

PROTAC : une approche innovante pour cibler PXR dans le cancer colorectal et PI3K γ dans les leucémies aiguës myéloïdes.

Anthony MARTIN, CR CNRS.

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), Univ. Montpellier, CNRS, ENSCM.

<https://ibmm.umontpellier.fr/acides-amines-heterocycles-peptides-proteines/>

La dégradation ciblée de protéines via les PROTAC (*PROteolysis-TArgeting Chimeras*) représente une avancée majeure en découverte de médicaments. En exploitant le système ubiquitine-protéasome (UPS) pour éliminer sélectivement des protéines d'intérêt, ces molécules surpassent les limites des inhibiteurs classiques, notamment en permettant le ciblage de protéines jusqu'alors considérées comme '*undruggable*' telles que les facteurs de transcription, les protéines échafaudages ou les régulateurs non enzymatiques. Initialement conçus comme des outils de laboratoire pour étudier la fonction des protéines, les PROTAC se sont rapidement imposés comme une stratégie thérapeutique prometteuse, portée par des progrès en chimie médicinale, en biologie structurale et en identification de ligases E3 aux propriétés pharmacocinétiques optimisées. Au cours de la dernière décennie, leur développement a connu un essor fulgurant, avec 30+ PROTAC en essais cliniques en 2026, soulignant leur potentiel pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits, en particulier en oncologie, où la résistance aux thérapies conventionnelles reste un défi majeur.

Dans cette présentation, nous illustrerons comment notre laboratoire a exploité cette technologie pour surmonter deux défis critiques en thérapie anticancéreuse. Premièrement, dans le cancer colorectal (CCR), nous avons ciblé le récepteur nucléaire PXR, un acteur clé de la chimiorésistance et de la récurrence tumorale. En l'absence d'antagonistes cliniquement efficaces, nous avons converti un ligand agoniste à haute affinité en un PROTAC (JMV7048), induisant la dégradation sélective de PXR. Cette approche a permis de sensibiliser les cellules tumorales résistantes à la chimiothérapie et de retarder significativement la récurrence dans des modèles précliniques de xénogreffes murines, validant ainsi son potentiel thérapeutique.

Deuxièmement, dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM), nous avons exploité une vulnérabilité spécifique au lignage myéloïde en ciblant PI3K γ (PIK3CG), une kinase dont l'inhibition par des petites molécules s'avérait insuffisante en raison d'une suppression incomplète de la signalisation oncogène. Le PROTAC (ARM165) que nous avons développé dégrade spécifiquement PI3K γ , entraînant une inhibition durable de la voie Akt, essentielle à la survie des cellules leucémiques. Ce composé a démontré une efficacité remarquable, tant en monothérapie — où il inhibe la progression tumorale — qu'en combinaison synergique avec le vénétoclax, un inhibiteur de BCL2 approuvé en clinique, potentialisant ainsi son effet antileucémique.

Ces deux exemples illustrent comment les PROTAC permettent de contourner les limites des inhibiteurs classiques, notamment en ciblant des protéines précédemment considérées comme '*undruggable*'. Avec des résultats de Phase III attendus en 2026, cette approche de dégradation ciblée ouvre des perspectives prometteuses pour la chimie médicinale et la clinique.