Présentation du programme de recherche

PIRAMID

PROTEIN INTERACTIONS
IN RATIONAL APPROACHES
FOR MEDICINAL
INNOVATIVE DRUGS

Nom évènement

Date

Lieu

Région PAYS DE LA LOIRE

Le Mans Université

UNIVERSITÉ DE NANTES

université angers

SOMMAIRE

1 - Acteurs du projet PIRAMID

2 - Genèse du projet PIRAMID

3 - Une thématique avec un potentiel de développement prometteur

4 - Les cibles PPI

5 - Ressources Humaines et Financières

6 – Valorisation, objectifs et stratégie

1 – Acteurs du projet PIRAMID

Un projet de Dynamique scientifique

- Réponse à un appel d'offre de la **Région Pays de la Loire** (2015)
- Projet de **5 ans** démarré en mars 2016
- Projet **interdisciplinaire** : Chimie – Biologie - Bioinformatique
- Projet **inter-établissements** : Université de Nantes, Angers et le Mans
- Porteurs du Projet : Pr. S. COLLET , J. LEBRETON , J-Y. LE QUESTEL (CEISAM)

Laboratoires impliqués

Acteurs du projet:

Nantes : CEISAM (3 équipes de recherche)
CRCNA (2 équipes de recherche)
Institut du Thorax
IICiMed
UFIP (2 équipes de recherche)

Angers : SONAS

Le Mans : IMMM

Chiffres clés :

7 labos
11 équipes de recherche
50 chercheurs permanents

2 – Genèse du projet PIRAMID

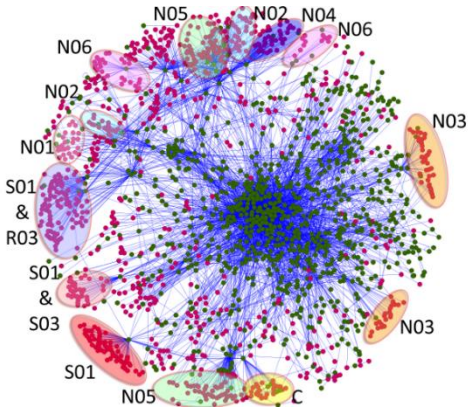
Historique du projet

- **2007 : CIMATH-1** (Ciblage Moléculaire et Applications Thérapeutiques)
- **2011 : CIMATH-2** Collaboration CRCNA (équipe 1)/CEISAM (équipe 15) sur ce projet de 2 M€ qui impliquait 16 partenaires
- **Décembre 2013 : Construction du projet**
- **Association d'une nouvelle expertise** (Modélisation Moléculaire)
  - **Approche intégrée multi-échelle** (atomique, moléculaire, cellulaire et physiologique)
  - **Connaissances fondamentales** et **solutions innovantes** dans le champ thérapeutique des **interactions protéine-protéine.**
- **Avril 2015 -** Validation du projet PIRAMID par la région
- **1er mars 2016 :** Recrutement d'une chargée de projet, **Maryam Chaalan**
- **Février - Mars 2016 :** Premières réunions (Conseil Scientifique et Comité de Pilotage)

