PIRAMID est soutenu par la Région Pays-de-la-Loire

Les PPI sont au coeur de la plupart des processus physiopathologiques, constituant ainsi, des cibles attractives pour le développement de nouvelles substances thérapeutiques. Pour atteindre cet objectif, PIRAMID se fonde grâce à la structuration d'un nouveau réseau regional à forte valeur ajoutée en recherche fondamentale et appliquée, à l'interface modélisation/chimie/ biologie. La combinaison des différentes approches théoriques et expérimentales menées à différentes échelles (atomique, moléculaire, cellulaire et physiologique) est originale dans son approche et son envergure, compte tenu des expertises des différents acteurs du projet.

Région PAYS DE LA LOIRE

UNIVERSITÉ DE NANTES · Le Mans Université · université angers

cnrs · Inserm La science pour la santé From science to health

PIRAMID

Programme de recherche PIRAMID

Laboratoire CEISAM
Faculté des Sciences et Techniques
2 rue de la Houssinière
44322 NANTES

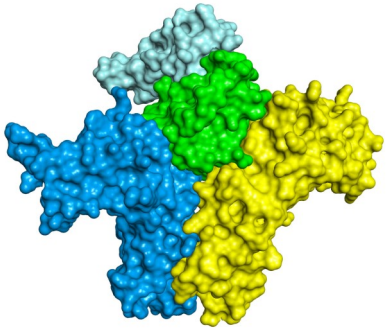
Téléphone : 02.51.12.57.24
Mail : veronique.aubert@univ-nantes.fr
Site internet : www.piramid-research.fr

PIRAMID

PROTEIN INTERACTIONS IN RATIONAL APPROACHES FOR MEDICINAL INNOVATIVE DRUGS

Mise au point rationnelle d'inhibiteurs des interactions protéine-protéine

Interleukine 15



L'interaction protéine-protéine IL-15

Les **cytokines** sont des médiateurs clés impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire normale. La dérégulation de leur expression a un rôle complexe dans la pathogenèse des maladies auto-immunes. L'Interleukine 15 **(IL-15),** une cytokine découverte en 1994, **appartient à la famille de l'IL-2.**

L'IL-2 et l'IL-15 partagent toutes deux des fonctions particulières comme la stimulation de **la prolifération des cellules T**, la génération de lymphocytes T cytotoxiques et de cellules NK. Cette redondance peut s'expliquer par le partage d'un récepteur hétérodimérique formé par **les chaînes IL-2/15Rβ (β) et gamma commune (γc)**. La spécificité de l'action de l'IL-15 est

Le système IL-15

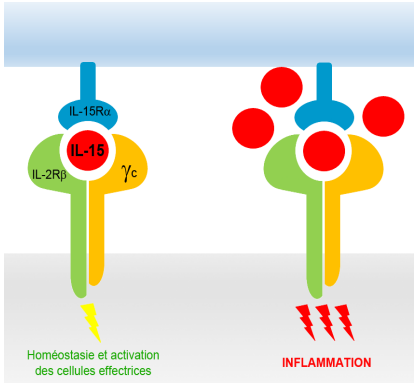


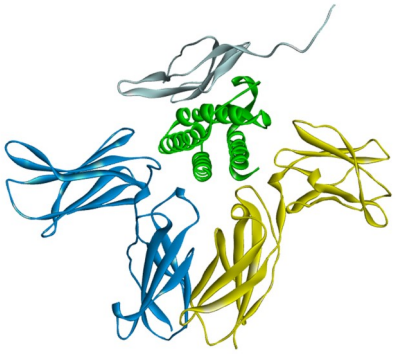
Figure 1 : Le système IL-15 en condition physiologique ou pathologique

L'IL-15Rα se lie à l'IL-15 avec une haute affinité, retenant l'IL-15 à la surface des cellules qui la produisent. Elle est ensuite **trans-présentée aux récepteurs dimériques β / γc exprimés à la surface des cellules NK et T effectrices au sein de la synapse immunologique**. Ce mécanisme permettrait de limiter l'exposition à l'IL-15 circulante. En effet, des taux élevés d'IL-15 ont été rapportés dans plusieurs **maladies auto-immunes,** notamment le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sarcoïdose, la maladie cœliaque et les maladies inflammatoires de l'intestin.

Ainsi, **l'expression incontrôlée d'IL-15 participerait à l'induction de l'auto-immunité.** Cette inflammation médiée par les cytokines a conduit au développement de nouveaux agents thérapeutiques innovants.

Ambition et objectif

L'objectif de ce projet est **l'identification de composés chimiques de faible poids moléculaire capables d'inhiber les actions de l'IL-15 surexprimée dans le contexte de maladies auto-immunes.** Notre approche, pluridisciplinaire, repose sur des observations biologiques expérimentales et **combine des études de modélisation moléculaire multi-échelle, des étapes d'optimisation par synthèse chimique et l'analyse de relations structure-activité.**



Complexe IL-15