



UNIVERSITE D'ORLEANS

AVIS DE SOUTENANCE EN VUE DE L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Discipline : Sciences de la Vie

Béatrice Vallée Méheust (CRCN)

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches

Etudes de différentes voies de signalisation cellulaire afin de mettre à jour de nouveaux mécanismes moléculaires et de nouvelles cibles thérapeutiques

Le mardi 8 décembre 2020 à 11 heures

Lieu : Amphithéâtre Charles Sadron, CNRS Orléans / visioconférence

devant le jury constitué par les personnalités suivantes :

- Mme Laurence Lafanechère – DR – CNRS Grenoble
- M. Eric Pasmant – PU-PH – Université de Paris/ CHU Paris
- M. Jean-Vianney Barnier – DR – CNRS Paris Orsay
- M. Pascal Bonnet – Professeur – Université d'Orléans
- Mme Sandrine Ruchaud – Directrice de Recherche – Station Biologique de Roscoff
- M. Franck Verrecchia – DR – INSERM Nantes
- Mme Hélène Bénédicti – DR – CNRS Orléans

Résumé des travaux :

Lorsque j'ai découvert les sciences physiques et les sciences naturelles, au collège, j'ai été fascinée par ces mondes, « comprendre »...ma vocation était née ! Puis, j'ai pris conscience des études longues qui m'attendaient, et j'ai craint que tout ne soit découvert avant que je n'atteigne mon but. Cette naïveté me fait encore sourire. Nous n'aurons jamais fini de comprendre, de découvrir, d'imaginer, de postuler, de rêver...

La biologie est mon domaine de prédilection : percer les secrets du fonctionnement de la cellule en décryptant les mécanismes moléculaires de différentes voies de signalisation au niveau de la cellule afin de mettre à jour de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mon parcours quelque peu atypique se prête bien à cette démarche. Ingénieure chimiste de formation avec une belle coloration de biologie, j'ai ensuite opté pour cette couleur en réalisant une thèse en biochimie/biophysique sur la PEBP (Phosphatidylethanolamine binding protein) extraite du cerveau de bœuf, puis un stage Post-Doctoral sur la biosynthèse des sphingolipides chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Recrutée au CNRS pour étudier les PEBPs de levure, un premier crible double hybride avait mené l'équipe à Ira2p l'homologue de Nf1 chez l'homme. En 2008, nous nous sommes alors réorientés vers l'étude de la Neurofibromatose de type I (NF1), maladie génétique très fréquente due à des mutations du gène *NF1* codant pour la protéine Nf1, neurofibromine. Les manifestations cliniques de la NF1 sont très variées. Aucun traitement n'existait pour soigner la NF1 jusqu'en avril 2020 où

le Sélumetinib a été approuvé par la FDA pour le traitement spécifique des neurofibromes plexiformes chez les enfants. Le champ d'investigation sur la NF1 était donc immense en 2008 et le reste de nos jours. En 2008, un deuxième crible double hybride nous a conduits à LIMK2, une kinase impliquée dans le remaniement du cytosquelette. Ces dernières années, je me suis focalisée sur cette LIMK2 et son lien avec Nf1, mais aussi sur ses trois isoformes, LIMK2a, LIMK2b et LIMK2-1, et tout particulièrement LIMK2-1 qui apparaît très atypique et pourrait donner de nouvelles informations sur l'activité kinase de ces protéines sur la cofiline, leur principal substrat impliqué dans la régulation de la dynamique des filaments d'actine. Par ailleurs, de nombreuses études ont montré l'implication de LIMK2 et de son homologue, LIMK1, dans des pathologies variées : cancers, résistance de certains cancers à des drogues ciblant les microtubules, maladies neurologiques, infections virales, douleur chronique, reproduction. Les LIMKs sont donc de nouvelles cibles thérapeutiques particulièrement intéressantes. Différents inhibiteurs « petites molécules chimiques » ont été développés depuis 10 ans ciblant ces kinases, seulement 3 molécules se sont révélées efficaces dans des essais précliniques (cancers du sein et du pancréas et leucémie), et 1 a franchi le cap des essais cliniques de phase I et II, sans résultats publiés. Ce champ d'investigation reste donc très ouvert. En collaboration avec des modélisateurs et des chimistes de l'ICOA, nous avons développé de nouveaux inhibiteurs, dont certains se révèlent très efficaces *in cellulo*. Des essais précliniques des inhibiteurs les plus efficaces sur des modèles de différentes pathologies sont prévus grâce à plusieurs financements que nous avons obtenus.