

MYCOSES INVASIVES

Un inhibiteur
dans la poche

Du fait de la résistance croissante des champignons mortels aux traitements actuels, il est urgent de développer de nouveaux médicaments antifongiques. Les récents travaux de Jérôme Govin, à Grenoble, ouvrent une intéressante — et inespérée — brèche dans ce sens. Détails.



Pour cela, ils ont dû tester, sur chacun des deux bromodomaines, 80 000 composés chimiques. Et bingo, ils ont mis le doigt sur plusieurs molécules actives. « Elles ne sont probablement efficaces que sur *C. albicans*, souligne Jérôme Govin. Mais a priori, nous avons validé la stratégie globale – inhiber Bdf1 – pour tous les champignons. Il faudra seulement trouver d'autres inhibiteurs pour ces autres espèces. »

Désormais, les chercheurs tentent de développer des versions améliorées de leurs inhibiteurs. Cela, en modifiant chimiquement certaines régions de ces molécules, pour renforcer leur liaison aux bromodomaines « Le but est d'arriver à un produit encore plus actif. Et plus sélectif aussi, afin qu'il épargne certaines protéines humaines similaires à Bdf1 : les protéines BET humaines, impliquées dans la régulation de l'expression génique », souligne le biologiste.

Ce travail d'optimisation devrait encore durer un an et demi. Ensuite, il faudra tester l'efficacité des molécules obtenues, chez la souris ; et leur innocuité chez l'humain. Si tout se passe bien, des essais cliniques pourraient être lancés dans 5 à 10 ans.

Kheira Bettayeb

Jérôme Govin : unité 1038 Inserm/CEA/Université Grenoble Alpes

F. Miettton et al. *Nature Communications*, 18 mai 2017
doi : 10.1038/ncomms15482

Parmi les infections généralisées, telle la septicémie, celles dues à des champignons tuent près de 2 millions de personnes chaque année dans le monde, dont 4 000 en France. Parmi les responsables : *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, etc. En cause, l'arsenal thérapeutique restreint contre ces champignons : alors qu'on dispose de 20 classes d'antibiotiques pour lutter contre les bactéries, il n'en existe que quatre de molécules antifongiques. Par ailleurs, l'utilisation récurrente de deux d'entre elles, les échinocandines et les azolés, accélère l'émergence de souches de champignons résistantes... D'où l'urgence de développer de nouveaux médicaments antifongiques. C'est ce à quoi s'est attelé un consortium qui regroupe trois établissements de recherche : l'Institut de Biosciences et Biotechnologies de Grenoble, l'Institut Pasteur de Paris et l'université de Californie du Sud (États-Unis).

Concrètement, **Jérôme Govin**, au Laboratoire de biologie à grande échelle de Grenoble, et ses collègues ont mené une série d'expériences génétiques sur *C. albicans*, connu pour être responsable de la plupart des infections fongiques humaines. Ainsi, ils ont découvert une protéine essentielle à la survie de ce champignon : Bdf1. « Cette molécule est un régulateur clé de l'expression des gènes, précise le biologiste. Si on

bloque son action, cela provoque la mort du champignon. »

Puis les chercheurs ont montré que Bdf1 permet la survie de *C. albicans* grâce à deux régions particulières appelées bromodomaines. « Leur configuration dans l'espace forme une sorte de poche, capable de fixer des protéines particulières liées à l'ADN, les histones acétylées », explique Jérôme Govin. L'équipe a ensuite cherché des composés capables de bloquer spécifiquement ces deux régions.

➔ **Modèle en 3D d'un des deux bromodomaines de la protéine Bdf1. Avec, dans la poche formée par ce bromodomaine (zone en rouge), un inhibiteur spécifique (molécule majoritairement noire).**

