

Avis de Soutenance

Monsieur Martin STORDER

SCIENCES DU VIVANT Biochimie Structurale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Étude conformationnelle de la protéine SIRPa et recherche d'inhibiteurs modulant son activité

dirigés par Monsieur Xavier MORELLI

Soutenance prévue le **vendredi 28 novembre 2025** à 14h00

Lieu : 232 Bd de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Salle : amphithéâtre IPC2

Composition du jury proposé

M. Xavier MORELLI	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Aix-Marseille université	Directeur de thèse
M. Thomas MILLER	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), InSERM- Aix-Marseille Université	Co-directeur de thèse
Mme Hélène DUTARTRE	Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM - ENS Lyon	Examinatrice
Mme Elsa GARCIN	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Aix-marseille Uniersité	Président
Mme Isabelle KRIMM	Centre de Biologie Structurale, CNRS - Université de Montpellier	Rapporteure
M. Johan WOUTERS	Université de Namur	Rapporteur

Mots-clés : Traitements du cancer, Cancers appareil digestif, Cancers hématologiques, Lymphomes, Immunothérapie, Lignée cellulaire

Résumé :

CD47 est un récepteur d'un point de contrôle immunitaire exprimé de façon ubiquitaire sur la plupart des cellules normales. En se liant à son contre-récepteur inhibiteur SIRPa, exprimé sur les cellules myéloïdes, il transmet un signal qui inhibe la phagocytose et régule négativement la réponse immunitaire innée. Dans de nombreuses pathologies, en particulier certains cancers, les cellules exploitent ce mécanisme en surexprimant CD47, ce qui leur permet d'échapper à l'élimination par les macrophages. Pour contrer cet échappement, des anticorps thérapeutiques anti-CD47 (ou anti-SIRPa) ont été développés et évalués en clinique. Cependant, l'expression ubiquitaire de CD47 entraîne des effets indésirables importants, notamment de l'anémie et d'autres toxicités hématologiques, limitant l'emploi de ces anticorps à fortes doses. Ces contraintes soulignent la nécessité de nouvelles stratégies thérapeutiques plus sélectives et mieux tolérées. Des petites molécules ciblant spécifiquement SIRPa pourraient inhiber la formation du complexe SIRPa-CD47 tout en réduisant la toxicité systémique. L'inhibition d'une protéine par des petites molécules requiert la présence d'un point d'ancrage tel qu'une cavité mais et ce genre d'élément n'est pas

toujours présent dans les interactions protéine-protéine. Pour relever ce défi, nous avons dû approfondir la compréhension de l'interface tridimensionnelle de SIRPa avec CD47 ainsi que son comportement dynamique. Les recherches effectuées ont mené à la découverte d'une poche qui est invisible dans la plupart des structures de SIRPa (poche cryptique). L'occupation de cette poche par certains dérivés indoles permet d'interférer avec la formation du complexe SIRPa-CD47. À partir des molécules de faible affinité pour la poche qui ont été découvertes, une stratégie d'optimisation moléculaire basée sur le lien existant entre structure et activité (SBDD) a été mise en place. L'accessibilité à la poche cryptique de SIRPa dépend de l'orientation de la chaîne latérale d'un acide aminé particulier, la Glutamine 52 (Q52). Cette dernière peut en effet adopter des conformations qui modulent l'accès à la poche. Le premier objectif de ma thèse a consisté à démontrer le rôle clé de cet acide aminé dans l'accessibilité à la poche cryptique, et à étudier son importance dans la formation du complexe SIRPa-CD47 grâce à des études mutationnelles et fonctionnelles. Les mutations de Q52 induisant un blocage ou une ouverture de la poche sont associées à une diminution d'affinité de SIRPa pour CD47. Ces résultats ont permis de valider l'importance de Q52 pour l'interaction SIRPa-CD47 et notre stratégie d'inhibition basée sur l'occupation de la poche cryptique de SIRPa par des petites molécules pour fixer une conformation de SIRPa incapable de lier CD47. Les mutants de Q52 induisant une conformation ouverte de la poche cryptique de SIRPa peuvent également constituer des outils facilitant la conception de petites molécules inhibitrices. Dans la seconde partie de ma thèse, j'ai montré que les mutants peuvent moduler l'affinité et l'activité des ligands ciblant la poche. Grâce à ses résultats, nous pouvons considérer la possibilité d'intégrer les mutants au processus de SBDD. Plus largement, cette étude peut servir de preuve de concept pour d'autres protéines disposant d'une poche cryptique et pour lesquelles l'identification de ligands ciblant cette dernière est difficile. Enfin, mon troisième objectif a été de tester le potentiel d'une autre catégorie de molécules, les peptides macrocycliques, à inhiber la formation du complexe SIRPa-CD47. Au cours de ces études, j'ai identifié et caractérisé plusieurs composés intéressants interagissant directement avec SIRPa. J'ai également confirmé que cette interaction provoque l'inhibition du complexe avec CD47. Bien que le mode d'action des peptides macrocycliques reste à vérifier, notamment par des études structurales, ces composés s'annoncent prometteurs dans le cadre du projet.

LE DOYEN
Georges LEONETTI