

Académie nationale
de Pharmacie

UNICAEN
UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

EXEMPLES DE RECHERCHES EN SANTÉ À L'UNIVERSITÉ DE CAEN

INTERACTIONS PROTEINE-PROTEINE

A.S. Voisin-Chiret

**Université de Caen Normandie, UFR Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques
CERMN, Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie**

EA 4258 - FR CNRS 3038 INC3M
Boulevard Becquerel, 14032 CAEN Cedex
FRANCE

anne-sophie.voisin@unicaen.fr



Les interactions protéine-protéine

⦿ Jouent un rôle majeur dans de nombreuses voies de signalisation biologique

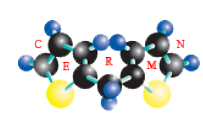
- Malgré leur importance, les interactions protéine-protéine (IPPs) ont généralement été considérées comme de **mauvaises cibles médicamenteuses**.
- Cependant, **plusieurs succès récents** suggèrent fortement que les IPPs pourraient être plus sensibles à la modulation qu'on ne le pensait initialement.

Arkin et al, Chem Biol, 2014; Milroy et al, Chem Rev, 2014; Nero et al, Nat Rev Cancer, 2014; Scott et al, Nat Rev Drug Discov, 2016.

- Aujourd'hui, les **IPPs sont considérées comme la prochaine génération de cibles thérapeutiques** et la plupart des industries pharmaceutiques ont désormais étendu leurs programmes de recherche aux perturbateurs des IPPs.

Mullard, Nat Rev Drug Discov, 2012.

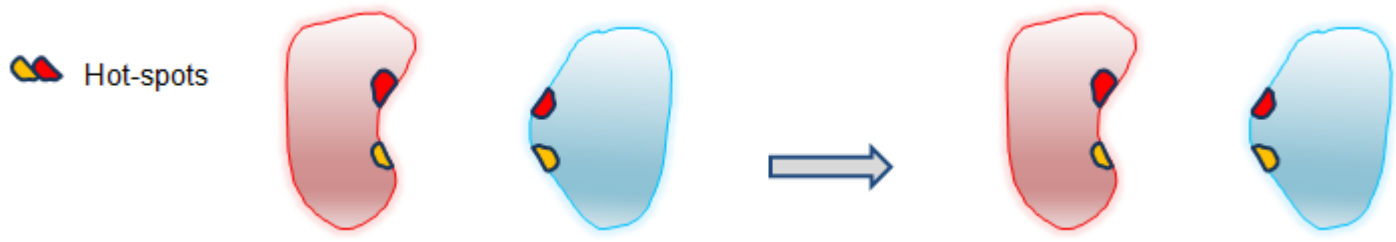
➡ Intérêt ?



Les interactions protéine-protéine

⦿ Jouent un rôle majeur dans de nombreuses voies de signalisation biologique

- Les surfaces impliquées sont **plates, sans relief** et manquent souvent de poches appropriées pour permettre aux petites molécules de se lier.
- Mais il est maintenant bien établi que, pour la modulation efficace d'une IPP, une molécule n'est pas obligée de couvrir intégralement une grande surface de contact.
 - En fait, une petite molécule n'a besoin d'interagir qu'avec un sous-ensemble de quelques acides aminés, appelé **points chauds « hot-spots »**, où la plus grande partie de l'énergie de liaison est localisée.

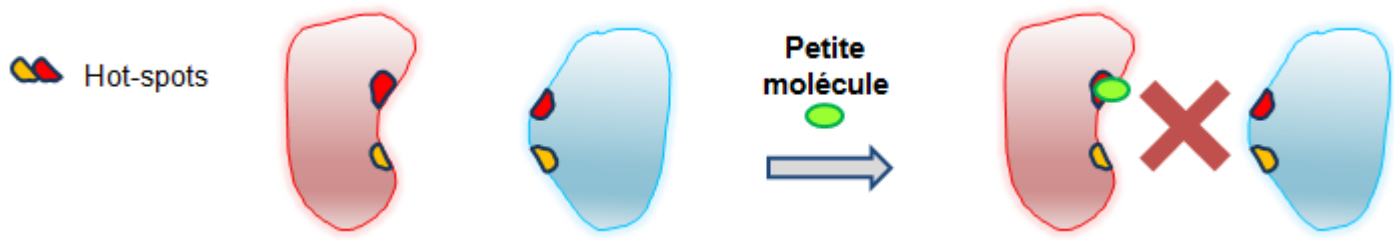


Science 1995.

Les interactions protéine-protéine

⊙ Jouent un rôle majeur dans de nombreuses voies de signalisation biologique

- Les surfaces impliquées sont **plates, sans relief** et manquent souvent de poches appropriées pour permettre aux petites molécules de se lier.
- Mais il est maintenant bien établi que, pour la modulation efficace d'une IPP, une molécule n'est pas obligée de couvrir intégralement une grande surface de contact.
 - En fait, une petite molécule n'a besoin d'interagir qu'avec un sous-ensemble de quelques acides aminés, appelé **points chauds « hot-spots »**, où la plus grande partie de l'énergie de liaison est localisée.
 - **La liaison d'une petite molécules à un « hot-spot » rivalise avec le partenaire protéique d'origine de l'IPP, entraînant une perturbation de la fonction ...**



Science 1995.

Les interactions protéine-protéine : Foldamères

⊙ Caractérisation structurelle des interfaces protéiques

- Structures secondaires : hélice α et feuillet β

“Petites molécules”

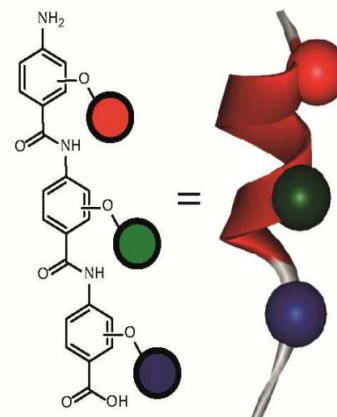
- Forte tendance à **adopter** un comportement spécifique et une conformation compacte de **structure secondaire**

- **Projection de motifs de reconnaissance** dans l'espace mimant les résidus des chaînes latérales des aminoacides :

- *Ex: chaîne latérale sur une face de l'hélice α*
- *Ex : projection latérale d'un brin β*

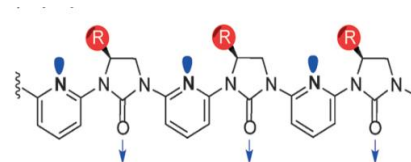
→ **Foldamères**

Conception de mimes de type benzamide O-alkylé

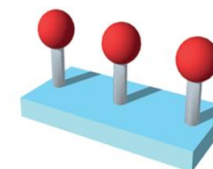


Chem. Sci. 2015

Mime d'1 surface de reconnaissance d'un brin

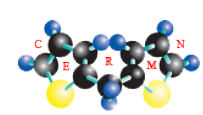


Pyridylimidazolidinones



Mime de la projection latérale

Angew. Chem. Int. Ed. 2015



Les interactions protéine-protéine : Interactome

- Cartographie de l'ensemble des interactions moléculaires = interactome
 - De nombreuses maladies humaines peuvent être attribuées à des IPPs aberrantes *via* :
 - la perte d'une interaction essentielle,
 - la formation d'un complexe protéique à un moment ou à un endroit inapproprié.

Maladies neurodégénératives

- Alzheimer
- Parkinson
- Huntington
- ...

