

Conception et développement de MétalloPROTACs, une stratégie anticancer pour la dégradation ciblée de protéines d'intérêt.

Résumé

Depuis la découverte du cisplatine dans les années 70, les composés métalliques se sont imposés comme des agents thérapeutiques prometteurs en chimiothérapie grâce à leur forte cytotoxicité. Cependant, leur faible sélectivité limite leur développement clinique. L'optimisation de leur efficacité passe par une meilleure compréhension de leur mécanisme d'action et l'identification de leurs cibles biologiques. L'équipe ChemBio de Sorbonne Université a ainsi développé des composés à base d'iridium(III) qui cible la protéine Hsp90, une protéine chaperone clé dans le repliement des protéines oncogènes. L'inhibition de Hsp90 représente une stratégie prometteuse contre certains cancers. Par ailleurs, les PROTACs, molécules bifonctionnelles favorisant la dégradation ciblée des protéines pathogènes, ont ouvert de nouvelles perspectives, bien que leurs limites nécessitent des alternatives. Les HEMTACs, exploitant spécifiquement l'interaction de Hsp90 avec diverses E3 ligases, pourraient offrir une approche plus efficace et sélective pour réguler la stabilité des protéines impliquées dans la progression tumorale.

Ce projet doctoral vise à concevoir et synthétiser des métalloPROTACs à base d'iridium qui exploite la capacité de Hsp90 à interagir avec divers E3-ligases pour induire la dégradation de protéines oncogènes via le protéasome. Pour valider notre concept, nous choisirons de cibler et de dégrader CDK4/6, des protéines kinases surexprimées dans les cellules cancéreuses et impliquées dans la résistance aux traitements. Cette preuve de concept nous permettra d'envisager ensuite le ciblage d'autres protéines oncogènes. Ce projet associe l'équipe ChemBio de l'IPCM et l'équipe TGF- β du CRSA de Sorbonne Université combinant synthèse organique et organométallique et biologie cellulaire pour développer une approche innovante de dégradation ciblée des protéines impliquées dans le cancer.