

Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales

SUJET DE THESE

Titre de la thèse : Développement de nouveaux antalgiques basés sur l'inhibition d'Interactions Protéine-Protéine

Directeur de thèse : Pr. Claude Taillefumier

Unité de rattachement : Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF)

Equipe : Organic and Medicinal Chemistry (COM)

Etablissement de rattachement : Université Clermont-Auvergne (UCA)

Courriel : claudetaillefumier@uca.fr

Co-encadrant éventuel : Dr. Olivier Roy et Pr. Sylvie Ducki

Unité de rattachement : ICCF

Etablissement de rattachement : UCA

Résumé :

La conception de molécules ciblant des Interactions Protéine-Protéine (PPI) est un domaine en plein essor en chimie thérapeutique. Ce projet utilisera ce type d'approche pour concevoir de nouveaux agents antalgiques. Il s'appuiera sur l'expertise des groupes « Peptoid »^{1,2} et « CESMA »³ de l'équipe COM (ICCF).

L'objectif est de concevoir de nouveaux inhibiteurs spécifiques d'interactions protéine-protéine. Une approche de type peptidomimétique sera mise en œuvre, avec notamment l'utilisation de peptoïdes (oligomères de glycines *N*-substitués), ces derniers présentent notamment l'avantage d'être stables en milieu biologique. Les travaux récents visant à développer les propriétés de repliement de cette famille, notamment ceux du groupe « peptoid », seront mis à profit pour contrôler la conformation des oligomères synthétisés.

L'une des interactions ciblée dans le projet est celle impliquant la protéine à domaines PDZ, PSD-95, et le récepteur de la sérotonine 5-HT_{2A}. Des travaux récents ont en effet montré que l'inhibition de cette interaction par un nonapeptide correspondant à la région C-terminale de 5-HT_{2A} s'accompagnait d'un effet analgésique chez les souris souffrant de douleurs neuropathiques.

La capacité d'interactions des molécules avec la protéine sera évaluée par RMN (HSQC 1H/15N). Les propriétés antalgiques seront évaluées *in vivo* en collaboration avec l'équipe du Pr. Courteix de l'Institut NeuroDol.

¹ C. Caumes, O. Roy, S. Faure, C. Taillefumier *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9553-9556.

² G. Angelici, N. Bhattacharjee, O. Roy, S. Faure, C. Didierjean, L. Jouffret, F. Jolibois, L. Perrin, C. Taillefumier *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4573-4576.

³ A. Vogrig, L. Dorr, N. Bouzidi, B. Boucherle, A.-S. Wattiez, E. Cassier, G. Vallon, I. Ripoché, I. Abrunhosa-Thomas, P. Marin, L. Nauton, V. Thery, C. Courteix, L.-Y., Lian, S. Ducki *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2209-2216.