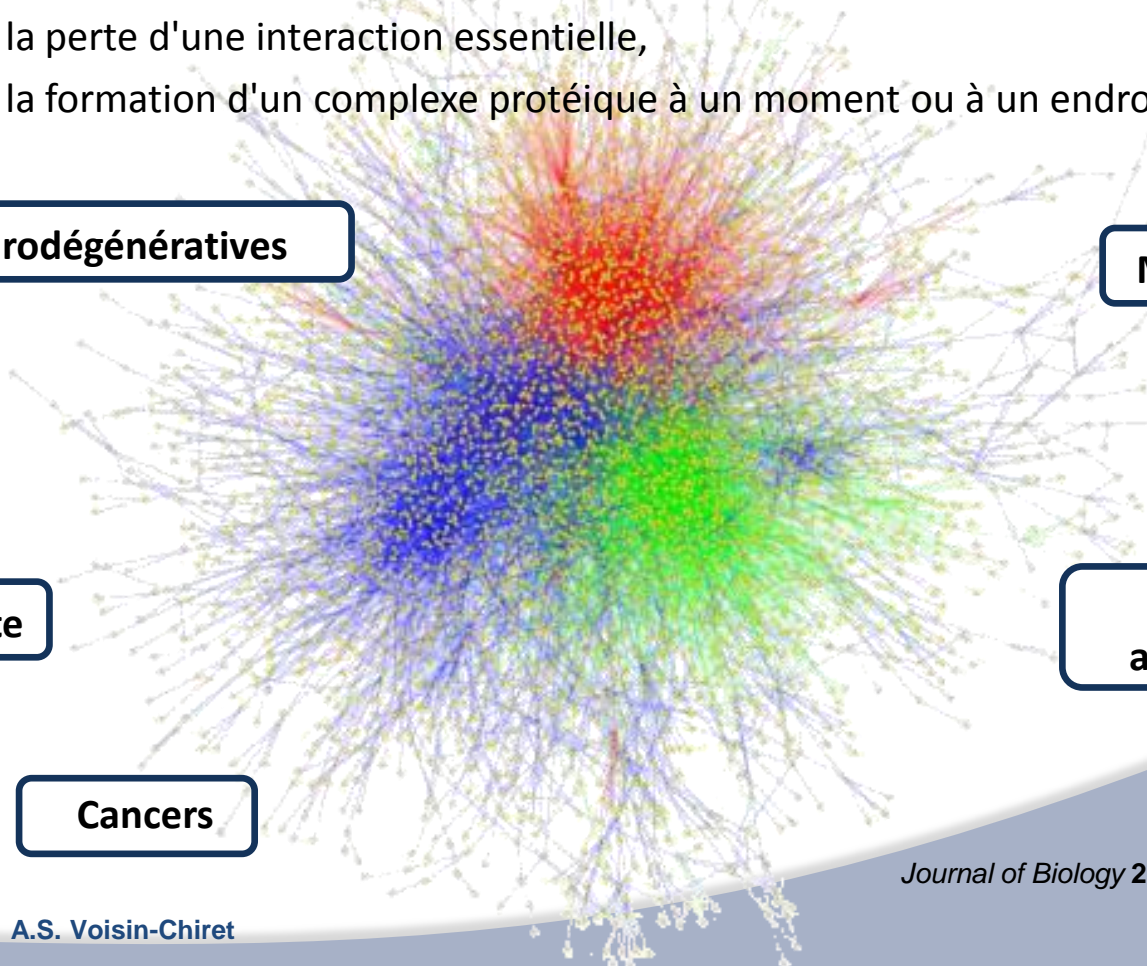
Diabète

Cancers

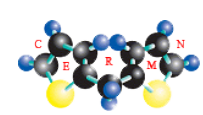
Maladies infectieuses

- Papillomavirus
- VIH
- Virus de l'herpès
- ...

Maladies autoimmunes



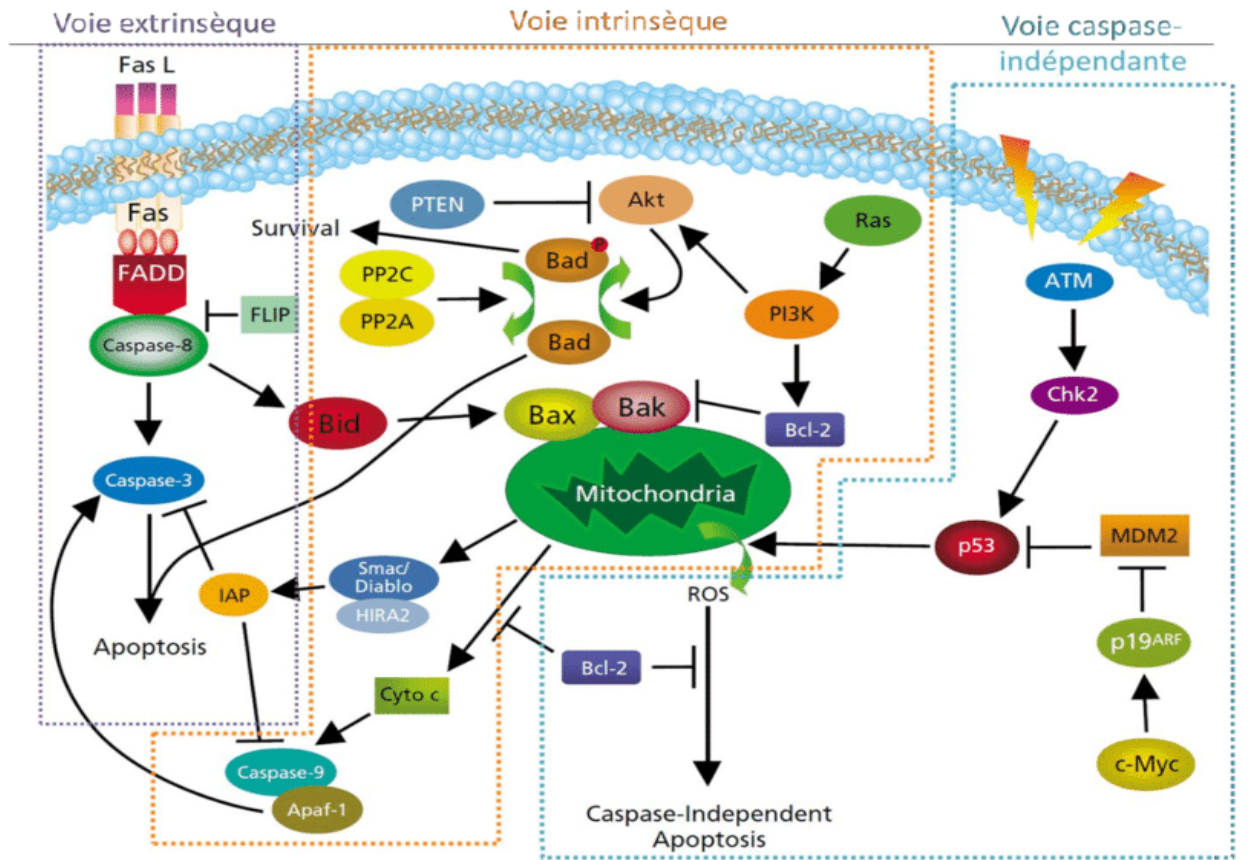
Journal of Biology 2009.

