

## Avis de Soutenance

Monsieur Julien CROS

### Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*OGG1 et NEIL1, de nouvelles cibles pour la lutte contre le cancer : recherche et caractérisation fonctionnelle et structurale d'inhibiteurs*

dirigés par Monsieur Bertrand CASTAING

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **mercredi 08 décembre 2021** à 14h30

Lieu : CNRS, 3 Avenue de la Recherche Scientifique, 45100 Orléans

Salle : Amphi Charles Sadron

#### Composition du jury proposé

M. Bertrand CASTAING	CNRS Orléans	Directeur de thèse
Mme Anna CAMPALANS	CEA Fontenay-aux-Roses	Rapporteuse
M. Murat SAPARBAEV	Institut Gustave Roussy	Rapporteur
Mme Joanna TIMMINS	CNRS Grenoble	Examinatrice
Mme Isabelle COUILLIN	CNRS Orléans	Examinatrice
M. Franck COSTE	CNRS Orléans	Co-encadrant de thèse

**Mots-clés :** BER, cristallographie, Criblage, hOGG1, hNEIL1, inhibition

#### Résumé :

L'ADN de tout organisme est continuellement endommagé par des agents physiques ou chimiques d'origines endogène ou exogène. Les dommages de l'ADN qui en résultent peuvent être à l'origine de l'apparition de mutations ou de mort cellulaire. Pour pallier à ces effets délétères, les organismes ont développé des systèmes de réparation de l'ADN. Le système de réparation par excision de base (BER) est la voie majeure de réparation des bases endommagées et est initié par des ADN glycosylases telles que hOGG1 et hNEIL1. Ces enzymes reconnaissent spécifiquement les bases lésées et les éliminent. Paradoxalement, les réparations initiées par ces protéines peuvent diminuer l'effet thérapeutique de certains traitements, notamment anti-cancéreux. En exploitant le principe de létalité synthétique, le ciblage thérapeutique de hOGG1 et hNEIL1 pourrait être pertinent pour lutter contre certains cancers, mais aussi contre des maladies neurodégénératives (Huntington) ou des processus inflammatoires pathologiques. Au travers du criblage « moyen débit » de banques de petites molécules naturelles ou synthétiques, mon travail de thèse a consisté en l'identification de nouveaux inhibiteurs sélectifs de hNEIL1 et hOGG1 et en la caractérisation de leur mode d'action par des études biochimiques et structurales. Si nous avons pu mettre en lumière des fonctions chimiques essentielles et quelques déterminants structuraux et fonctionnels relatifs à leurs modes d'action, de nombreuses zones d'ombre demeurent et mériteront d'être explorés dans le futur. En revanche, l'utilisation d'un homologue archéen de hOGG1, l'enzyme PabAGOG, a permis de proposer un modèle tridimensionnel cohérent d'un complexe hOGG1/inhibiteur pour l'un des meilleurs inhibiteurs que nous avons identifiés. Finalement, ces nouveaux composés comptent parmi les meilleurs inhibiteurs de hOGG1 et hNEIL1 identifiés à ce jour et certains d'entre eux devraient bénéficier d'une évaluation in cellulo.