** Avis de Soutenance**

Monsieur Otmane BOURZIKAT

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux inhibiteurs fluorescents et non fluorescents de la protéine kinase BRAF*

dirigés par Monsieur Franck SUZENET et Monsieur Pascal BONNET

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV
Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Cotutelle avec l'université "Université d'Orléans" (FRANCE)

Soutenance prévue le ***mercredi 01 mars 2023*** à 14h00
Lieu :   3 Av. de la Recherche Scientifique, 45100 Orléans
Salle : Amphi Charles Sadron

**Composition du jury proposé**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| M. Pascal  MARCHAND  | Université de Nantes   | Rapporteur  |
| M. Moha TAOURIRTE   | Université Cadi Ayyad  | Rapporteur  |
| Mme Pascale MOREAU  | Université Clermont-Ferrand   | Examinatrice  |
| M. Abdellatif BOUKIR  | Université Sidi Mohamed Ben Abdellah  | Examinateur  |
| M. Franck SUZENET   | Université d'Orléans  | Directeur de thèse  |
| M. Saïd EL KAZZOULI  | Université Euromed   | Directeur de thèse  |
| M. Gérald GUILLAUMET  | Université Euromed   | Co-directeur de thèse  |
| M. Pascal BONNET  | Université d'Orléans  | Co-directeur de thèse  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Mots-clés :**  | Kinase,BRAF,Inhibiteurs,Isoindolinones,Isoquinolinones,Triazapentalènes |

|  |
| --- |
| **Résumé :**   |
| La protéine kinase BRAF est une sérine/thréonine kinase, qui joue un rôle primordial dans la transduction des signaux permettant la prolifération et la survie cellulaire. Les mutations provoquent une suractivation de BRAF, ce qui peut se traduire par plusieurs types de cancers. Ce manuscrit est essentiellement dédié à la synthèse de nouveaux inhibiteurs de BRAF. Dans une première partie, nous avons synthétisé deux séries originales de molécules non-fluorescentes à base des noyaux isoindolin-1(2H)-one et isoquinolin-1(2H)-one. Dans une deuxième partie, nous avons développé deux types de molécules fluorescentes potentiellement actives sur BRAF, des complexes isoindolinones-difluorure de bore, ainsi que des triazapentalènes tétracycliques. De point de vue spectroscopique, l’ensemble des résultats obtenus montrent que les fluorophores synthétisés présentent de bonnes propriétés de fluorescence. A l’issue des tests biologiques réalisés sur les composés synthétisés ainsi que quelques produits de références, nous avons obtenus pour certaines molécules d’excellentes activités enzymatiques sur BRAF sauvage et BRAF mutée (Kd= 0,42-43 nM) et ce, avec une forte sélectivité. De bons résultats de cytotoxicité ont également été enregistrés. A noter que pour parachever le travail, nous avons réalisé des expériences de co-cristallisation de certains de nos inhibiteurs au sein de site actif de la kinase BRAF. |