



Biosenseurs conformationnels pour le criblage d'inhibiteurs allostériques de kinases cycline-dépendantes

May C. Morris, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Pôle Chimie Balard Recherche, Montpellier

Les protéines kinases (PK) sont hyperactivées dans de nombreux cancers humains, constituant ainsi des biomarqueurs pertinents et des cibles pharmacologiques attractives. Bien qu'un grand nombre d'inhibiteurs ciblant la poche ATP des PK aient été approuvés pour des applications cliniques, ils sont souvent inefficaces en monothérapie et sont limités par une mauvaise sélectivité et l'émergence de résistances. L'identification de nouvelles classes d'inhibiteurs ciblant la plasticité conformationnelle des PKs offre des promesses pour des thérapies plus sélectives. Dans le but de cibler l'activation conformationnelle des kinases cyclines-dépendantes (CDK), nous avons développé une technologie de biosenseurs conformationnels fluorescents, que nous avons appliquée avec succès au criblage de plusieurs banques de petites molécules pour identifier des inhibiteurs allostériques qui inhibent la prolifération et/ou la migration cellulaire selon des mécanismes d'action originaux et différents des inhibiteurs orthostériques des CDKs. Nos études mettent en évidence la pertinence de concevoir des stratégies de criblage originales comme alternative aux tests conventionnels basés sur l'activité kinase, permettant ainsi l'identification de nouvelles générations d'inhibiteurs allostériques ayant des applications prometteuses pour les thérapies anticancéreuses.

Suggestions de lecture :

Pellerano M., Tcherniuk S., Perals C., Van TNN., Garcin E., Mahuteau-Betzer F., Teulade-Fichou MP & Morris M.C. (2017) Targeting conformational activation of Cdk2 *Biotechnology J.* 12 (8) 1600531 doi: 10.1002/biot.201600531

Peyressatre M., Arama D.P., Laure A., Gonzalez J.A., Pellerano M., Masurier N., Lisowski V. & Morris MC Identification of Quinazolinone Analogs Targeting CDK5 Kinase Activity and Glioblastoma Cell Proliferation. *Frontiers Chem.* 2020, 8, 691 doi: 10.3389/fchem.2020.00691

Laure A., Royet C., Bihel F., Baratte B., Bach. S., Peyressatre M. & Morris M.C. (2024) Ethaverine and Papaverine target cyclin-dependent kinase 5 and inhibit lung cancer cell proliferation and migration. *ACS Pharmacological & Translational Science* <https://doi.org/10.1021/acspsci.4c00023>