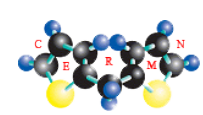


Les interactions protéine-protéine : Interactome

Apoptose

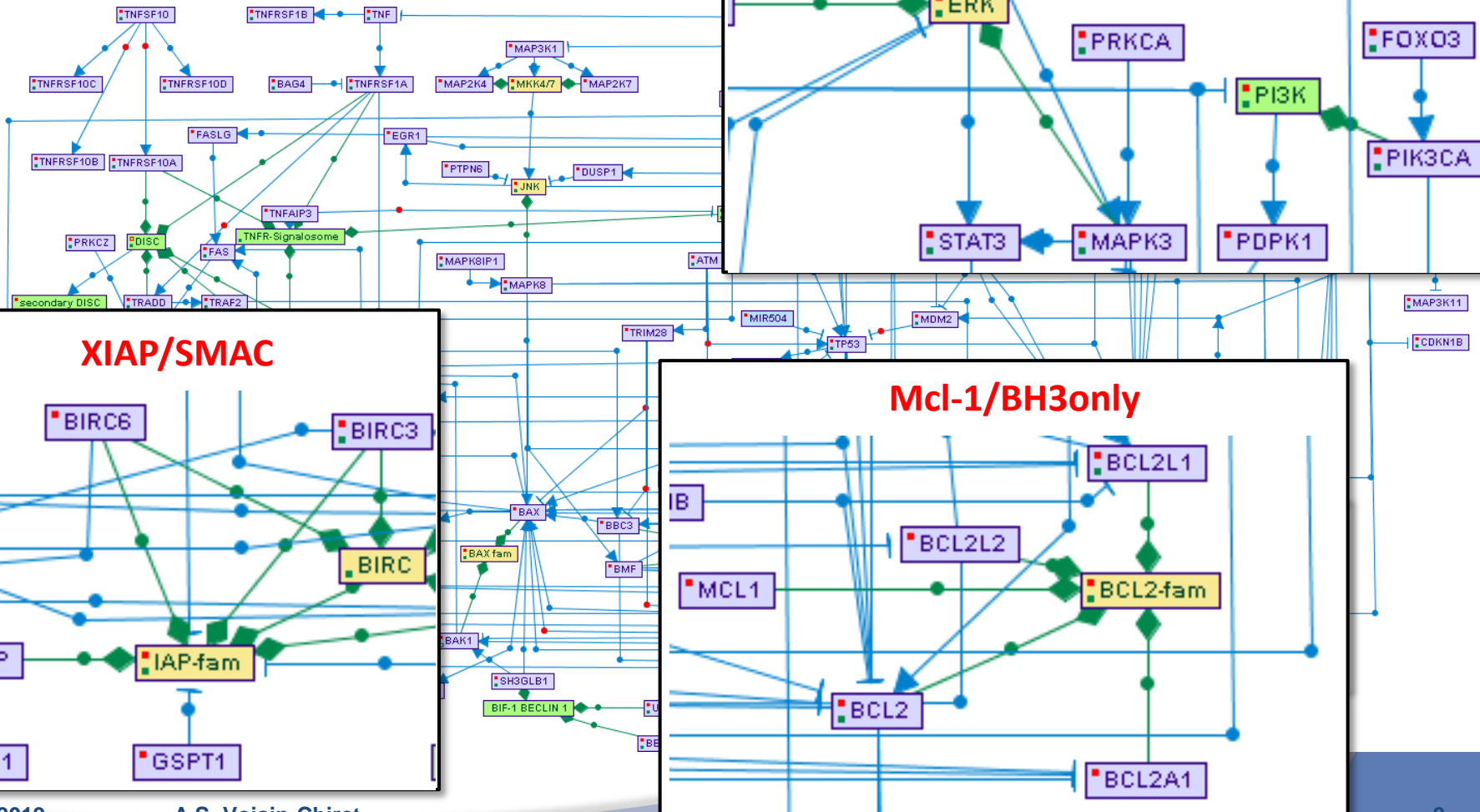
- mort cellulaire : processus physiologiques et pathologiques.
- cellules exposées à un stimulus apoptotique => **cascade apoptotique**

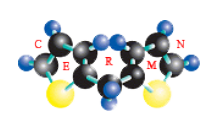




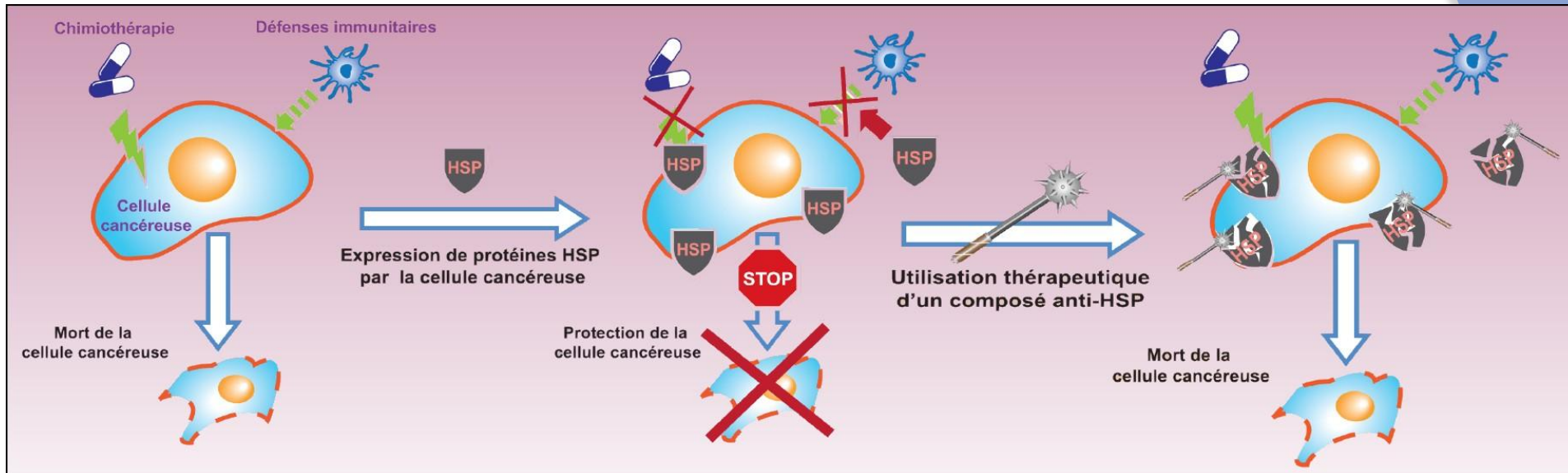
Les interactions protéine-protéine : Interactome

