Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Monsieur Mathieu BOURGEAIS

Chimie Organique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Synthèse et Evaluation de Composés Peptidiques pour la Dégradation Ciblée d'Oncoprotéines

dirigés par Monsieur Gilles GUICHARD et Monsieur Abdel-majid KHATIB

Soutenance prévue le ***jeudi 25 juin 2026*** à 9h00
Lieu : 2 Rue Robert Escarpit, IECB, 33600, Pessac
Salle : Amphithéatre

Composition du jury :

M. Gilles GUICHARD	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Abdel-Majid KHATIB	Université de Bordeaux	Co-directeur de thèse
Mme Marie LOPEZ	Université de Montpellier	Rapporteure
M. Didier BOTURYN	Université de Grenoble	Rapporteur
Mme Prisca BOISGUERIN	Université de Montpellier	Examinatrice
Mme Morgane PASCO	Université de Bordeaux	Examinatrice

Mots-clés : Dégradation ciblée, Chimie peptidomimétique, Proprotéine convertase, p53-hDM2, PROTAC, LYTAC

Résumé :
Cette thèse porte sur la conception, la synthèse et l'évaluation de composés peptidiques et peptidomimétiques innovants destinés à la modulation et à la dégradation ciblée d'oncoprotéines. Les peptides, par leur sélectivité et leur modularité, constituent des plateformes privilégiées pour cibler des interfaces protéine-protéine difficiles d'accès et pour exploiter des mécanismes endogènes de dégradation cellulaire. Dans ce cadre, deux cibles principales ont été explorées : hDM2, pour son activité de ligase E3 et son interaction avec le suppresseur de tumeur p53, et la furine, une proprotéine convertase impliquée dans la progression tumorale. Dans un premier volet, des ligands contraints mimant l'hélice naturelle de p53 ont été développés sous forme d'hybrides peptide-foldamère intégrant des segments oligourée et des macrocyclisations conçues à partir de structures co-cristallisées avec hDM2. L'exploitation de nouvelles opportunités de cyclisation stabilisant l'hélice d'origine, notamment via l'introduction de cystéines et d'un résidu mercaptoproline, a permis la rigidification des composés présentant une affinité élevée pour hDM2/hDMX. L'ajustement minutieux des séquences a par ailleurs révélé que des segments polycationiques induisaient une cytotoxicité indépendante de p53, tandis que les hybrides peptide-foldamères macrocycliques de charge globale neutre ont permis la restauration de l'activité anti-tumorale de p53 dans des cellules cancéreuses p53wt. Ces ligands optimisés constituent ainsi des modules de haute affinité, stables et perméables, adaptés à une intégration ultérieure dans des architectures exploitant hDM2 comme cible ou ligase E3 dans le cadre du développement de dégradeurs peptidomimétiques de type PROTAC. Dans un second volet, une voie de synthèse robuste d'inhibiteurs peptidiques de la furine a été établie, permettant d'accéder à des analogues actifs sur l'enzyme recombinante et en milieu cellulaire. Ces ligands ont ensuite servi de base à l'exploration de stratégies de dégradation ciblée incluant l'étiquetage hydrophobe, des PROTACs engageant les ligases E3 Céréblon ou von Hippel-Lindau, et des LYTACs ciblant des récepteurs internalisants. Les résultats obtenus mettent en évidence le potentiel de ces approches tout en soulignant les contraintes imposées par la localisation membranaire et l'orientation luminale de la furine, qui limitent l'efficacité de certaines modalités de dégradation. L'ensemble de ces travaux démontre que l'ingénierie peptidomimétique, associée à des stratégies de macrocyclisation, constitue une voie prometteuse pour générer de nouveaux outils bifonctionnels

capables de dégrader sélectivement des oncoprotéines. Ces avancées ouvrent des perspectives pour le développement de dégradeurs de nouvelle génération destinés à des cibles intra- et extracellulaires, en démontrant que de telles architectures peuvent être rationnellement optimisées pour assurer à la fois une affinité élevée, une stabilité accrue et une capacité d'adressage aux voies de dégradation protéasomales ou lysosomales.