

## Avis de Soutenance

Monsieur Rayan BERABEZ

Chimie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

*Conception et validation préclinique de nouveaux inhibiteurs de LIMK pour le traitement de la Neurofibromatose de type 1*

dirigés par Madame Karen PLE et Monsieur Sylvain ROUTIER  
Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV  
Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **mardi 28 novembre 2023** à 9h30  
Lieu : 3 Av. de la Recherche Scientifique 45071 Orléans  
Salle : Auditorium Sadron

### Composition du jury proposé

Mme Karen PLÉ	Université d'Orléans	Directrice de thèse
M. Stéphane GERARD	Université de Reims Champagne-Ardenne	Rapporteur
M. Ludovic JEAN	Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Laure HABERKORN	Institut de R&D SERVIER Paris-Saclay	Examinatrice
Mme Hélène BÉNÉDETTI	Université d'Orléans	Examinatrice
M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
Mme Béatrice VALLEE	Université d'Orléans	Invitée

**Mots-clés :** neurofibromatose de type 1, glioblastome, kinase, inhibiteur irréversible, LIMK, PROTAC

### Résumé :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique qui se manifeste entre autre par l'apparition de tumeurs bénignes localisées au niveaux des terminaux nerveux appelés neurofibromes cutanés (NfC). Au cours de ces dernières années, de nouvelles cibles thérapeutiques sont apparues telles que les LIM kinases (LIMKs), enzymes responsables du dynamisme du cytosquelette et dont la suractivation est liée à différentes pathologies comme la NF1, le glioblastome ou l'ostéosarcome. Un travail de chimie médicinale a été donc initié dans le but de concevoir de nouveaux inhibiteurs sélectifs des LIMKs. Dans un premier temps, des études de relations structure-activité (RSA) ont été réalisées sur les 3 principaux sites de pharmacomodulations du composé de type pyrrolopyrimidine préalablement développé par notre équipe. Le développement de différentes stratégies de synthèse a été entrepris permettant un accès efficace à un grand nombre de produits finaux (84). L'optimisation de la partie aniline des composés a mené à la synthèse de 49 inhibiteurs des LIMKs, avec des constantes d'inhibition inférieures à 5 nM pour certains d'entre eux. Par la suite, l'élaboration d'une voie de synthèse optimisée en 15 étapes a permis de remplacer le cycle central 3,6-dihydropyridine jusqu'alors inchangé, par un dérivé de l'acide 1-aminocyclohex-3-ène-1-carboxylique. Enfin, une nouvelle série d'inhibiteurs a été préparée en remplaçant la base hétérocyclique pyrrolo[2,3-d]pyrimidine par des dérivés 7-azaindoliques. Nous avons observé une meilleure sélectivité pour les LIMKs vis-à-vis des ROCKs pour les 23 produits obtenus. Des évaluations in vitro approfondies de nos meilleurs inhibiteurs sur plusieurs lignées cellulaires ont mené à la sélection de deux composés pour être utilisés lors d'essais in vivo sur un modèle de souris original de NF1. En parallèle, de nouveaux modes d'inhibition des LIMKs ont été développés avec la synthèse d'un inhibiteur irréversible ciblant LIMK1, ainsi que 4 PROTACs qui ont provoqué la dégradation des LIMKs par la voie protéasome-ubiquitine sur plusieurs lignées cellulaires. Mots clés : neurofibromatose de type 1, glioblastome, kinase, inhibiteur, LIMK, ROCK, pyrrolopyrimidine, inhibiteur irréversible, PROTAC.