● Régulation de l'apoptose





Inhibiteurs du complexe HSP110/STAT3

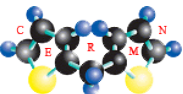


HSP110

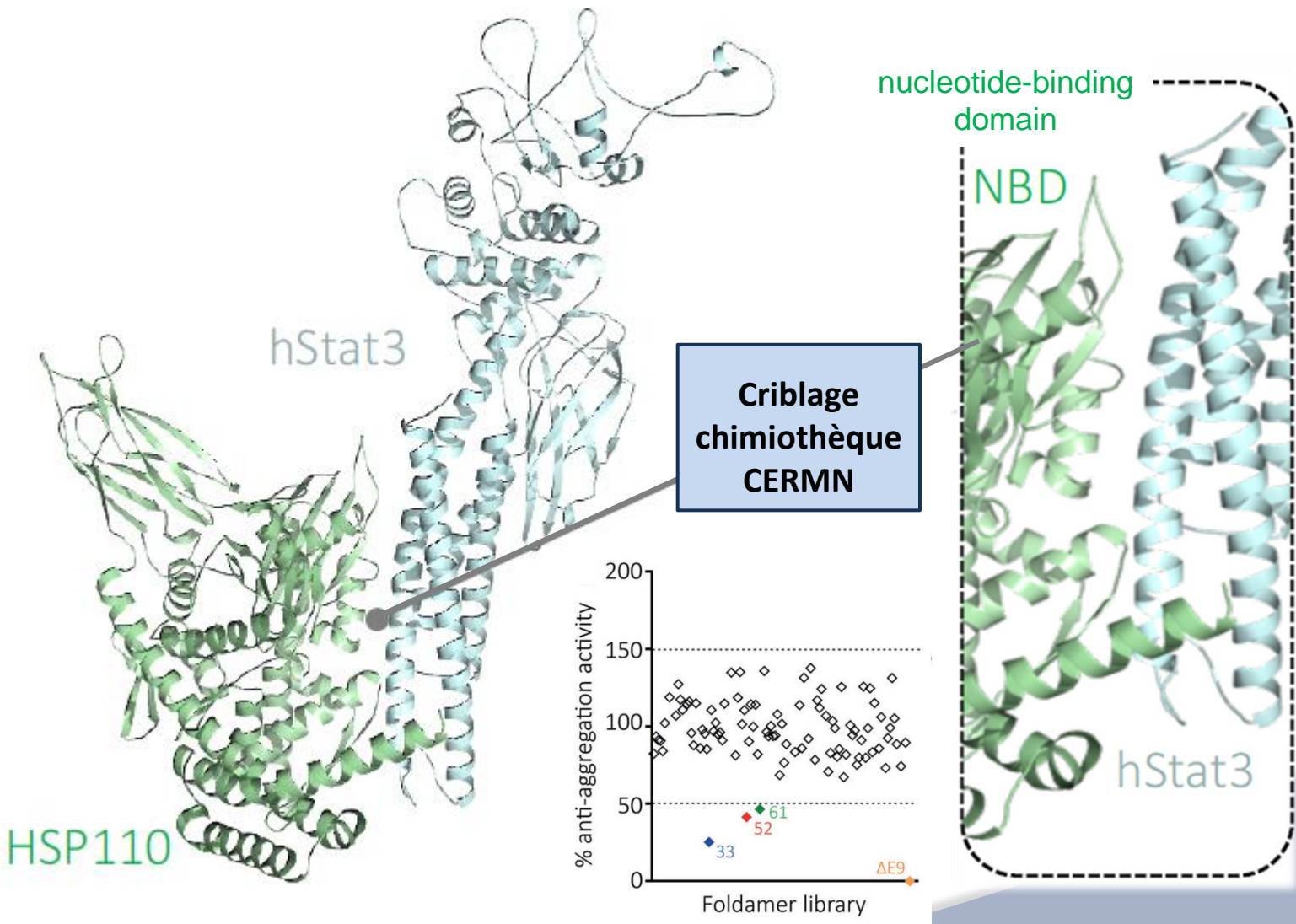
-appartient à la famille des « protéines de stress », en charge de protéger les cellules contre différents types d'agression : les rayons UV, des substances chimiques, ...

-surabondante dans les cellules de cancer colorectal, HSP110 contribue directement à la **résistance au traitement** en protégeant les cellules malades des effets de la chimiothérapie.

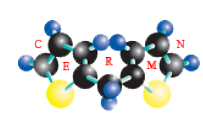
-**favorise** également la **croissance tumorale** car HSP110 participe à l'activation d'une autre protéine, **STAT3**, connue pour être un moteur essentiel de la prolifération des cellules de cancer colorectal.



