

## **Compte rendu d'une formation à l'IBMM suite à l'obtention d'une bourse GFPP**

Je suis actuellement en 2<sup>ème</sup> année de thèse à l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS-UMR 5246) de Lyon sous la supervision du Dr. François Hallé et du Pr. Thierry Lomberget. Mes recherches sont axées sur le développement d'inhibiteurs bivalents pour traiter les maladies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une dégénérescence progressive du tissu cérébral, notamment dans l'hippocampe, entraînant la mort des neurones. Deux caractéristiques de la maladie sont l'accumulation de peptides bêta amyloïdes et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La kinase DYRK1A, pour Dual specificity tYrosine-phosphorylation-Regulated Kinase 1A, est impliquée dans ces deux phénomènes, en promouvant la production des peptides bêta amyloïdes et en participant à l'hyperphosphorylation de tau. Ce qui en fait une cible prometteuse pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Une variété d'inhibiteurs de DYRK1A a été développée (INDY, harmine, Leucettinib-21), présentant une inhibition efficace de DYRK1A. Toutefois, ces inhibiteurs se heurtent à un problème de sélectivité vis-à-vis d'autres kinases. En effet, le corps humain comprend 538 kinases qui partagent un site de liaison à l'ATP hautement conservé, ce qui complique le développement d'inhibiteurs sélectifs pour une seule et unique cible.

Notre stratégie pour inhiber sélectivement DYRK1A est celle des « inhibiteurs bivalents ». Ces ligands sont constitués d'une partie hétérocyclique ayant des effets inhibiteurs connus sur DYRK1A, ciblant son site de liaison à l'ATP, reliée par un linker à un segment peptidique conçu pour mimer le substrat de la kinase. En ciblant ces deux sites distincts de la kinase, on s'attend à une hausse de la sélectivité pour DYRK1A.

Diverses difficultés ont été rencontrées lors de la synthèse des premières séquences peptidiques au sein du laboratoire. Afin de résoudre ces problèmes, nous avons sollicité l'expertise du Dr. Sonia Cantel faisant partie de l'équipe « acides aminés, hétérocycles, peptides & protéines » à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM-UMR 5247). Cette formation de deux semaines m'a permis d'obtenir une dizaine de séquences dérivées de deux peptides (10-mer et 15-mer) consensus ciblés par DYRK1A et décrits dans la littérature. Nous nous sommes d'abord concentrés sur la synthèse des 15-mer qui posait des difficultés en raison du motif polyarginine. Dans un deuxième temps, un ala-scan a été effectué sur une première série d'analogues du décapeptide afin de déterminer les points d'ancrage possible sans entraver la reconnaissance du peptide substrat par DYRK1A. Les résultats des évaluations de  $K_D$  nous permettront par la suite d'envisager les différents branchements du linker.

Ce fût une expérience enrichissante qui m'a permis d'acquérir de plus amples connaissances sur la chimie peptidique. Connaissances que j'ai pu également partager au sein de mon équipe, ce qui a permis la construction d'une plateforme de synthèse peptidique qui sera mise à profit pour les différents projets développés au laboratoire.

J'exprime ma gratitude au GFPP pour avoir pris en charge mes frais de transport grâce à une bourse lors de mon séjour à l'IBMM en mars 2024. Je remercie également toute l'équipe pour son hospitalité, en particulier le Dr. Sonia Cantel et sa doctorante Célia Bouacha, dont la disponibilité et les précieux conseils ont contribué de manière significative à la réussite de cette phase du projet.