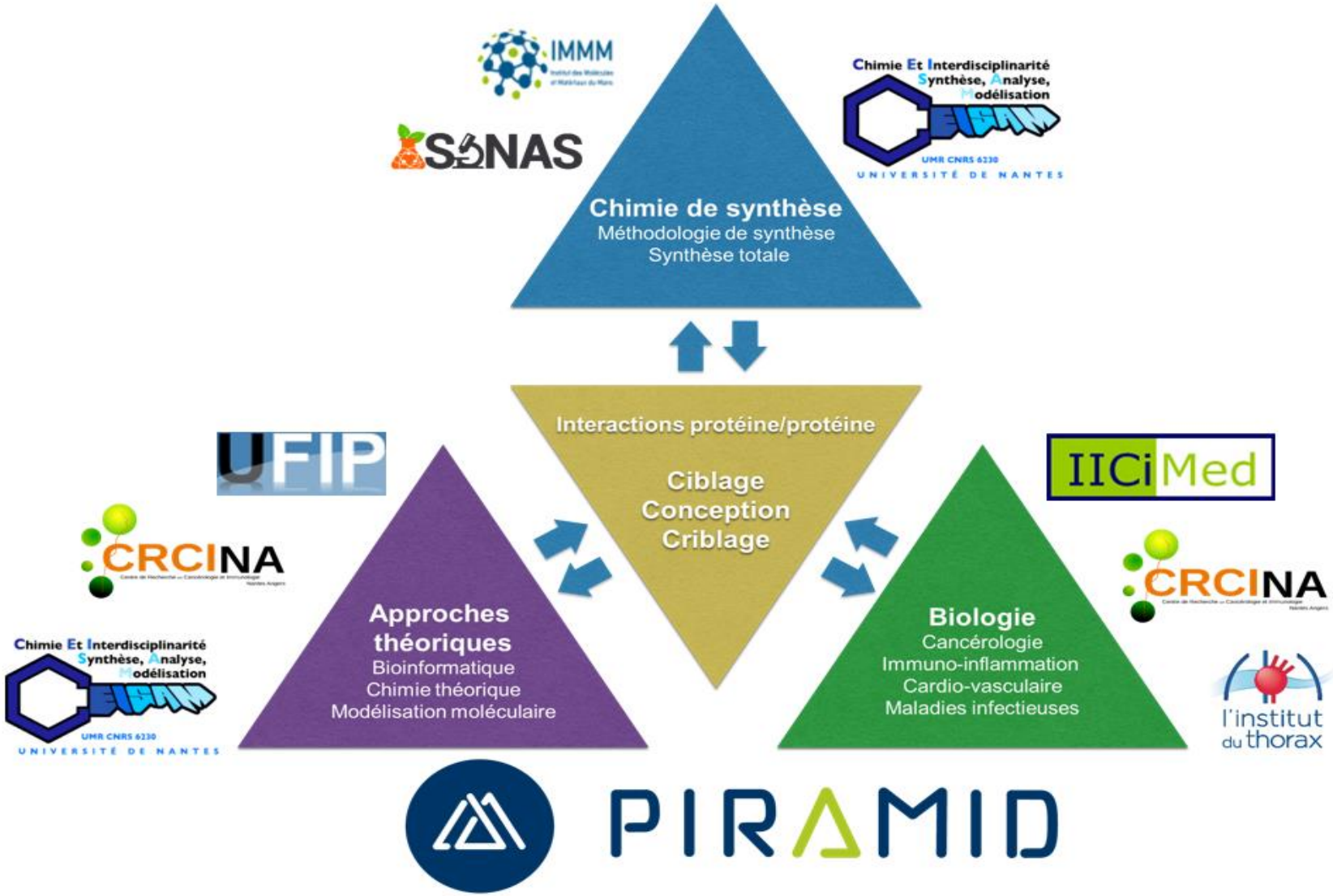
3 – Une thématique avec un potentiel de développement prometteur

Contexte et enjeux

- **Industrie pharmaceutique** : recherche d'une nouvelle démarche plus rationnelle
- **Forte diminution du nombre de nouveaux médicaments** mis sur le marché
- **Nombre restreint de cibles** considérées par l'industrie pharmaceutique
- **Interactions protéine-protéine (PPI)**: rôle essentiel dans l'origine et le développement de nombreuses pathologies humaines
- Réseau de **PPI** dense et complexe
- **PPI** : Cibles potentielles pour le développement de **nouveaux agents thérapeutiques**



