

## Avis de Soutenance

Madame Elodie VILLALONGA

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Etudes moléculaires des LIM kinases, LIMK1 et LIMK2, protéines impliquées dans le remaniement du cytosquelette : mise en évidence d'un nouveau mécanisme de régulation et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques*

dirigés par Madame Béatrice VALLEE MEHEUST

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 17 juin 2024** à 14h30

Lieu : Délégation Centre Limousin Poitou Charente, 3E avenue de la recherche scientifique, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

### Composition du jury proposé

Mme Béatrice VALLEE MEHEUST	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS	Directrice de thèse
M. Jean-Michel JAULT	Institut de Biologie et Chimie des Protéines, CNRS	Rapporteur
Mme Anne-Sophie RIBBA	Institut pour l'Avancée des Biosciences, INSERM, CNRS	Examinatrice
M. Antoine TOUZE	Institut Universitaire de Technologie de Tours, UFR de Sciences Pharmaceutiques, INRA	Examineur
M. Pierre LAFITE	Institut de Chimie Organique et Analytique, CNRS, Université d'Orléans	Examineur
Mme Sandrine RUCHAUD	Station Biologie de Roscoff, CNRS, Sorbonne Université	Rapporteuse
Mme Hélène BENEDETTI	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS	Invitée

**Mots-clés :** LIM kinases, cytosquelette, transduction du signal, neurofibromatose, cancer, cibles thérapeutiques

### Résumé :

Les LIM kinases, LIMK1 et LIMK2, sont des sérines/thréonine et tyrosines kinases capables de phosphoryler et d'inactiver la cofiline, un facteur de dépolymérisation de l'actine. Elles sont impliquées dans de nombreux mécanismes moléculaires indispensables à la vie de la cellule de par leur rôle crucial dans la dynamique du cytosquelette. Lorsqu'elles sont dérégulées, elles peuvent participer à l'apparition de pathologies, comme les cancers, certaines maladies neurologiques ou encore les neurofibromatoses. Les LIM kinases sont donc des cibles thérapeutiques intéressantes, et constituent une alternative aux thérapies classiques anticancéreuses et une opportunité pour les pathologies pour lesquelles il n'existe actuellement pas de thérapie. À ce jour, cependant, aucune molécule inhibitrice des LIM kinases n'est parvenue à passer le stade des essais cliniques en vue d'une mise sur le marché. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les processus moléculaires qui régulent l'activité de ces protéines, en particulier sur la cofiline, pour espérer mettre à jour de nouvelles thérapies ciblées, sélectives et efficaces. Les études menées au cours de ma thèse ont permis de mettre en évidence un nouveau mécanisme de régulation de l'activité des LIM kinases sur la cofiline, impliquant un acide aminé de l'extrémité C-terminale : la tyrosine 630. Ce résidu est impliqué dans la dimérisation et la transphosphorylation des LIMKs, des processus indispensables à leur activation en permettant leur phosphorylation sur la thréonine 505 et leur activité sur la cofiline. En parallèle, j'ai aussi contribué à faire la preuve de concept de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les LIMKs : des stapled peptides inhibant de façon spécifique l'interaction entre les LIMKs et la cofiline. Ces résultats, très prometteurs, pourraient permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les LIM kinases, jusque-là considérées comme des impasses thérapeutiques, plus efficaces car plus spécifiques et sélectives, avec des effets secondaires limités. L'ensemble des études que j'ai réalisées au cours de ma thèse permet une meilleure compréhension des LIMKs à l'échelle moléculaire, ce qui ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques visant ces kinases.