

## Avis de Soutenance

Madame Johana CHARLES

Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Exploration et exploitation des sites secondaires de la protéine kinase CK2 (XPLOR\_CK2)*

dirigés par Monsieur Marc LE BORGNE

Soutenance prévue le **vendredi 06 février 2026** à 14h00

Lieu : Université Lyon 1 Salle des Conférences Hermann 8 avenue Rockefeller 69008 Lyon  
Salle :

### Composition du jury proposé

M. Marc LE BORGNE	Université Lyon 1	Directeur de thèse
Mme Christelle MARMINON	Université Lyon 1	Co-encadrante de thèse
Mme Pascale MOREAU	Université Clermont Auvergne	Rapporteuse
M. Ahcène BOUMENDJEL	Université Grenoble Alpes	Examineur
Mme Chiara ZANATO	CY Cergy Paris Université	Examinatrice
M. Thierry BILLARD	CNRS Lyon	Examineur
M. Raphaël TERREUX	Université Lyon 1	Examineur
Mme Alexandra DASSONVILLE	Université de Picardie Jules Verne Amiens	Rapporteuse

**Mots-clés :** CK2, kinase, inhibiteurs, co-cristallisation, in vitro, conception

### Résumé :

La protéine kinase CK2, un membre acidophile, pléiotrope et hautement conservé de la superfamille des protéines kinases eucaryotes, existe principalement sous la forme d'une holoenzyme hétérotétramérique constituée de deux sous-unités catalytiques (alpha et/ou alpha') et de deux sous-unités régulatrices beta. La CK2 est régulée positivement dans de nombreux types de cancer et constitue donc une cible thérapeutique attrayante. La région généralement ciblée pour inhiber CK2 et d'autres protéines kinases est le site à ATP. En raison de la conservation du site ATP, les inhibiteurs compétitifs de l'ATP sont limités dans leur sélectivité. Une stratégie pour surmonter ce problème est l'utilisation d'un site de liaison dit "secondaire" qui peut être adressé seul ou en combinaison avec le site ATP par un inhibiteur dit "bivalent". La poche alphaD est un site secondaire cryptique spécifique de CK2. Dans le cadre d'une collaboration franco-allemande (Projet XPLOR\_CK2, ANR-22-CE92-0081), de nouveaux inhibiteurs bivalents de CK2 ont été conçus, possédant à la fois un ligand compétitif de l'ATP à base d'indéno[1,2-b]indole et un second ligand destiné à la poche alphaD. Suite à l'optimisation du procédé de synthèse, 12 inhibiteurs bivalents ont été obtenus par notre équipe à Lyon puis évalués par l'équipe du Pr. Joachim Jose (activités biologiques, Münster) et celle du Dr. Karsten Niefind (co-cristallisation, Cologne). Une étude des relations structure-activité a été réalisée, en modulant le motif indéno[1,2-b]indole. La structure du

bras de liaison a également été modifiée dans le but d'améliorer la solubilité de ces inhibiteurs bivalents. Finalement, la discrimination des deux isoformes CK2alpha et CK2alpha' a été explorée par modification structurale du ligand  $\alpha$ D. Notre exploration a permis d'identifier deux puissants inhibiteurs de CK2, avec des concentrations inhibitrices médianes de l'ordre du nanomolaire.