Expertise et **complémentarité** des différents partenaires du consortium

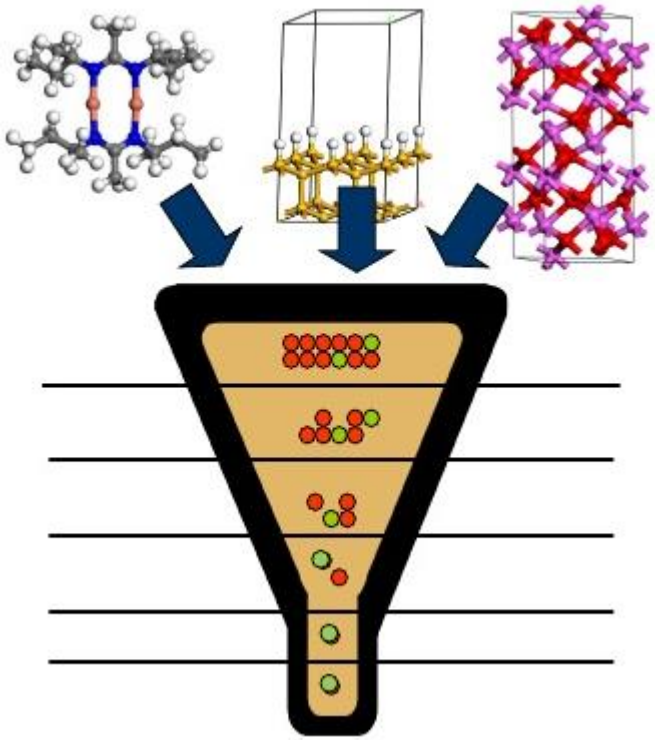


La méthodologie

- La cancérologie
- L'immunologie
- Le cardiovasculaire
- Les maladies infectieuses

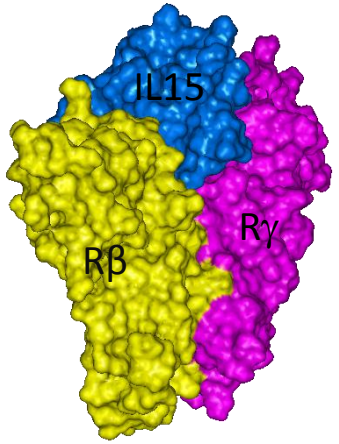
L'activité scientifique du programme de recherche PIRAMID **consiste à identifier de nouveaux candidats médicaments pour le traitement de pathologies dans quatre secteurs privilégiés :**

- La cancérologie
- L'immunologie
- Le cardiovasculaire
- Les maladies infectieuses



Les cibles PPI sélectionnées

- **Axe 1** : Signalisation et hypertension – **PPI RhoA**
- **Axe 2** : Chimiorésistance en thérapie cancéreuse – **PPI BCL-xL**
- **Axe 3** : Maladies auto-immunes et inflammatoires – **PPI IL-15**
- **Axe 4** : Maladies infectieuses et fongiques – **PPI Hsp90**
- **Axe 5** : Réparation de l'ADN – **PPI Rad 51**



4 – Les cibles PPI

Axe 1 : Signalisation et hypertension - **PPI RhoA**

- There is an increasing body of evidence supporting a causal role of aberrant activity of **small GTPases of the Rho protein family in human diseases** including cancers, neuronal disorders, pulmonary and cardiovascular diseases.

- The aim of our project is **to develop Rho GEF/GTPase interaction-specific small-molecule inhibitors.** We will use the mechanistic information of Rho GEF/GTPase interaction to conduct a rational design strategy by structure-based molecular modeling simulations using a wide range of methods to get a comprehensive understanding of RhoGEF site(s) essential for Rho GTPase activation.

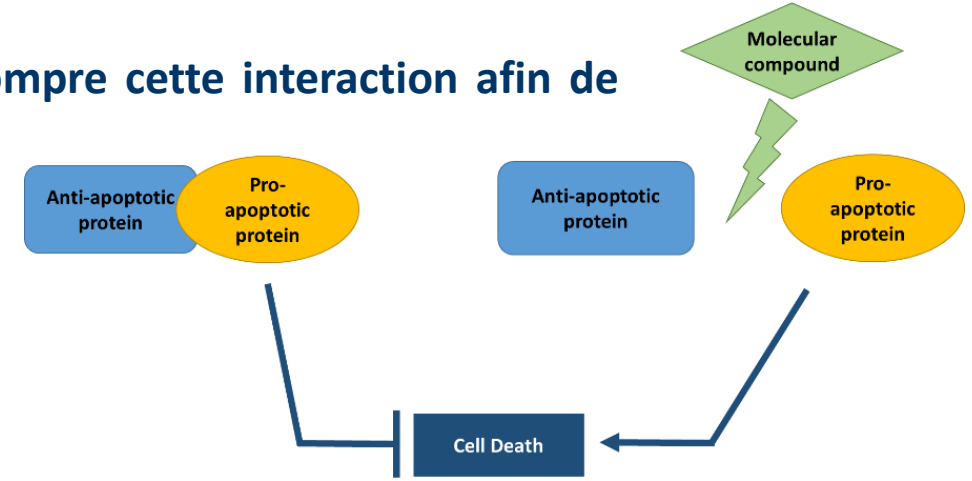
- **This strategy will be first applied on the Rho GEF/GTPase pair Arhgef1/RhoA** that we have recently identified as a relevant target for the development of new therapies against high blood pressure and atherosclerosis.

