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.

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

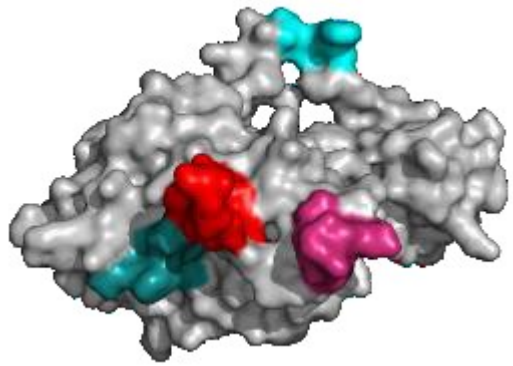
Site internet : www.piramid-research.fr

PIRAMID

PROTEIN INTERACTIONS
IN RATIONAL APPROACHES
FOR MEDICINAL
INNOVATIVE DRUGS

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

Rad51



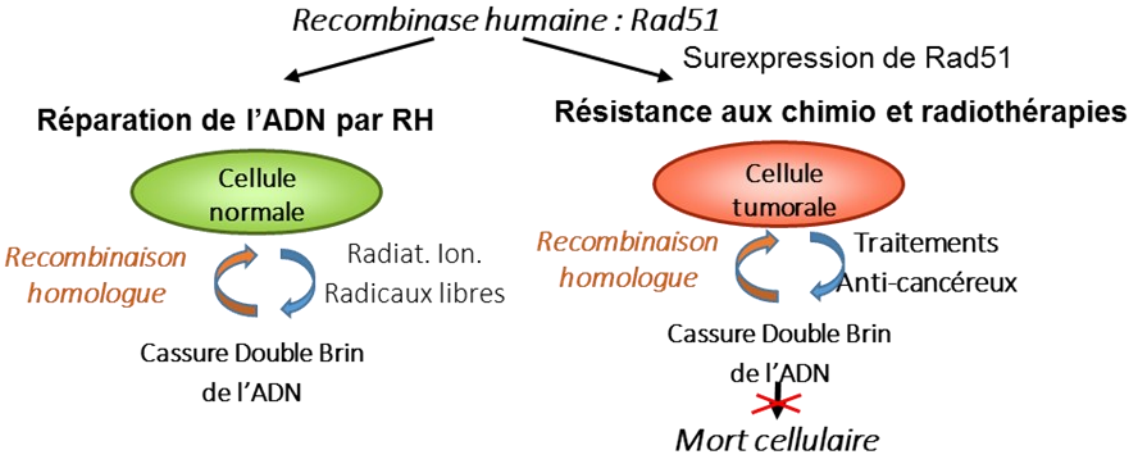
www.piramid-research.fr

L'interaction protéine-protéine Rad51

Les thérapies anticancéreuses se heurtent fréquemment aux radio- et chimio-résistances induites ou intrinsèques des cellules cancéreuses. De fait, il a été démontré que **certaines voies de réparation de l'ADN, étaient capables de restaurer l'ADN de cellules cancéreuses,** endommagé au cours de traitements par les radio- ou chimiothérapies. Ces mécanismes sont depuis apparus comme des cibles thérapeutiques d'intérêt pour sensibiliser les tumeurs.

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**.

Une dérégulation de Rad51 peut aboutir à la cancérogenèse et favoriser la résistance de ces cancers. La **surexpression de Rad51 conduit en effet à un taux élevé de RH et provoque une instabilité génomique des cellules à l'origine de certains cancers**. De plus, dans des cellules cancéreuses, cette surexpression assure une résistance en favorisant la réparation des CDB induites par les traitements anticancéreux.



Petites molécules organiques modulatrices de l'activité Rad51

Rad51 constitue donc aujourd'hui **une cible pertinente pour moduler la RH et ainsi potentialiser les traitements antitumoraux**. L'identification de petites molécules présentant des activités anti-recombinase a suscité un intérêt croissant ces dernières années avec l'identification de plusieurs molécules inhibitrices de Rad51. 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.** Parmi ces inhibiteurs potentiels, une équipe japonaise a montré qu'une petite molécule, le DIDS (4,4'-Diisothiocyano-2,2'-stilbene disulfonic acid) issue du criblage de chimiothèques, était capable d'inhiber l'activité recombinase de Rad51 au cours de la RH.

Ambition et objectif

A partir de cette molécule, **notre projet consiste à développer de nouveaux inhibiteurs de Rad51 plus spécifiques des interfaces protéiques. L'approche multidisciplinaire** associant la biologie, chimie et modélisation moléculaire, **rend possible l'élaboration et l'évaluation de petites molécules plus efficace dans un contexte *in vitro* et *in vivo*.**

Les informations ainsi obtenues pourraient permettre **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.**