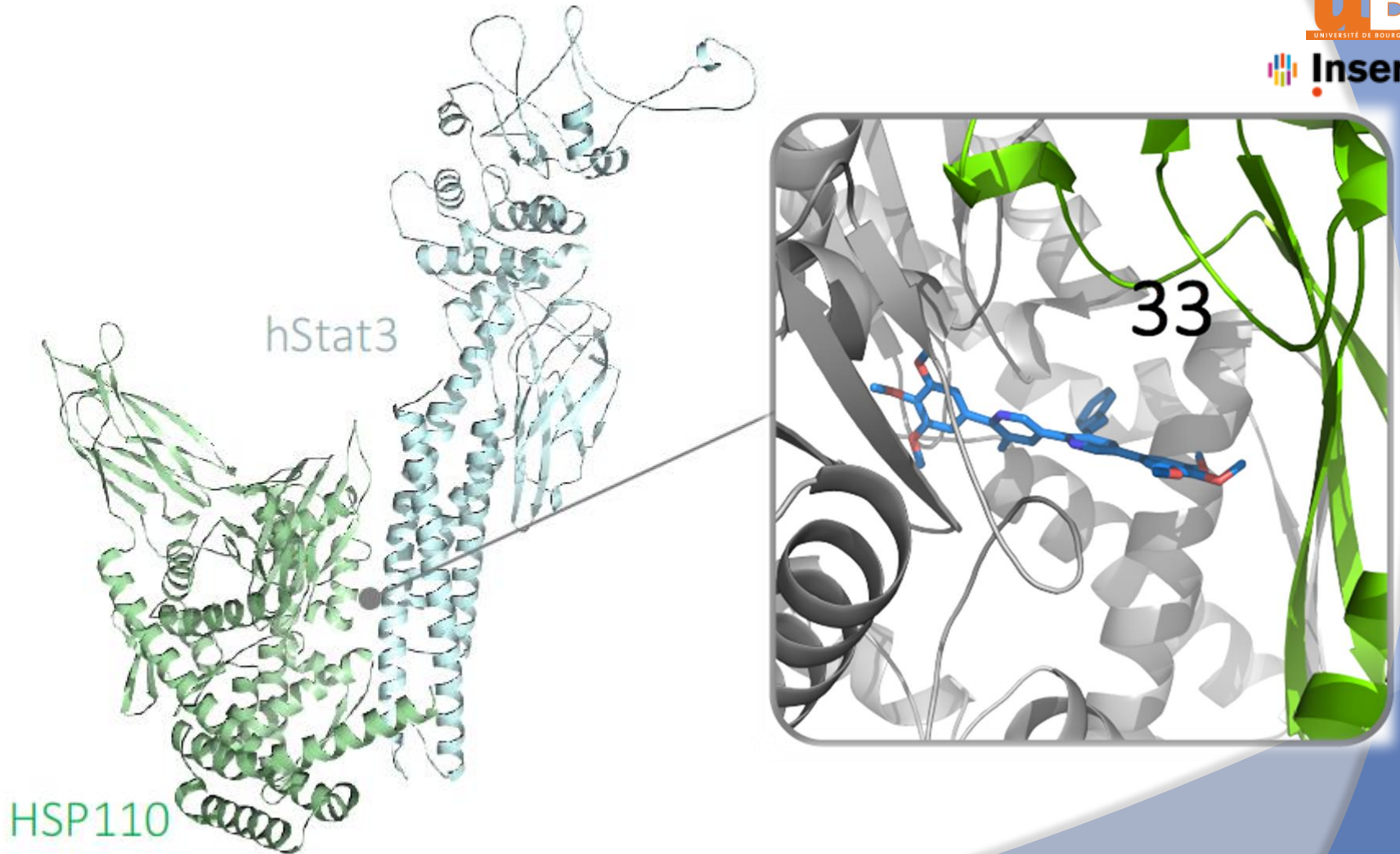
Inhibiteurs du complexe HSP110/STAT3

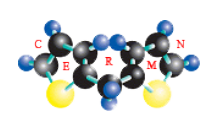


Voisin-Chiret, AS & Garrido, C. *Cell Death and Diff*, 2019

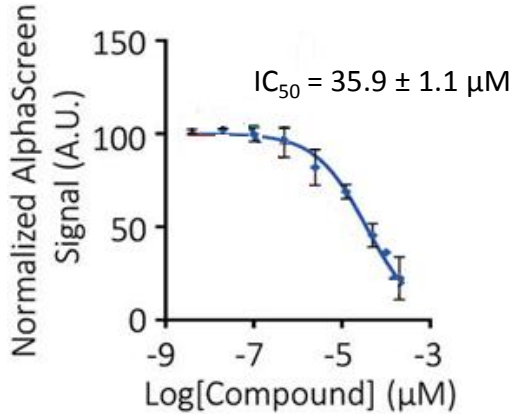


Inhibiteurs du complexe HSP110/STAT3

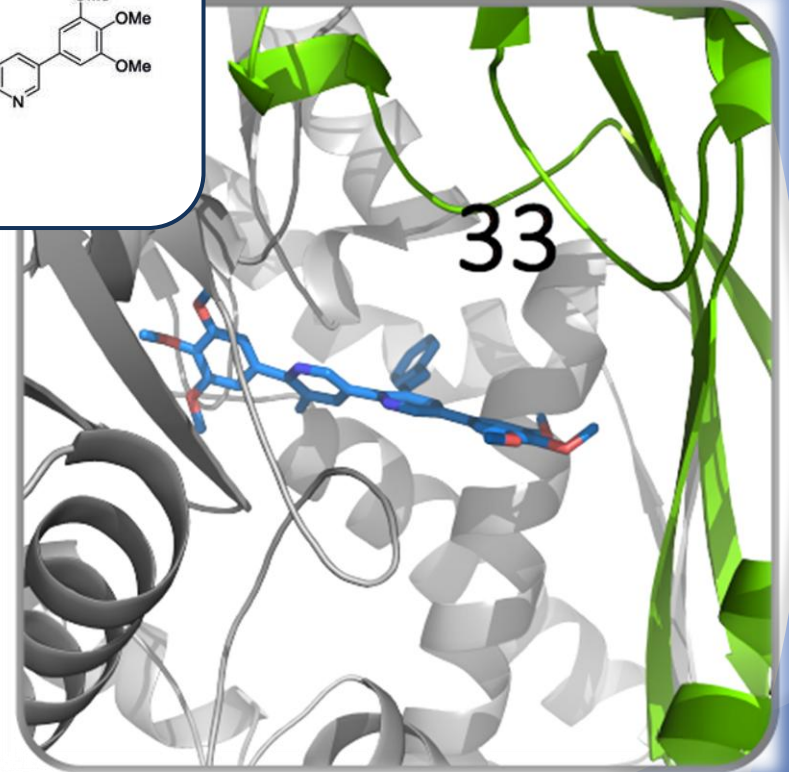
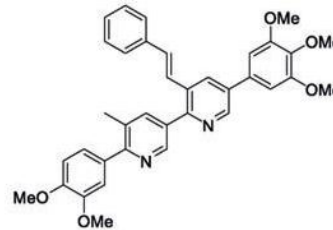




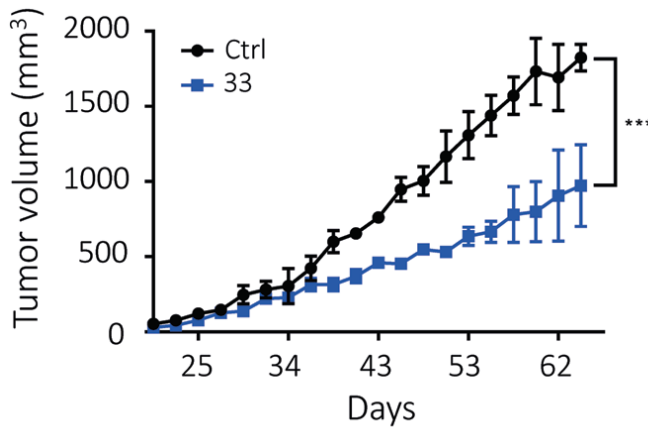
Inhibiteurs du complexe HSP110/STAT3



Composé 33



Courbe dose-réponse de l'effet de la **molécule 33**
= dissociation du complexe HSP110:STAT3



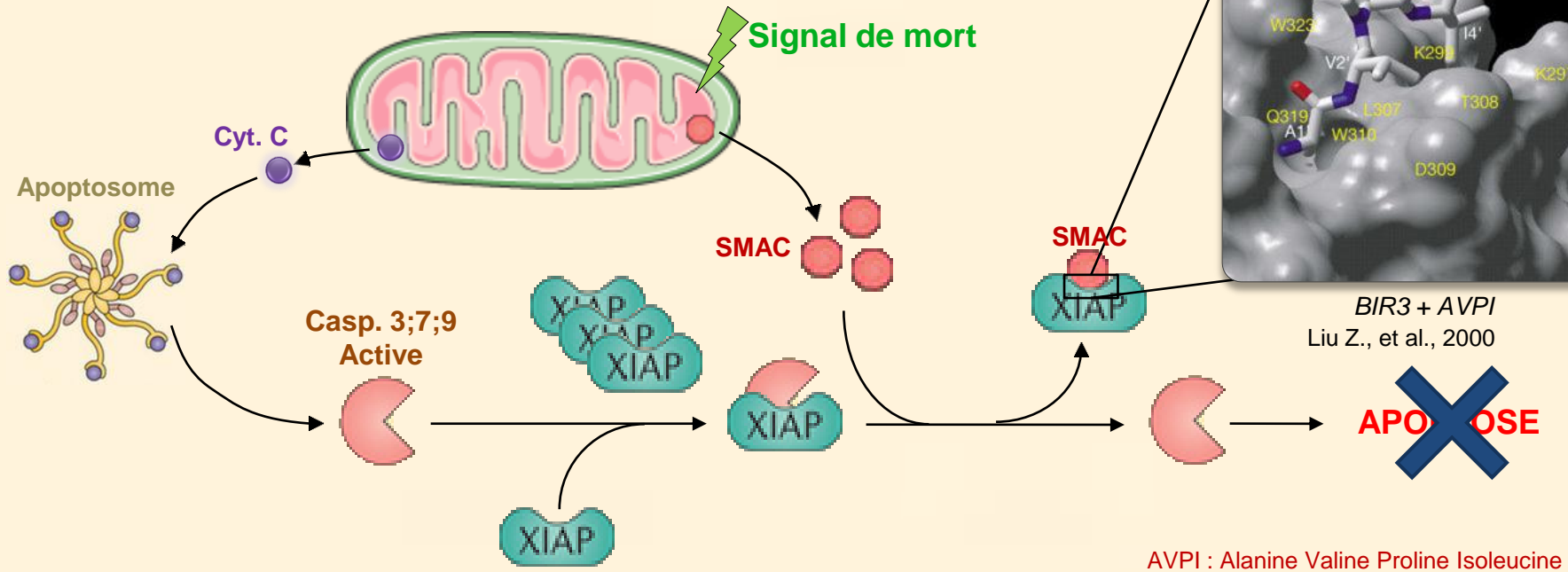
Surveillance du volume de la tumeur

Lignée CT26 dans souris albinos (noir: contrôle, bleu: **molécule 33** (5 mg/kg) / Voie i.p. tous les 3 jours