- Our project is based on the constructive **interdisciplinary collaboration of biologists, computational and medicinal chemists** from the PIRAMID teams that gather all the skills and expertise required for the success of our strategy. The first step of the project is to **identify new ligands targeting Arhgef1/RhoA interaction.**

- **We expected that our project would lead to the discovery of innovative GEF-specific RhoA inhibitors with potential therapeutic applications in hypertension.** In addition, our approach may have broad implications for drug discovery efforts targeting Rho GEF/Rho GTPase interactions in other pathophysiological contexts including cancers.

Axe 2 : Chimiorésistance en thérapie cancéreuse – **PPI BCL-xL**

- Cellules cancéreuses s'adaptent aux différents stress lors de la **cancérogénèse.**
- Cette résistance aux **chimiothérapies** doit être diminuée pour permettre l'efficacité **des outils thérapeutiques.**
- Pour cela, on insère des petites molécules qui vont perturber **les interactions protéine-protéine** qui contrôlent **l'apoptose.**
- Les membres de la famille Bcl2 sont les acteurs principaux de ce processus, qui comprend **des protéines anti-apoptotiques** (Bcl2, Bcl-xL, Mcl1…) **et pro-apoptotiques** (Bax, Puma, Bim…).
- Ce projet a ainsi pour but de **désigner des molécules capables de rompre cette interaction afin de permettre un déclenchement efficace du processus apoptotique.**



PIRAMID

Axe IL-15

- Les **cytokines** sont re normale. La dérégulation de leu
- L'IL-2 et l'IL-15 part **ion des cellules T,** la génération de r par le partage d'un récepteur hété
- L'IL-15Rα se lie à l' duisent. Elle est ensuite **trans-prése T effectrices au sein de la synapse i** 5 circulante.
- Ainsi, **l'expression i** tion médiée par les cytokines a conc
- L'objectif de ce proj **les d'inhiber les actions de l'IL-15 su**

