



DÉVELOPPEMENT DE COMPOSÉS ANTI-INFECTIEUX

CONTRE L'ADHÉSION DE MICRO-ORGANISMES PATHOGÈNES



Annabelle Varrot

Le groupe « Glycobiologie Moléculaire » du Dr Anne Imberty au CERMAV-CNRS Grenoble travaille sur les interactions entre des agents pathogènes et les voies respiratoires des patients avec un objectif : mettre au point des molécules anti-adhésives.

Pseudomonas aeruginosa, *Burkholderia cepacia* ou encore *Aspergillus fumigatus* sont redoutables pour les patients atteints de mucoviscidose. Ces bactéries et ce champignon se nichent dans les voies respiratoires et entraînent des infections aiguës et/ou chroniques. Et les traitements antibiotiques ou antifongiques ne sont pas toujours efficaces.

À ce titre, l'équipe de recherche CNRS d'Anne Imberty à Grenoble essaye de développer de nouvelles approches thérapeutiques en étudiant les mécanismes d'adhésion entre ces pathogènes¹ et les cellules des voies respiratoires. « Des protéines présentes à la surface des pathogènes et appelées lectines se lient à des sucres présents sur les cellules de l'hôte, explique Annabelle Varrot, porteur du projet au sein du laboratoire. Notre objectif est d'identifier ces protéines et leur ligand² afin de développer des composés antiadhésifs, c'est-à-dire des molécules ressemblant aux sucres reconnus et capables de les concurrencer pour empêcher la bactérie d'adhérer aux voies respiratoires. Depuis 10 ans, l'association Vaincre la Mucoviscidose soutient ce projet grâce au financement d'une bourse de thèse entre 2003 et 2006 et d'une autre depuis novembre 2011 ainsi que des frais de fonctionnement réguliers à hauteur de 9 à 12 000 euros par an.

Structure cristallographique de la lectine PA-IL de *Pseudomonas aeruginosa* en complexe avec un composé anti-adhésion



« À ce jour, nous avons caractérisé deux lectines chez *Pseudomonas aeruginosa* pour lesquelles près de 250 ligands ont été testés, sans compter une cinquantaine de nouveaux composés prochainement. Pour cela, nous travaillons avec des chimistes qui synthétisent ces antiadhésifs en s'inspirant de la structure 3D des protéines en complexe avec des sucres, obtenue avec une technique appelée cristallographie », explique la chercheuse. Un brevet a été déposé en 2011 avec le chimiste Sébastien Vidal à Lyon, pour protéger la synthèse d'une classe de composés prometteuse. Le groupe a fait une demande en partenariat

avec l'industrie pharmaceutique pour lancer des tests de toxicité chez la souris.

L'équipe a par ailleurs identifié plusieurs lectines chez *Burkholderia cepacia* et *Aspergillus fumigatus* et leur caractérisation est en cours. Ces protéines présentent parfois des similitudes structurales et fonctionnelles. « Trouver un anti-adhésif qui permettrait de cibler plusieurs espèces à la fois serait idéal », déclare-t-elle.

1. Pathogène : agent qui entraîne une maladie
2. Ligand : molécule capable de se fixer de façon spécifique à un récepteur