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

Les PPI sont au coeur de la plupart des physiopathologiques, processus constituant ainsi, des cibles attractives pour le développement de nouvelles substances thérapeutiques. 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/ combinaison biologie. La différentes approches théoriques et expérimentales menées à différentes moléculaire, échelles (atomique, cellulaire et physiologique) originale dans son approche et son envergure, compte tenu expertises des différents acteurs du projet.















#### Programme de recherche PIRAMID

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

Téléphone: 02.51.12.57.24

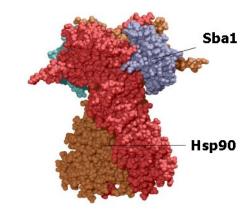
Mail: veronique.aubert@univ-nantes.fr Site internet: www.piramid-research.fr



PROTEIN INTERACTIONS
IN RATIONAL APPROACHES
FOR MEDICINAL
INNOVATIVE DRUGS

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

## Hsp90



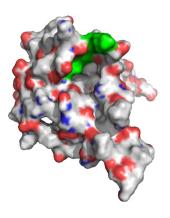
www.piramid-research.fr

## L'interaction protéine-protéine Hsp90

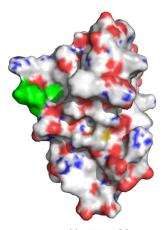
Les maladies fongiques entraînent annuellement environ 11 millions d'infections potentiellement mortelles. Les stratégies actuelles de traitement pour ces infections sont limitées par la résistance aux traitements antifongiques, leur toxicité et les interactions médicamenteuses.

La protéine chaperon Hsp90 fongique est un régulateur majeur de l'intégrité de la paroi cellulaire et de la virulence. La déficience génétique des fonctions biologiques du chaperon moléculaire Hsp90 réduit la tolérance au stress et abroge la pharmacorésistance aux deux principales classes d'antifongiques (azolés et échinocandines).

L'inhibition de Hsp90 par la geldanamycine restaure la sensibilité des souches de *C. albicans* résistantes aux composes azolés et aux échinocandines. Cependant, il a été montré que les inhibiteurs ATP-compétitifs d'Hsp90 ont un potentiel thérapeutique limité car ils présentent une toxicité *in vivo* en raison notamment de leur non sélectivité.





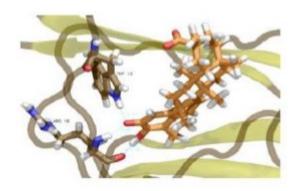


Human p23

# Ambition et objectif

Ce projet propose une stratégie innovante et originale en mycologie médicale visant à inhiber sélectivement Hsp90 de levure en ciblant ses interactions avec les protéines associées (les co-chaperones). L'objectif est d'identifier in silico et in vitro des petites molécules ou hits capables de perturber les interactions protéine-protéine (IPP).

Cette approche sera réalisée grâce à un consortium interdisciplinaire réunissant des biologistes, des chimistes organiciens et des modélisateurs. Par conséquent, l'objectif fondamental et multidisciplinaire du projet sera l'identification de nouveaux candidatsmédicaments ayant une activité antifongique sélective et susceptible de contourner la résistance aux médicaments antifongiques les plus largement utilisés.



Sba1-celastrol interface