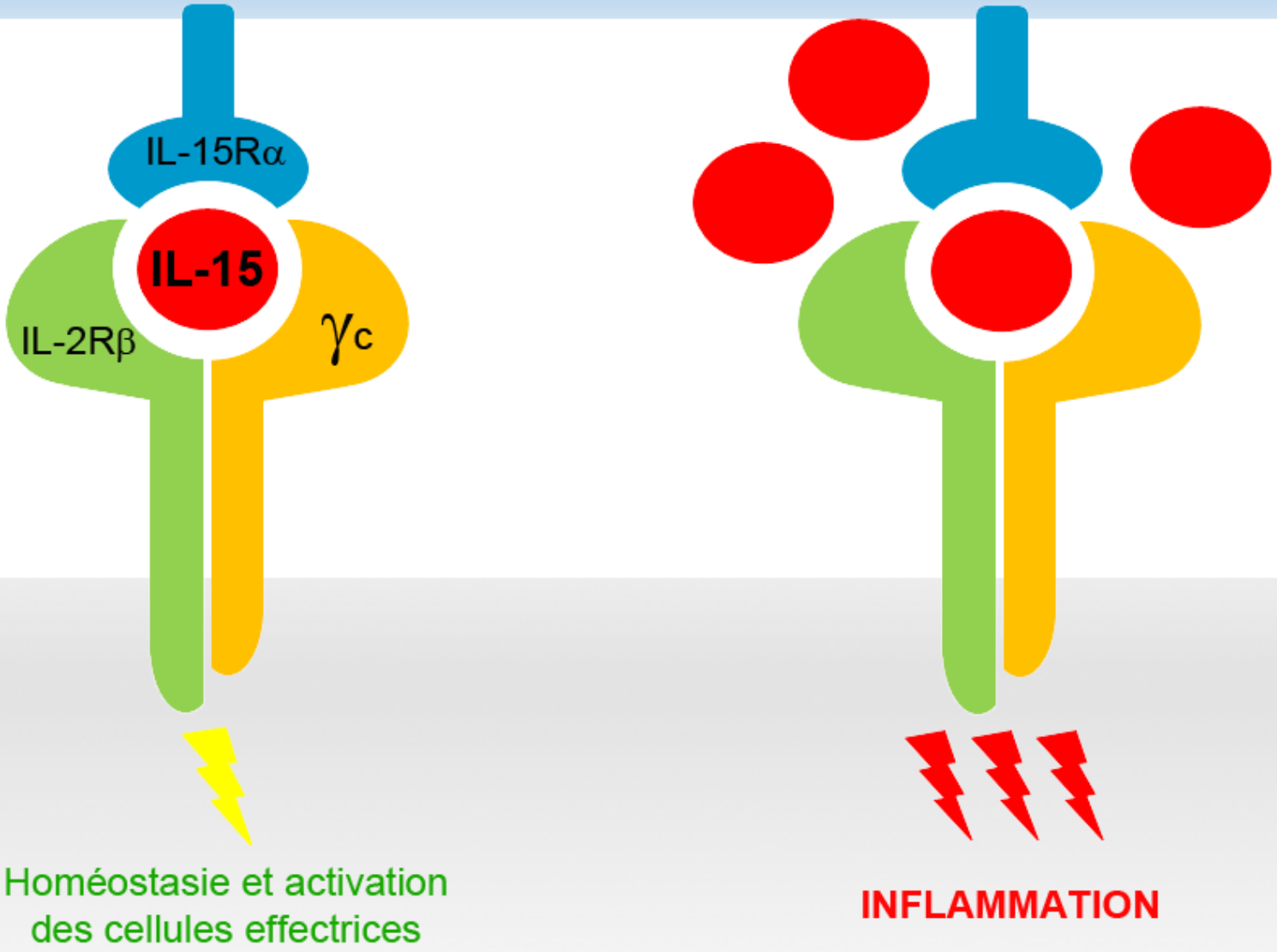
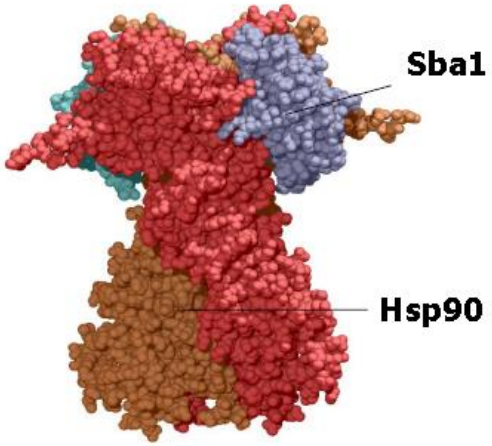


