## 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

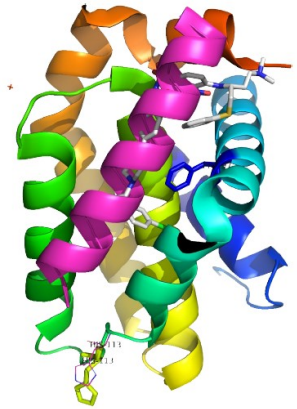
Téléphone : 02.51.12.57.24
Mail : veronique.aubert@univ-nantes.fr
Site internet : www.piramid-research.fr

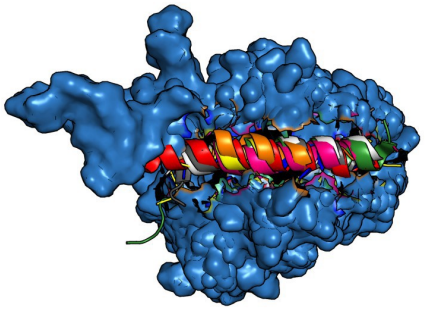
PIRAMID

PROTEIN INTERACTIONS
IN RATIONAL APPROACHES
FOR MEDICINAL
INNOVATIVE DRUGS

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

## BCL-xL





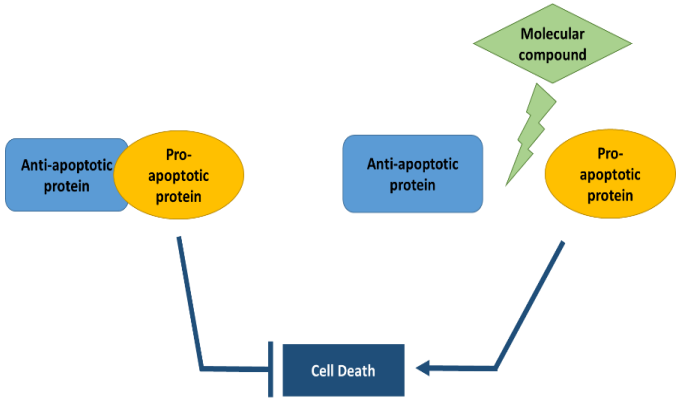
Zone d'interaction de BCL-xL

## L'interaction protéine-protéine BCL-xL

Une des caractéristiques principales des cellules cancéreuses est leur capacité à s'adapter aux différents stress qu'elles peuvent subir lors de la **cancérogénèse**. Cette résilience se traduit par une **résistance** plus ou moins importante **chimiothérapies conventionnelles** qu'il est important de lever pour augmenter l'efficacité des outils thérapeutiques. Parmi les différentes stratégies développées dans ce but, l'une d'elle consiste à venir **perturber**, à l'aide de petites molécules, **les interactions protéines-protéines contrôlant l'apoptose**, processus de mort cellulaire régulé par la cellule et son environnement.



## Le système BCL-xL

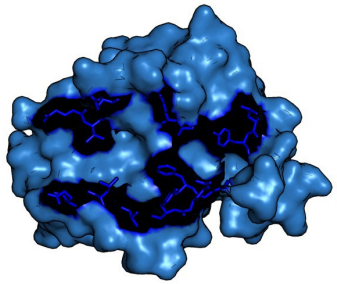



Les membres de la famille Bcl2 sont les acteurs principaux de ce processus, qui comprend **des protéines anti-apoptotiques** (Bcl2, Bcl-xL, Mcl1…) **et pro-apoptotiques** (Bax, Puma, Bim…). La balance entre ces protéines pro-survie et pro-mort, et les interactions qu'elles peuvent former entre elles, vont définir le devenir de la cellule (figure ci-dessus).



## Ambition et objectif

Nous avons montré que **Puma est un acteur essentiel dans le déclenchement de la mort par apoptose,** or l'interaction inhibante qu'il engage avec Bcl-xL est particulièrement résistante aux antagonistes chimiques proposés actuellement. Ce projet a ainsi pour but de **désigner des molécules capables de rompre cette interaction afin de permettre un déclenchement efficace du processus apoptotique.** A terme, l'objectif sera d'obtenir un bénéfice clinique en combinant cette molécule et les thérapies adjuvantes conventionnelles.



BCL-xL/PUMA