AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mr **FARIS abdelmoujoud**
Soutiendra : **le Samedi 26/04/2025** à **10H00**
*Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence***

Une thèse intitulée :

« Identification in silico d'inhibiteurs sélectifs de JAK3/JAK1 à partir de la pyrazolopyrimidine et des PEP pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde »

*En vue d'obtenir le **Doctorat***

*FD : **Ressources Naturelles, Environnement et Développement Durable***
*Spécialité : **Chimie***

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
BENJELLOUN TOUIMI Adil	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Président
BOUZAKRAOUI Said	Faculté des Sciences, Kenitra	PES	Rapporteur
EL ALAOUI MOULAY Abdelaziz	Ecole Supérieure de Technologie, Kenitra	MCH	Rapporteur
TOUFIK Hamid	Faculté Polydisciplinaire, Taza	PES	Rapporteur
LAMCHOURI Fatima	Faculté Polydisciplinaire, Taza	PES	Examinateur
BENZAKOUR Mohammed	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Examinateur
Pr. Gautier MOROY	UFR Sciences du Vivant - Université Paris Cité	MCH	Co-directeur
ELHALLAOUI Menana	Faculté des Sciences Dhar EL Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse

Résumé :

La Janus kinase 3 (JAK3) joue un rôle essentiel dans le système immunitaire, en particulierdans le développement des lymphocytes T et des cellules NK, par son interaction avec lesrécepteurs de cytokines de type I. Ce qui distingue JAK3 est son site de liaison covalent unique, Cys909, qui offre une opportunité pour une inhibition hautement sélective. Cette spécificitépermet de minimiser les effets secondaires indésirables souvent associés à l'inhibition d'autresmembres de la famille des JAK. Cette thèse se concentre sur le développement de nouveauxinhibiteurs de JAK3 pour le traitement des maladies auto-immunes telles que la polyarthriterhumatoïde, en utilisant des outils avancés de conception assistée par ordinateur (CADD). Dansun premier temps, des modèles RQSA détaillés en 2D et 3D ont été élaborés pour établir unlien entre la structure chimique des composés et leur activité biologique. Ces modèles ontpermis d'identifier des caractéristiques structurelles pouvant améliorer l'efficacité desinhibiteurs. Grâce à la modélisation pharmacophore et au criblage virtuel, des composésprometteurs ont été identifiés, puis validés à l'aide de simulations de dynamique moléculaire(MD) et d'analyses MM/PBSA, qui ont évalué la stabilité et la force de liaison de cesinhibiteurs. Parmi eux, les dérivés de pyrazolopyrimidine se sont distingués par leur interactionforte et spécifique avec le site Cys909. Une analyse ADMET supplémentaire a confirmé que cescomposés présentaient des propriétés pharmacologiques efficaces et sûres. Dans une avancéenovatrice, des inhibiteurs peptidiques ont été conçus pour cibler les sites d'interaction clés entreJAK3 et JAK1, identifiés par des simulations MD et des décompositions MM/PBSA. Cespeptides ont démontré une spécificité et une adaptabilité supérieures à celles des petitesmolécules. À l'aide d'outils tels qu'AlphaFold2, leurs structures tridimensionnelles ont étéaffinées, permettant de sélectionner les candidats les plus prometteurs parmi une base dedonnées de plus de 3000 peptides potentiels. Cette thèse présente une approche intégrative,combinant modélisation RQSA, Docking covalent, dynamique moléculaire et conception depeptides, pour développer des thérapies innovantes contre les maladies auto-immunes. En seconcentrant sur l'inhibition sélective de JAK3, ce travail pose les bases de traitements ciblés etnovateurs répondant aux besoins non satisfaits des patients.

Mots clés : Janus kinase 3 (JAK3), Système immunitaire, Cys909, Polyarthrite rhumatoïde, Conception assistée par ordinateur (CADD), Modèles RQSA 2D et 3D, Structure chimique, Activité biologique, Modélisation pharmacophore, Criblage virtuel, Simulations de dynamique moléculaire (MD), Analyses MM/PBSA, Pyrazolopyrimidine, ADMET, Inhibiteurs peptidiques, AlphaFold2, Thérapies innovantes, Maladies auto-immunes, Inhibition sélective de JAK3, Patients

IN SILICO IDENTIFICATION OF SELECTIVE JAK3/JAK1 INHIBITORS FROM PYRAZOLOPYRIMIDINE AND PEP FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract :

Janus kinase 3 (JAK3) plays a critical role in the immune system, particularly in thedevelopment of T cells and NK cells, by interacting with type I cytokine receptors. What makesJAK3 unique is its covalent binding site, Cys909, which presents an opportunity for highlyselective inhibition. This selective targeting can minimize the unwanted side effects oftenassociated with inhibiting other members of the JAK family. This thesis focuses on developingnew JAK3 inhibitors to treat autoimmune diseases like rheumatoid arthritis, using advancedComputer-Aided Drug Design (CADD) tools. To start, detailed 2D and 3D-RQSA models werecreated to link the chemical structure of compounds to their biological activity. These modelshelped identify structural features that could improve inhibitor effectiveness. Usingpharmacophore modeling and virtual screening, promising compounds were identified andfurther validated through molecular dynamics (MD) simulations and MM/PBSA analyses,which tested the stability and binding strength of these inhibitors. Among these,pyrazolopyrimidine derivatives stood out for their strong and specific interaction with Cys909.Additional ADMET profiling ensured these compounds were both pharmacologically effectiveand safe. In a novel step, peptide inhibitors were designed to target key interaction sitesbetween JAK3 and JAK1, identified through MD simulations and MM/PBSA analyses. Thesepeptides demonstrated higher specificity and adaptability compared to small molecules. Usingtools like AlphaFold 2, their 3D structures were refined, leading to the selection of the mostpromising candidates from a database of over 3,000 potential peptides. This thesis showcasesan integrative approach, combining RQSA modeling, covalent docking, molecular dynamics,and peptide design, to develop cutting-edge therapies for autoimmune diseases. By focusingon selective JAK3 inhibition, this work lays the groundwork for creating innovative andtargeted treatments that address the unmet needs of patients.

Key Words : Janus kinase 3 (JAK3), immune system, Cys909, rheumatoid arthritis, computer-aided drug design (CADD), 2D and 3D QSAR models, chemical structure, biological activity, pharmacophore modeling, virtual screening, molecular dynamics (MD) simulations, MM/PBSA analyses, pyrazolopyrimidine derivatives, ADMET analysis, peptide inhibitors, AlphaFold2, innovative therapies, autoimmune diseases, selective JAK3 inhibition, patients