Identification du
1^{er} inhibiteur de HSP110

Inhibiteurs de la protéine XIAP

SMAC-mimétiques



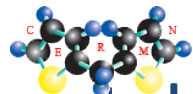
Protéines IAP (inhibitors of apoptosis proteins)

- inhibiteurs endogènes des caspases, eux-mêmes inhibés par SMAC[#]
- surexprimées dans de nombreux cancers, où elles contribuent aux mécanismes de résistance à l'apoptose observée dans les cellules cancéreuses

→ **Domaine Bir3* de XIAP est le site d'interaction avec Smac[#]**

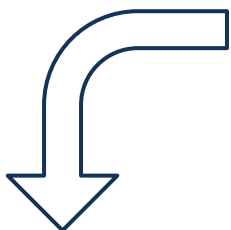
* Baculovirus inhibitory repeat

Second Mitochondria-derived Activator of Caspases



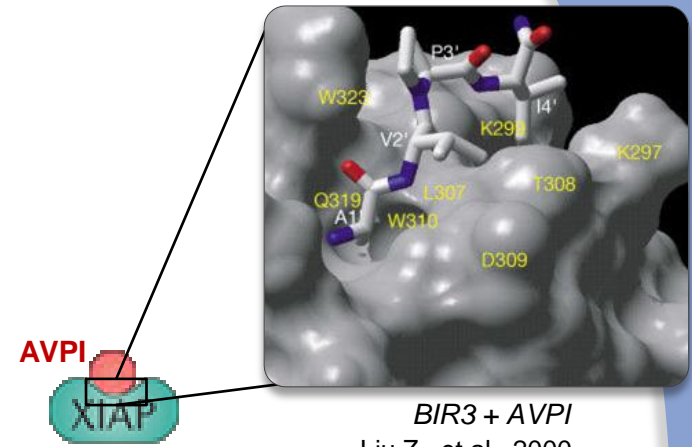
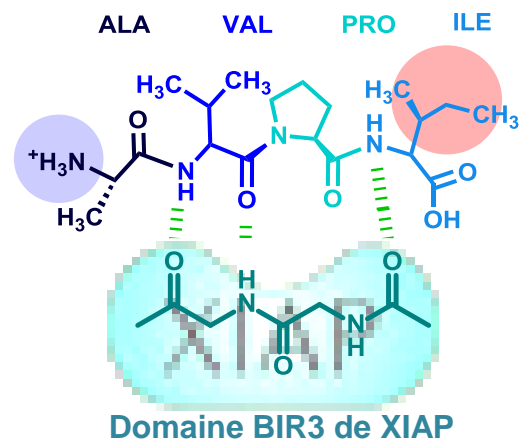
Inhibiteurs de la protéine XIAP

SMAC-mimétiques

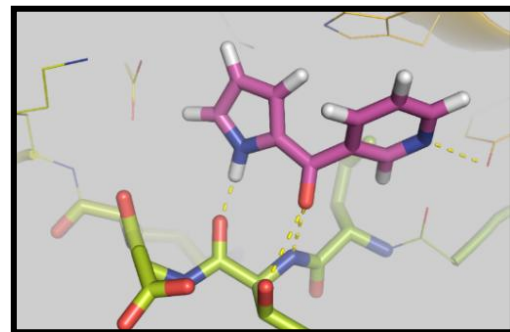
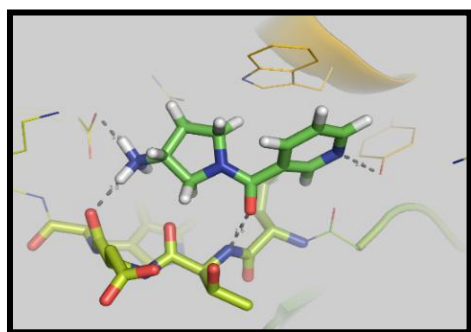
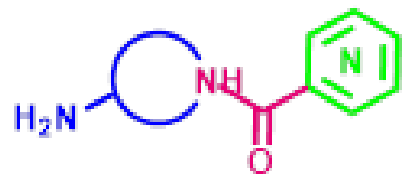
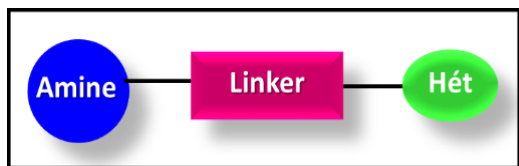


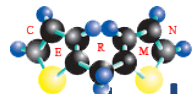
Mimes des interactions
AVPI/XIAP-BIR3

Tétrapeptide AVPI de SMAC



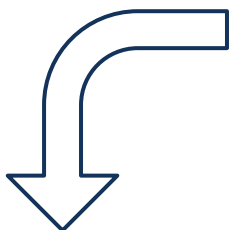
BIR3 + AVPI
Liu Z., et al., 2000





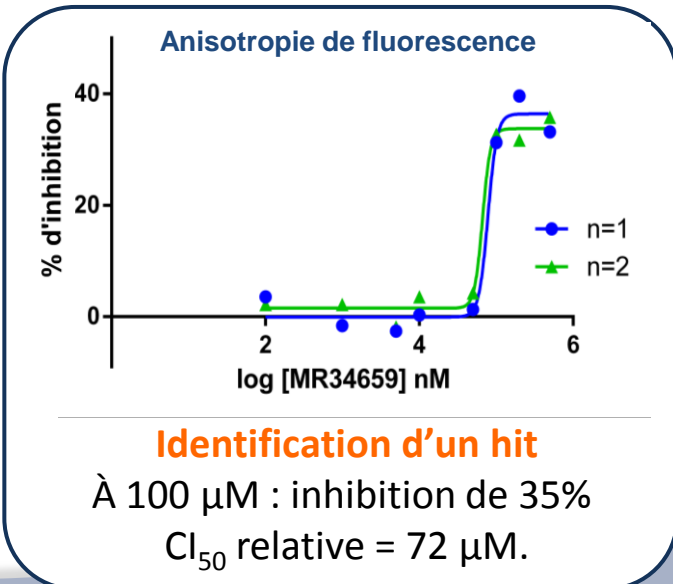
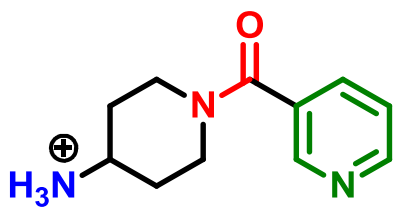
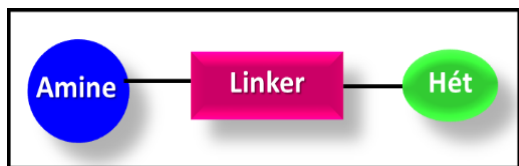
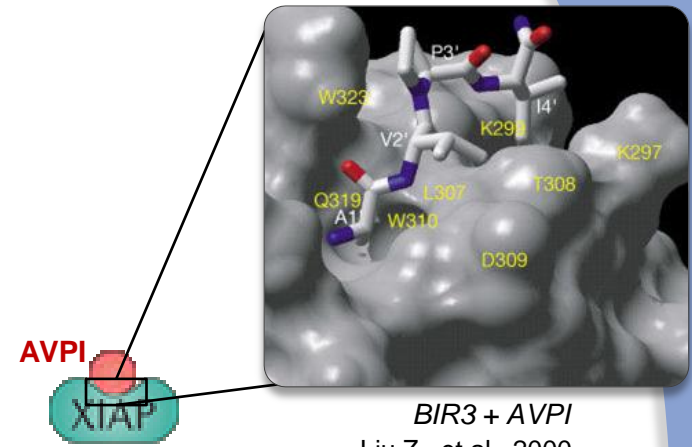
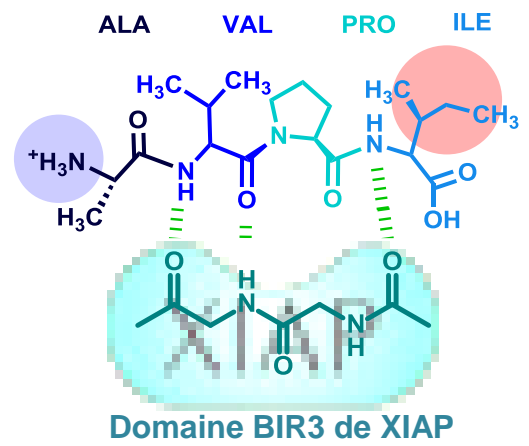
Inhibiteurs de la protéine XIAP

