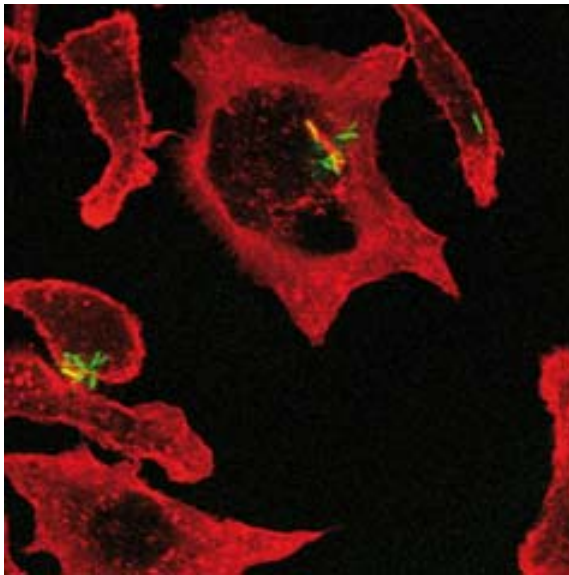


Les bactéries sources de médicaments

Certaines bactéries produisent des molécules qui bloquent le système immunitaire de l'hôte. Celles-ci peuvent être source de nouveaux médicaments, tels que des molécules immunosuppressives. Ces études sont le fruit d'une collaboration entre recherche sur les mycobactéries responsables de la tuberculose et recherche en chimie des glycolipides.



Macrophage (en rouge) infecté par des mycobactéries (en vert) ; échelle = 8 µm.

Les mycobactéries responsables de la tuberculose ont la propriété de rester silencieuses pendant des années chez l'homme, en déjouant la surveillance du système immunitaire. Le laboratoire Immunologie et Embryologie Moléculaires (IEM – UMR6218 CNRS/Université d'Orléans) s'intéresse depuis 2002 aux molécules produites par les mycobactéries susceptibles de moduler les réponses de l'hôte. Partant de molécules complexes, le laboratoire a identifié en 2006 des glycolipides de faible poids moléculaire aux propriétés anti-inflammatoires très intéressantes. La collaboration avec une équipe de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA – UMR6005 CNRS/Université d'Orléans), spécialiste de la synthèse des glycolipides, a permis de préparer ces molécules ainsi que plusieurs

nouveaux analogues. L'activité anti-inflammatoire de ces molécules a été confirmée, améliorée, et démontrée dans un modèle d'inflammation pulmonaire *in vivo*. Deux brevets ont été déposés et l'étude des mécanismes d'action moléculaires est déjà bien avancée.

La tuberculose : des bactéries qui veillent

L'OMS estime qu'un tiers de l'humanité est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose. L'infection est contrôlée et reste silencieuse chez 90 % des individus. Cependant l'infection n'est pas éradiquée, et la mycobactérie survit, parfois pendant des dizaines d'années, en déjouant la surveillance du système immunitaire. Le laboratoire IEM s'intéresse aux interactions entre la mycobactérie et son hôte à l'échelle moléculaire, et les mécanismes immunitaires qui en résultent. Ces connaissances sont essentielles pour développer un vaccin ou un traitement efficace contre la tuberculose latente.

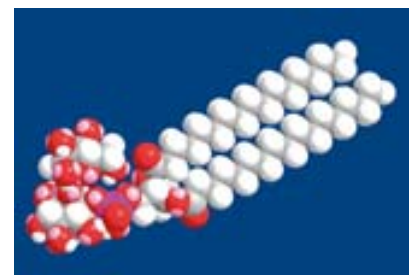
Les lymphocytes T et les macrophages (des cellules sanguines) jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire, notamment en produisant des « hormones » comme l'interféron gamma, l'interleukine (IL-) 12, ou la cytokine TNF (*tumor necrosis factor*) qui sont essentiels au contrôle de l'infection.

Les microbes comme sources de nouveaux médicaments

Les micro-organismes produisent des molécules qui peuvent modifier la réponse immunitaire. L'utilisation de molécules immunomodulatrices d'origine microbienne à des fins thérapeu-

tiques est en plein essor, avec un accent particulier sur les protéines. Les glycolipides (association de sucres et de lipides) produits par les micro-organismes ont aussi un très fort potentiel thérapeutique mais leur développement est limité par leur structure complexe, difficile à synthétiser.

Mycobacterium tuberculosis produit plusieurs glycolipides modulant les réponses immunitaires. Le laboratoire IEM s'est intéressé aux propriétés de molécules glycolipides très complexes de la paroi des mycobactéries, les lipoarabinomannanes (LAM) et leurs précurseurs, les lipomannanes (LM), pour ensuite étudier d'autres molécules, plus petites et plus simples en structure, qui ancrent les LAM et les LM dans la paroi bactérienne. L'isolation de celles-ci a permis de mettre en évidence les propriétés anti-inflammatoires de certaines d'entre elles. Ce travail a fait l'objet d'un brevet en 2006. Les inhibiteurs d'IL-12 et TNF de cette classe sont novateurs. En effet, les médicaments actuellement utilisés pour moduler ces cytokines pro-inflammatoires sont principalement des stéroïdes ou des protéines bloquant le TNF. Les indications



Structure moléculaire d'une molécule immunosuppressive issue de la paroi des mycobactéries

thérapeutiques incluent les maladies inflammatoires chroniques sévères telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis.

De nouvelles molécules

L'étape suivante était de synthétiser certaines de ces molécules et des analogues, afin de vérifier l'activité intrinsèque des molécules naturelles, de préparer des quantités de matériel suffisantes pour approfondir la caractérisation de l'activité biologique et de réaliser une étude de relations structure-activité.

