

Avis de Soutenance

Monsieur Dylan GRENIER

Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Conception, synthèse, caractérisation et évaluation d'inhibiteurs de CK2

dirigés par Madame Isabelle KRIMM

Soutenance prévue le **jeudi 04 décembre 2025** à 9h00

Lieu : Centre Léon Bérard Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux 28 rue Laënnec 69008 Lyon

Composition du jury proposé

Mme Isabelle KRIMM	CNRS Lyon	Directrice de thèse
M. Jean-Guy DELCROS	INSERM Lyon	Co-encadrant de thèse
Mme Rebecca DEPRESZ-POULAIN	Université de Lille	Rapporteuse
Mme Karine BARRAL	CNRS Marseille	Rapporteuse
M. David GUEYRARD	Université Lyon 1	Examineur
Mme Sarah BARELIER	INSERM Marseille	Examinatrice
M. Jean-François GUICHOU	Université de Montpellier	Invité
M. Florent PERRET	Université Lyon 1	Invité

Mots-clés : Conception du médicament, Synthèse organique, Chimie médicinale, Biophysique, Cristallographie aux rayons X, RMN,

Résumé :

Conception, synthèse et évaluation d'inhibiteurs de la protéine kinase CK2. CK2 (CSNK2) est une sérine/thréonine-kinase constitutivement active, ubiquitaire, qui contribue à près de 20% du phosphoproteome. Présente sous forme d'un monomère CK2 α et également d'un tétramère CK2 α 2 β 2, CK2 est impliquée dans de très nombreux processus cellulaires, tels que l'apoptose, le cycle cellulaire et la transduction de signal. Elle est considérée comme une cible thérapeutique dans diverses pathologies dont le cancer et les infections virales. Dans ce contexte, divers inhibiteurs de CK2 ont été publiés. Notamment, le CX-4945, un inhibiteur ATP-compétitif (IC₅₀ = 0,66 nM) a atteint les phases cliniques I/II pour le traitement de certains cancers. D'autres inhibiteurs ciblant simultanément le site ATP et une poche cryptique α D unique à CK2, les inhibiteurs bivalents, sont beaucoup plus sélectifs (comme le KN2, IC₅₀ = 19,3 nM). Enfin, des inhibiteurs ciblent l'assemblage du tétramère CK2 α 2 β 2, mais leur affinité reste modeste tout comme leur activité biologique (507, IC₅₀ = 45 μ M). Ces travaux de thèse ont eu pour objectif de concevoir de façon rationnelle de nouveaux inhibiteurs (petites molécules) de CK2 ciblant le site ATP ou le site de l'interface CK2 α /CK2 β , dans le cadre d'infections virales par le SARS-COV-2. Basés sur le CX-4945, de nouveaux inhibiteurs bivalents ont été synthétisés et caractérisés par des tests de décalage thermique, d'enzymologie et de cristallographie. Un de ces inhibiteurs, Biv5 (IC₅₀ = 51 \pm 10 μ M), s'est révélé

actif sur des cellules infectées par SARS-COV-2, avec une activité antivirale supérieure à celle de l'antiviral remdesivir. Pour cibler l'interface CK2 α /CK2 β , 16 analogues de l'inhibiteur 507 ont été synthétisés. Leur évaluation par des tests de polarisation de fluorescence, d'interférométrie biocouche et d'enzymologie, ainsi que par cristallographie et/ou RMN a montré que les modifications chimiques de 507 entraînent généralement une perte de liaison à l'interface CK2 α /CK2 β . L'augmentation de la longueur de l'inhibiteur entraîne un changement de site de liaison de la molécule, qui devient un inhibiteur bivalent. Nous avons toutefois identifié 2 molécules plus actives que l'inhibiteur parent 507, le DG5 et le DG6 avec des IC50 de 13,4 μ M et 1,3 μ M, respectivement. Nos travaux ayant montré qu'il est difficile d'utiliser l'inhibiteur 507 comme structure de départ pour concevoir de nouvelles molécules ciblant l'interface CK2 α /CK2 β , l'approche des fragments a été choisie. La stratégie a consisté à déconstruire l'inhibiteur 507 pour évaluer la sous-structure indole et ses analogues comme ligands de l'interface. Ensuite, l'étape de reconstruction a consisté à générer des mélanges réactionnels non purifiés à partir des fragments indoles (notés F1) réagissant avec des fragments (F2) portant une fonction complémentaire. Ces mélanges non purifiés (F1-CONH-F2) ont été analysés par des expériences d'interférométrie biocouche, de polarisation de fluorescence et de RMN-STD pour évaluer leur interaction à l'interface CK2 α /CK2 β . Ces travaux ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour le développement d'inhibiteurs innovants de CK2, à la fois par la conception rationnelle d'analogues bivalents à très forte affinité et par l'exploration de stratégies basées sur les fragments ciblant l'interface CK2 α /CK2 β . L'ensemble de ces résultats souligne à la fois le potentiel thérapeutique majeur de CK2 dans le contexte des infections virales et les défis que représente la mise au point d'inhibiteurs d'interaction protéine-protéine de CK2.