Figure 1 : Le système IL-15 en condition physiologique ou pathologique

Axe 4 : Maladies infectieuses et fongiques – **PPI Hsp90**

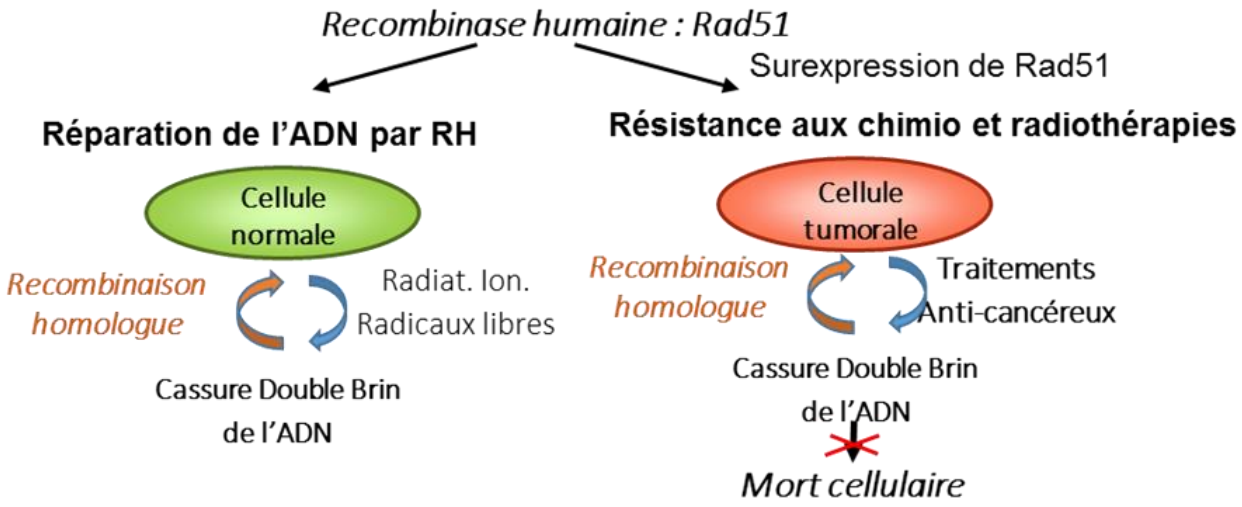


- Current treatment strategies for **fungal diseases** are limited by **antifungal resistance, toxicity and drug interactions.**
- **Fungal Hsp90 chaperone** is a major regulator of cell wall integrity and virulence. Genetic impairment of Hsp90 function **reduces tolerance to stress** and **abrogates drug resistance** to the two main classes of antifungals (azoles and echinocandins).
- Inhibition of Hsp90 by geldanamycin restores susceptibility of *C. albicans* strains resistant to azoles and echinocandins but such ATP inhibitors **appear to have limited therapeutic potential on their own** as they exhibit *in vivo* toxicity because of their non-selectivity.
- This project proposes an **innovative and original strategy in medical mycology to selectively inhibit yeast Hsp90 by targeting its interactions with associated proteins**. The aim is to **identify** *in silico* and *in vitro* **small molecules or hits able to disrupt the protein-protein interactions** (PPIs).
- The goal of the fundamental and multidisciplinary project will be **the identification of new drug candidates** with selective antifungal activity and being able to bypass resistance to the most widely used antifungal drugs.

Axe 5 : Réparation de l'ADN – **PPI Rad 51**

- **Capacités de restaurer l'ADN de cellules cancéreuses** endommagées au cours de traitements par les radio- ou chimiothérapies.

- Les cassures doubles brin (CDB) de l'ADN sont les **altérations nucléiques les plus délétères** qui peuvent être réparées par la voie de la recombinaison homologue (RH). La **protéine Rad51 est l'élément principal de cette voie de réparation**.



- Ces **inhibiteurs peuvent interférer les interactions protéine-protéine** qui sont directement impliquées dans certaines étapes de l'activité de Rad51 **et ainsi conduisent à limiter la voie de réparation RH.**

- **Notre projet consiste à développer de nouveaux inhibiteurs de Rad51 plus spécifiques des interfaces protéiques** afin **d'ouvrir de nouvelles perspectives en terme de développement d'agents sensibilisateurs aux thérapies anticancéreuses** mais également en terme **de compréhension du mécanisme de réparation de l'ADN par RH.**

5 – Ressources Humaines et Financières

Subventions et moyens humains

1 264 499€ (2016-2021)

- **Région Pays de la Loire : 1 000 000 €**
- Université de Nantes : 217 500 €
- Université du Maine : 22 000 €
- Université d'Angers : 22 000 €

- **1** chargée de projet
- **5** thèses financées
- **4** Post-doctorants
- **21** stagiaires de Master (de 5 mois)
- **50** chercheurs répartis sur les 11 équipes de recherche

6 – Valorisation, Objectifs et stratégie

PIRAMID

Valorisation de l'activité de recherche PIRAMID

Contacts industriels :
Laboratoires Servier, Astrazeneca, Janssen, plateformes Ibisa / Therassay / Chem-Symbiose, Biogenouest.

Publications d'articles :
1 article publié dans des journaux scientifiques spécialisés

Dépôts de brevets :
deux autour de l'axe RhoA/Rac1 et un autour de l'axe Rad51

Réponses à des APP :
soumission à l'APP Next accepté via le projet *« Tropic »*

Ambition pour PIRAMID

- Positionner durablement PIRAMID pour pouvoir :
  - Assurer une **excellence de la recherche scientifique**
  - Propulser le projet aux **échelons régional, national et international en terme d'innovation et de valorisation académique et économique.**

- Devenir au terme du projet, un **Centre d'excellence d'envergure internationale** dans le domaine des **PPI.**

- Rayonner au niveau national et international à travers un **réseau étoffé de partenaires académiques et industriels** de premier plan

Merci pour votre attention

PIRAMID

www.piramid-research.fr