Les savoir-faire requis étaient disponibles à Orléans : L'équipe de Glycomimétiques et Produits Naturels de l'ICOA ayant une forte expérience dans le domaine de la synthèse de phospholipopeptides et de phosphoglycolipides et de leur valorisation ; L'équipe Relations Hôte-Pathogène de l'IEM ayant l'expérience de la caractérisation biologique d'immunomodulateurs et tous les modèles biologiques en place pour réaliser les tests d'activité *in vitro* et *in vivo*. La synthèse des premières molécules et les tests d'efficacité ont pu être mis en place rapidement.

Après avoir réalisé la synthèse de molécules identiques aux produits naturels qui reproduisent leurs propriétés anti-inflammatoires, de nouvelles molécules analogues ont été préparées pour simplifier les synthèses chimiques. Le premier exemple de cette nouvelle famille s'est avéré encore plus actif que les molécules naturelles ou synthétiques testées jusqu'alors.

Après une série d'essais des nouvelles molécules montrant leur inhibition de la production de cytokines et leur absence de toxicité sur des cellules *in vitro*, leur activité *in vivo* a été testée. Pour ce faire, l'expérience de l'IEM dans les modèles de réponses inflammatoires et d'asthme a été mise à profit. Une première indication d'inhibition *in vivo* a été obtenue dans un modèle d'inflammation pulmonaire.

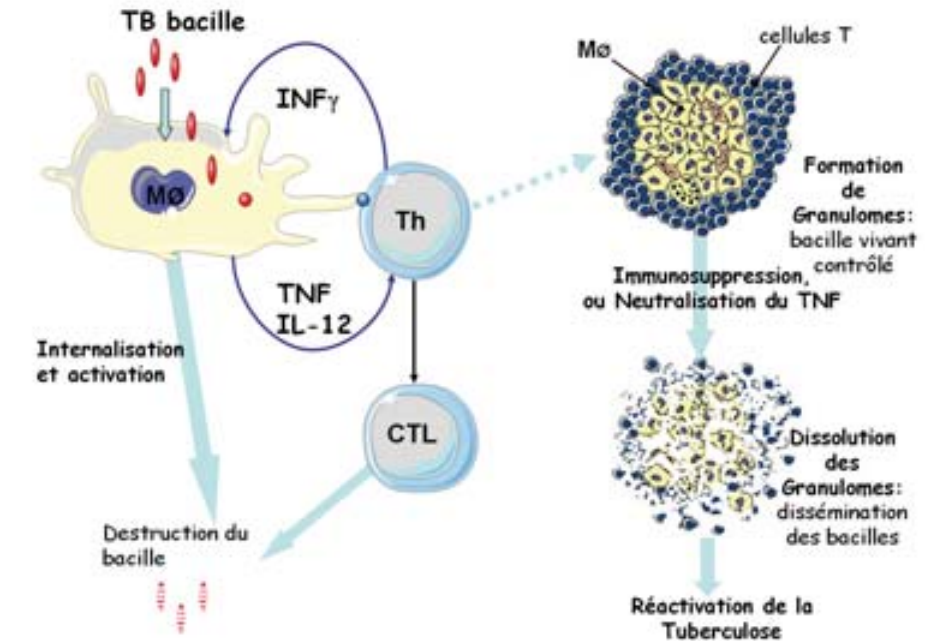


Schéma montrant le rôle essentiel des cytokines telles que le TNF, sécrétée par les macrophages (Mφ) infectés par *Mycobacterium tuberculosis* (TB) dans la formation des granulomes tuberculeux et le contrôle de l'infection.

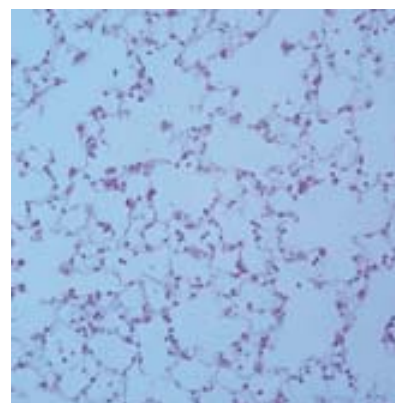
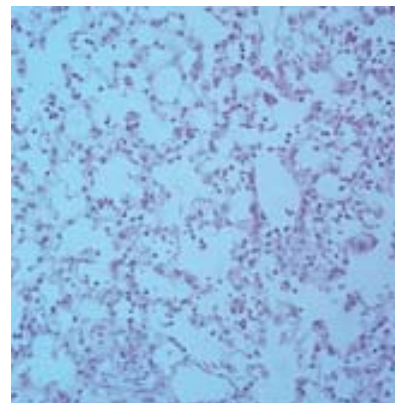
Un partenariat efficace

Ce projet issu de la recherche fondamentale bénéficie de l'expérience du développement de nouveaux médicaments et de la recherche pharmaceutique des deux équipes.

Lorsque l'activité *in vitro* d'un composé synthétique intéressant est confirmée, la synthèse est reprise afin de produire suffisamment de matériel pour la caractérisation moléculaire plus poussée par RMN et pour réaliser des tests dans des modèles inflammatoires *in vivo*. Ce « ping-pong » rapide entre les deux équipes de recherche localisées sur les campus CNRS et Universitaire d'Orléans a permis d'avancer le projet de manière très efficace depuis 2007 et de déposer un deuxième brevet portant sur des produits synthétiques nouveaux en 2008. ■

Contacts:

Valérie QUESNIAUX
quesniaux@cnrs-orleans.fr
Olivier MARTIN
olivier.martin@univ-orleans.fr



Coupes histologiques de poumons montrant l'infiltration des cellules inflammatoires dans les poumons après exposition aux endotoxines (photo du haut), inhibée par le traitement avec la molécule synthétique (photo du bas).