SMAC-mimétiques



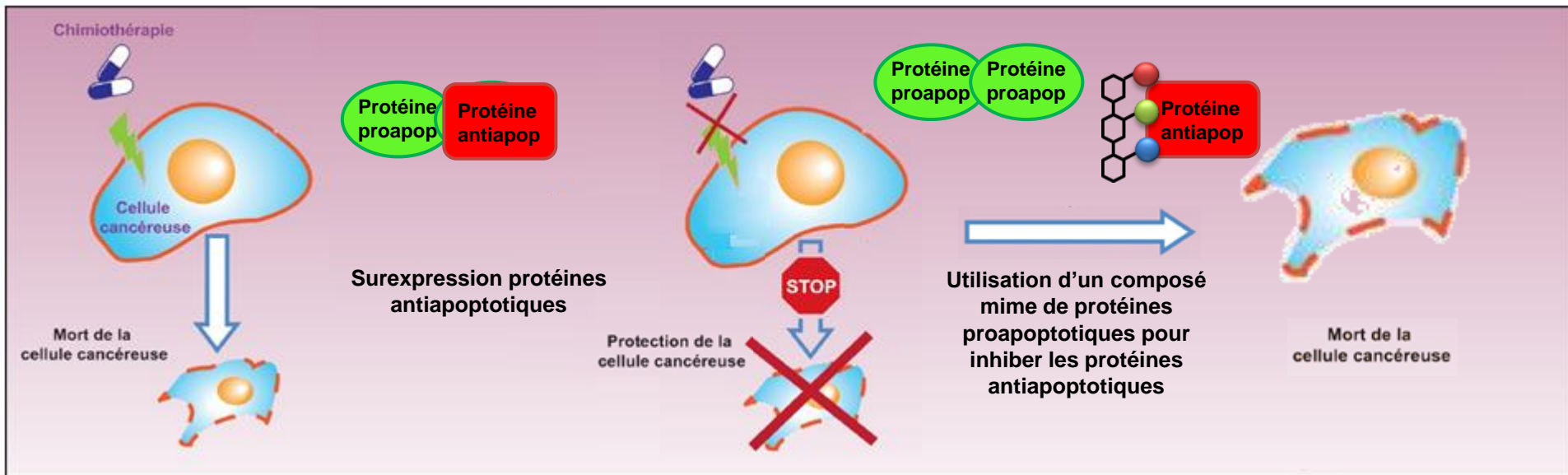
Mimes des interactions
AVPI/XIAP-BIR3

Tétrapeptide AVPI de SMAC



Mise au point des outils de criblage pour identifier les inhibiteurs de XIAP sur modèle cellulaire

Inhibiteurs de la protéine Mcl-1 BH3-mimétiques

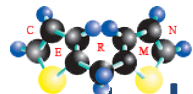


Protéines pro/antiapoptotiques

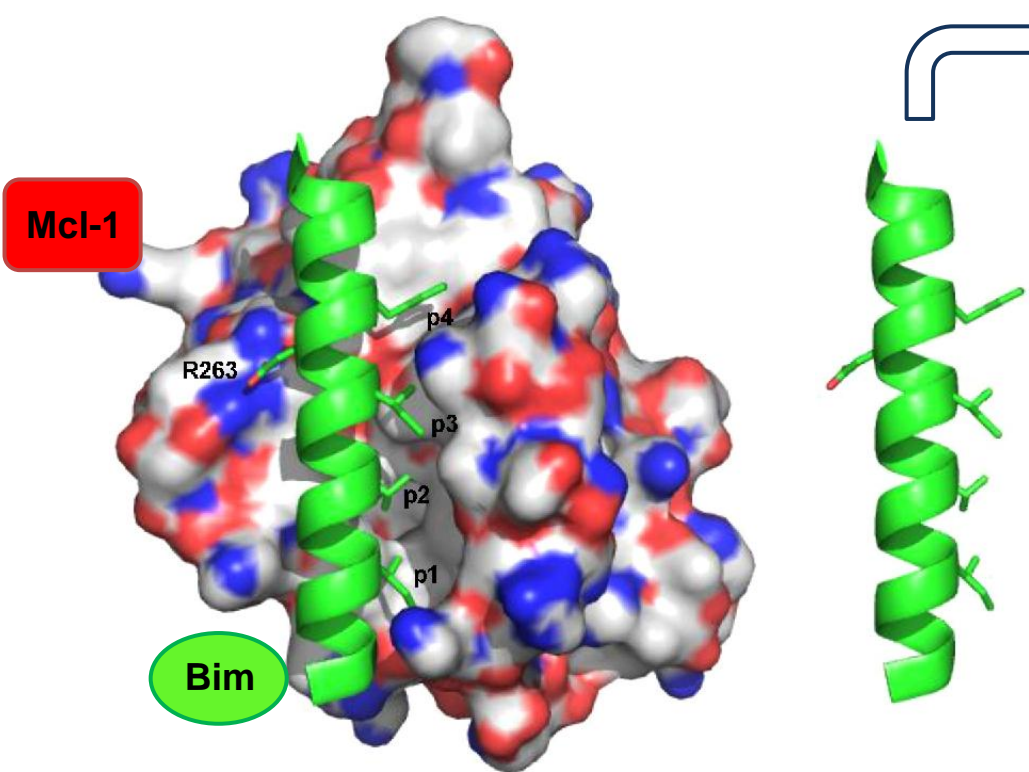
-appartiennent à la famille des **protéines Bcl-2**, en charge du contrôle intracellulaire de l'apoptose
Le rapport entre le niveau des protéines proapoptotiques et antiapoptotiques semble déterminer la sensibilité de la cellule à l'apoptose

-surabondante dans les protéines antiapoptotiques dans les cellules de **cancers ovariens**, notamment **Mcl-1 et Bcl-x_L**, qui contribue à la **résistance aux traitements de chimiothérapie conventionnels**.

