symposium Travel Award, European Peptide Society (EPS)
2023	Bourse de doctorat en recherche, Fond de Recherche du Québec -Nature et technologie (FRQNT)
2022	Bourse de recherche au doctorat, Fonds d'enseignement et de recherche de la Faculté de pharmacie (FER), Université Laval
2019	Bourse de congrès du Cercle de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval
2019	Bourse de maîtrise Accélération, Mitacs
2019	Bourse de recherche à la maîtrise, FER , Université Laval
2018	Bourses pour stagiaires d'été du Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM)

Prix et distinctions

2024	Meilleure présentation orale, 2 nd Canadian Peptide and Protein Community Virtual Symposium
2024	Meilleure présentation par affiche, 23 ^e Symposium annuel PROTEO
2024	Meilleure présentation par affiche, Journée scientifique annuelle de l'axe de recherche en Maladies infectieuses et immunitaires (AMII) du CHU de Québec-Université Laval
2023	Meilleure présentation par affiche, 22 ^e Symposium annuel PROTEO
2022	Meilleure présentation par affiche, 22 ^e Journée recherche de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Publications scientifiques

Guay, L.-D.; Henley, F.; Boucher, M.; Fliss, O.; Nolin, F.; Fliss, I.; Biron, E., Exploring the structure-activity relationship of brevivacillin: Discovery of synthetic analogues with an extended spectrum of activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2026**, 304, 118536.

Abdallah, K.; Fliss, O.; Phuong Pham N.; **Guay, L.-D.**; Tayh, G.; Gingras, H.; Godin, C.; Leprohon, P.; Biron, E.; Fliss, I.; Ouellette, M., Antimicrobial activity of a synthetic brevivacillin analog against multidrug-resistant *Campylobacter* spp. *International Journal of Molecular Sciences* **2025**, 26, 4657.

Rahman, M. R. T.; **Guay, L.-D.**; Fliss, I.; Biron, E., Structure-activity study of the antimicrobial lipopeptide humimycin A and screening against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* **2025**, 14, 385.

Fliss, O.*; **Guay, L.-D.***; Fliss, I.; Biron, E., Synthesis and structure-activity study of the antimicrobial lipopeptide brevivacillin. *RSC Medicinal Chemistry* **2024**, 15, 4168-4179. (*Contribution égale au manuscrit)

Belguesmia, Y.; **Guay, L.-D.**; Teiar, R.; Rahman, M. R. T.; Dussert, E.; Biron, E.; Drider, D., Synthesis, antimicrobial activity, and mechanistic studies of enterocin DD14, a leaderless two-peptide bacteriocin. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, 280, 135716.

García-Vela, S.; **Guay, L.-D.**; Rahman, M. R. T.; Biron, E.; Torres, C.; Fliss, I., Antimicrobial activity of synthetic enterocins A, B, P, SEK4, and L50, alone and in combinations, against *Clostridium perfringens*. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, 25, 1597.

Bérubé, C.*; **Guay, L.-D.***; Fraser, T.; Lapointe, V.; Cardinal, S.; Biron, E., Convenient route to Fmoc-homotyrosine via metallaphotoredox catalysis and its use in the total synthesis of anabaenopeptin cyclic peptides. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2023**, 21, 9011-9020. (*Contribution égale au manuscrit)

Vézina-Dawod, S.; Perreault, M.; **Guay, L.-D.**; Gerber, N.; Gobeil, S.; Biron, E., Synthesis and biological evaluation of novel 1,4-benzodiazepin-3-one derivatives as potential antitumor agents against prostate cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2021**, 45, 116314.

SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

Louis-David Guay

Mardi, 23 juin,

9 h 00

Salle VND-2811A

Pavillon Ferdinand-Vandry

1050, avenue de la Médecine

Université Laval

Québec



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie

Conception, synthèse et études structure-activité de peptides antimicrobiens conjugués

RÉSUMÉ

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur à travers le monde dans la prévention et le traitement des infections bactériennes. Face à cette situation critique, le développement de nouveaux antimicrobiens avec des modes d'action novateurs est devenu une priorité mondiale. Parmi les options les plus prometteuses, les peptides antimicrobiens conjugués sont particulièrement intéressants. Ils démontrent des activités inhibitrices contre plusieurs pathogènes d'intérêts et agissent le plus souvent via des modes d'action originaux différents des antibiotiques présentement en usage. Ces peptides ont la particularité d'être conjugués à une entité chimique permettant de moduler leurs propriétés physico-chimiques, de modifier leurs spectres d'action ou d'améliorer leur profil pharmacologique et pharmacocinétique. Dans cette famille, nous retrouvons notamment les lipopeptides ainsi que les sidéromycines. En dépit de leur énorme potentiel, leur utilisation demeure restreinte due aux problèmes associés à leur production, leur stabilité dans différents milieux ou leur toxicité.

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse était de développer des approches synthétiques pour accéder au lipopeptide brévibacilline et générer des sidéromycines synthétiques à base de bactériocines afin d'évaluer leurs propriétés antimicrobiennes et d'optimiser leurs propriétés pharmacologiques. Dans la première partie, une synthèse chimique convergente incluant la préparation du fragment N-terminal en solution et la synthèse peptidique sur support solide a été développée afin de produire la brévibacilline et des analogues dans le but de réaliser des études structure-activité. Ces études ont permis d'identifier les acides aminés importants pour l'activité antimicrobienne et qui influencent le spectre d'action ainsi que les résidus responsables de la cytotoxicité. Les travaux ont permis de générer des analogues avec des spectres d'action étendus vers les bactéries Gram-négatif problématiques *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Salmonella enterica* ainsi qu'une cytotoxicité réduite. En plus du grand potentiel antibactérien de la brévibacilline et de ses analogues, les résultats obtenus démontrent également la grande tolérance du squelette aux modifications pour de futures études d'optimisation.

La deuxième partie de la thèse décrit le développement d'une sidéromycine synthétique contenant un peptide antimicrobien et un sidérophore dans le but d'élargir son spectre d'action vers les bactéries Gram-négatif. L'aérobactine, un sidérophore utilisé par un large éventail de bactéries pour combler des carences en fer lors d'un contexte d'infection, a été sélectionnée et conjuguée à deux lipopeptides afin d'élargir leur spectre d'action. Toutefois, aucun composé n'a démontré d'activité antibactérienne dans les tests effectués. Malgré tout, ce projet a permis de développer une nouvelle voie de synthèse pour l'aérobactine et de générer de nouveaux hybrides sidérophore-peptide antimicrobien. Les résultats obtenus démontrent qu'une approche différente devra être adoptée pour la suite du projet. Dans l'ensemble, les travaux décrits dans la thèse ont abouti au développement de nouvelles approches synthétiques et de nouveaux analogues bioactifs avec des propriétés antimicrobiennes et des profils pharmacologiques prometteurs. Les résultats obtenus dans les études structure-activité et pour les sidéromycines jettent des fondations solides pour la conception d'agents antimicrobiens novateurs efficaces et sécuritaires et leur utilisation dans les secteurs alimentaire, vétérinaire et médical.

Faculté de pharmacie

Soutenance de thèse de

Louis-David Guay

Programme de doctorat
en sciences pharmaceutiques

Président

Benoit Drolet

Directeur des programmes de 2^e et de 3^e cycles
en sciences pharmaceutiques

Examineurs

Éric Biron, Directeur de recherche
Faculté de pharmacie

Ismail Fliss, Codirecteur de recherche
Faculté de sciences de l'agriculture et de l'alimentation

Donald Poirier, examinateur

Faculté de médecine

Département de médecine moléculaire

Denis Giguère, examinateur

Faculté des sciences et de génie

Département de chimie

Séverine Zirah, examinatrice externe

Muséum national d'Histoire naturelle, Paris (France)