

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Avis de soutenance

Madame Sandrine RUCHAUD

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches, sur le sujet suivant :

**« Les protéines kinases mitotiques et le maintien de l'intégrité génomique ;
développement d'inhibiteurs spécifiques à visée thérapeutique »****Le lundi 14 octobre 2019, à 14 H 00,**
à la Station Biologique de Roscoff,
salle de conférences.**Le jury sera ainsi composé :**

- . **Monsieur Marc BLONDEL**, PU-PH,
Université de Bretagne Occidentale - BREST,
- . **Monsieur Laurent CORCOS**, Directeur de Recherche,
Université de Bretagne Occidentale - BREST,
- . **Madame Marie-Thérèse DIMANCHE-BOITREL**, Directrice de Recherche,
Université Rennes 1 - RENNES,
- . **Monsieur Thierry LORCA**, Directeur de Recherche,
CNRS - CRBM - MONTPELLIER,
- . **Madame Pascale MOREAU**, Professeure des Universités,
Université Clermont Auvergne - AUBIERE,
- . **Monsieur Claude PRIGENT**, Directeur de Recherche,
Université Rennes 1 - RENNES.

Brest, le 4 octobre 2019

Le Président de l'Université
de Bretagne Occidentale,

M. GALLOU

Présidence3, rue des Archives
CS 93837
29238 Brest cedex 3

Résumé

La compréhension des voies de signalisation régulant l'homéostasie cellulaire peut aider au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Au cours de ma carrière, j'ai étudié différentes voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'homéostasie cellulaire et utilisé ces connaissances pour développer de nouvelles approches thérapeutiques. De la maturation des myéloblastes liés aux traitements des leucémies promyélocyaires en passant par la compréhension des étapes finales de l'apoptose, j'ai finalement choisi de concentrer mon intérêt sur les signalisations régulant la mitose. La thématique sur laquelle je travaille depuis une douzaine d'années et qui rejoint mon projet de recherche, s'articule autour de l'étude des cascades de phosphorylation orchestrant le bon déroulement de la division cellulaire.

Aurora B est une protéine kinase qui possède des fonctions essentielles à la mitose. Elle est requise pour l'alignement des chromosomes et la cytokinèse. Mon intérêt a porté sur l'analyse du contrôle de l'activité d'Aurora B par les membres du CPC (Complexe des protéines passagères composé de la Survivine, Boréoline, INCENP et Aurora B). La génération d'une lignée invalidée pour la Survivine nous a tout d'abord permis de mener une analyse détaillée des fonctions des différents domaines de la protéine. Ensuite, la caractérisation et l'utilisation d'une lignée invalidée conditionnelle pour INCENP m'a permis d'identifier un nouveau domaine conservé de la protéine, le motif STD, impliqué dans la régulation d'Aurora B et essentiel à l'initiation de la formation du sillon de division au travers de sa phosphorylation par la kinase Plk1. Ce projet de recherche s'est poursuivi à la Station Biologique de Roscoff en 2010. Ma prise de fonction à la direction de l'Unité en 2011 m'a poussé à mettre en place des projets de développement de nouvelles cibles kinases associés à la recherche d'inhibiteurs (plateforme de criblage de l'Unité). Mon objectif principal a été de cibler l'activité de la kinase Haspine, une kinase essentielle à la mitose impliquée dans le contrôle de l'activité d'Aurora B. J'ai développé ce projet en collaboration avec des chimistes médicaux, des modélisateurs et des cristallographes. Nous avons mis en évidence une nouvelle fonction centrosomale de l'Haspine indépendante de l'activité d'Aurora B et avons identifié de nouveaux substrats de l'Haspine, notamment la kinase centrosomale Nek9. Par ailleurs, nous avons développé et caractérisé deux nouvelles séries de petites molécules inhibitrices de la kinase Haspine et avons co-cristallisé la kinase avec notre meilleur hit. L'objectif de mon programme de recherche actuel est de poursuivre l'étude des mécanismes moléculaires régissant un groupe de kinases mitotiques clés qui orchestrent les phases critiques de la division cellulaire (Aurora B, l'Haspine et Nek9), et d'utiliser ces connaissances pour l'identification ciblée de nouveaux médicaments anticancéreux. Le projet proposé s'articule autour de deux axes : 1) Analyser les mécanismes d'action et l'inter-régulation des kinases Aurora B, Haspine et Nek9 par des approches de génétique inverse, chemobiologie, biochimie, cristallographie ; 2) Identification, caractérisation et valorisation de petites molécules inhibitrices spécifiques de ces kinases. Ce projet nous aidera à mieux comprendre comment les dérégulations de ces voies de signalisations génèrent de l'instabilité génomique et sont ainsi à l'origine de cancers et autres pathologies. Le criblage fournira des outils inestimables pour l'étude de ces régulateurs clés de la mitose (*Chemobiology*) et permettra la découverte potentielle de nouveaux traitements ciblés en oncologie.