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

PIRAMID

Programme de recherche PIRAMID

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

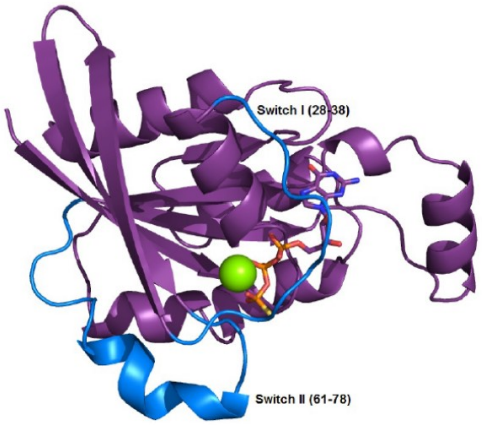
Téléphone : 02.51.12.57.24
Mail : veronique.aubert@univ-nantes.fr
Site internet : www.piramid-research.fr

PIRAMID

PROTEIN INTERACTIONS
IN RATIONAL APPROACHES
FOR MEDICINAL
INNOVATIVE DRUGS

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

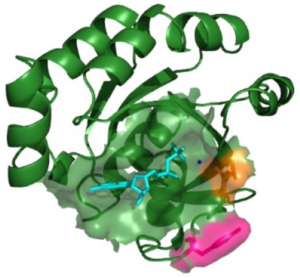
RhoA



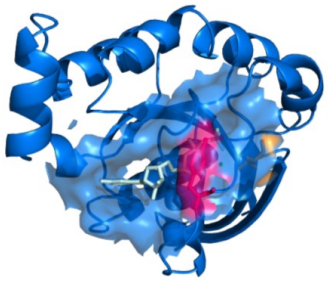
L'interaction protéine-protéine RhoA

Il y a une accumulation de preuves mettant en évidence la causalité entre l'activité aberrante des **petites GTPases de la famille des protéines Rho et des pathologies** liées aux cancers, à des troubles neuronaux, et à des maladies pulmonaires et cardiovasculaires. Le ciblage de la protéine Rho, et ses cascades de signalisation, entre ainsi dans de nouvelles et attrayantes stratégies thérapeutiques. Malheureusement, la structure lisse et globulaire des protéines Rho est dépourvue de poches auxquelles les petites molécules peuvent se lier avec une forte affinité : **elles sont ainsi considérées comme "non thérapeutiques" selon les approches traditionnelles de conception de médicaments.** Les GTPases de la famille Rho RhoA, Rac et Cdc42) sont des molécules de signalisation intracellulaires omniprésentes. Elles agissent comme des commutateurs binaires et contrôlent de nombreux processus cellulaires fondamentaux allant de l'organisation du cytosquelette à l'expression des gènes, la progression du cycle cellulaire, la motilité et la contraction des cellules. L'activité des protéines Rho résulte d'un équilibre finement régulé entre les états actifs et inactifs de sa forme liée au GTP.

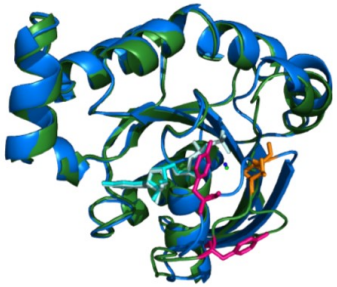
En catalysant l'échange du GDP vers le GTP, les facteurs d'échange nucléotidique de guanine (GEF) sont des **régulateurs majeurs de l'activité protéique de Rho qui relaient divers signaux amont provenant de facteurs de croissance, hormones, neuromédiateurs, cytokines ou autres messagers solubles et molécules d'adhérence cellulaire (MAC).** Cibler l'interaction des GTPases de Rho avec ses GEF apparaît donc comme une stratégie alternative pour bloquer la signalisation de la protéine Rho, et ainsi contourner le caractère thérapeutique faible traditionnellement attribué à ces GTPases.



RhoA-GDP (PDB 1ftn)



RhoA-GTP (PDB 1a2b)



Superposition RhoA-GDP et RhoA-GTP

Ambition et objectif

Notre projet consiste **à développer des petites molécules en tant qu'inhibiteurs spécifiques de l'interaction GEF/GTPase de Rho.** Leur conception rationnelle s'appuiera sur les informations mécanistiques et structurales de cette interaction grâce à un large éventail de méthodes de simulation par modélisation moléculaire, ce qui permettra d'améliorer la compréhension du (ou des) site(s) RhoGEF essentiels à l'activation de ces GTPases. **Cette stratégie sera d'abord appliquée au couple Arhgef1/RhoA que nous avons récemment identifié comme cible pertinente pour le développement de nouveaux traitements contre l'hypertension et l'athérosclérose.**

Nous ambitionnons que ce projet aboutisse à la découverte d'inhibiteurs innovants, spécifiques à l'interaction GEF/RhoA, applicables aux thérapies de l'hypertension. Cette approche aura également des retombées importantes dans les efforts de découverte de médicaments ciblant les interactions Rho GEF/Rho GTPase dans d'autres contextes physiopathologiques, notamment les cancers.

www.piramid-research.fr
www.piramid-research.fr