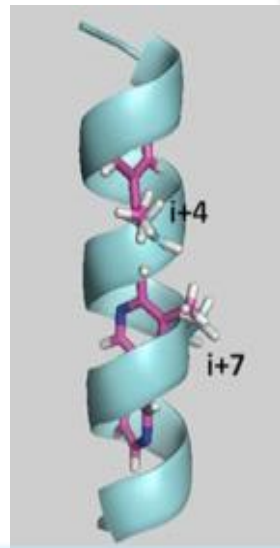
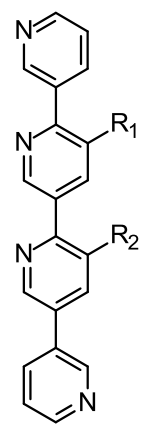
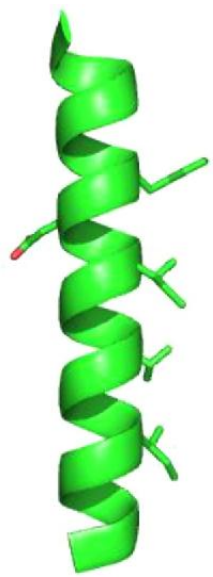
Mcl-1



Inhibiteurs de la protéine Mcl-1 BH3-mimétiques



Foldamères oligopyridiniques mimant la distribution des chaînes latérales d'une hélice alpha.



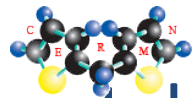
**Chimiothèque d'oligopyridines
diversement substituées**

Structure du complexe Mcl-1/Bim-BH3 (PDB ID: 4HW4)

Les résidus clés **hotspots** sont montrés en noir

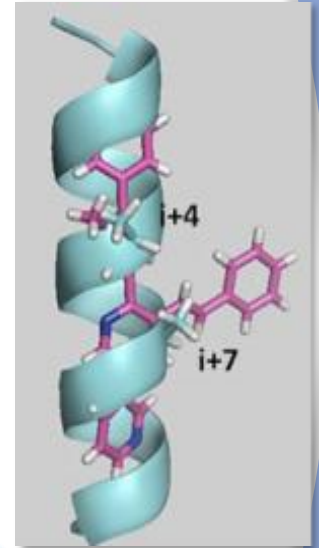
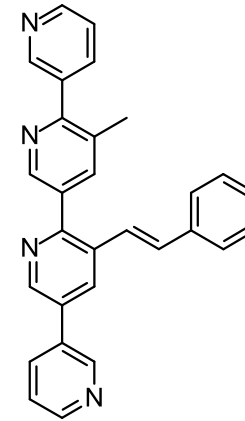
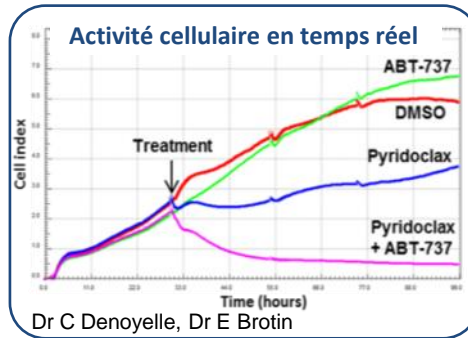
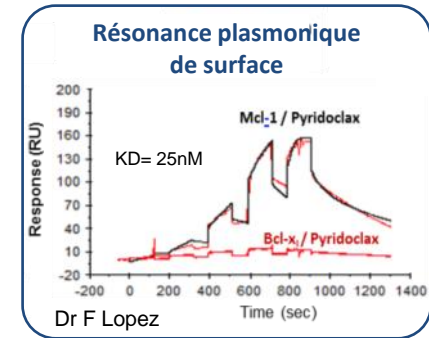
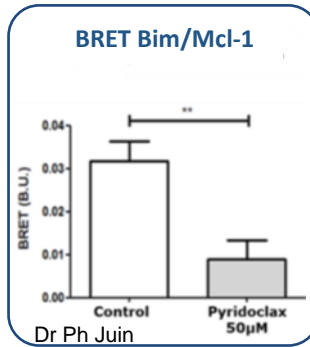
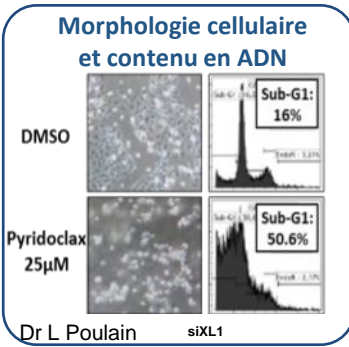
L'**hélice alpha** de la protéine proapoptotique est en vert avec les projections essentielles à l'interaction

Sopková, J. et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, 52, 429.
 Perato, S. et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, 53, 2671.
 Burzicki, G. et al. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5413.
 Burzicki, G. et al. *Synthesis* **2010**, 16, 2804.
 Voisin-Chiret, A.S. et al. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8000.
 De Giorgi, M. et al. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6145.
 Perato, S. et al. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1910.
 Voisin-Chiret, A.S. et al. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4381.



Inhibiteurs de la protéine Mcl-1 BH3-mimétiques

Foldamères oligopyridiniques mimant
la distribution des chaînes latérales
d'une hélice alpha.



Pyridoclax





Conclusion

◎ La conception de modulateurs des IPPs en *Drug Design*

- Complémentarité des outils de la chimie médicinale
- Complémentarité d'équipes multidisciplinaires
 - constitution d'un **consortium**,
 - avec une **expertise** spécifique, sollicitée aujourd'hui dans le cadre de plusieurs programmes de recherche



Caractérisation
des IPPs

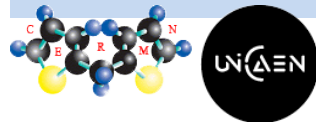
Evaluation
biologique *in vitro*

Evaluation
préclinique

Remerciements

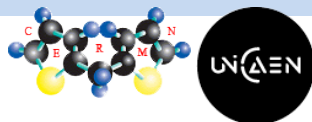
Chimie

S Rault
M De Giorgi
G Burzicki
M De Pascale
C Denis
M Jouanne
C Kieffer
K Antraygues
F Siegert
A Wang
D Hédou
AS Voisin-Chiret



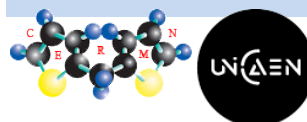
Modélisation moléculaire

R Bureau
J Sopková
J Fogha
C Denis
B Marheka
M Giret
M Benabderrahmane



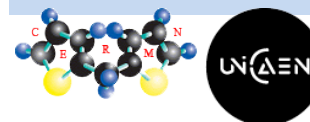
Criblage

A Malzert-Fréon
AC Groo
M Since
S Corvaisier
M Giret
M Jouanne



Chimiothèque

P Suzanne
C Lebon



RMN

R Legay

H Oulyadi Rouen
M Sebban Rouen
A Bourafai Rouen



Evaluation SPR

L Ligat
F Lopez



Evaluation BRET

F Gautier
P Juin



Production protéine/XIAP

JC Giard

Evaluation biologique HSP110

C Garrido
G.J. Gozzi
D Gonzalez
C Boudesco
A M M Dias



Production protéine/Mcl-1

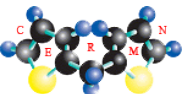
L Carlier



Evaluation biologique Mcl-1, SMAC

L Poulain
S Hedir
LB Weiswald
H Paysant
E Brotin
C Denoyelle





Remerciements



UNION EUROPEENNE
Fonds Européen de
développement Régional

