

La teixobactine, ou le futur de l'antibiothérapie ?

Claude Monneret

© Alexey Brin – Fotolia.com



L'antibiorésistance, dont *L'Actualité Chimique* s'est fait l'écho à plusieurs reprises, est un phénomène naturel qui est accéléré par le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal. C'est pourquoi de nombreuses infections, comme la pneumonie, la tuberculose et la gonorrhée, sont devenues plus difficiles à traiter face à la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés pour les combattre. Cette résistance compromet les acquis de la médecine moderne car en l'absence d'antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections, les greffes d'organes, la chimiothérapie et certaines interventions chirurgicales telles que la césarienne deviendront beaucoup plus dangereuses. « À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures pourraient à nouveau tuer » déclarait récemment Keiji Fukuda, sous-directeur général de l'OMS pour la sécurité sanitaire.

Une nouvelle technologie très innovante vis-à-vis des bactéries dites viables mais non cultivables

Indépendamment d'autres moyens d'action pour lutter contre ce danger, trouver de nouveaux antibiotiques présentant un mécanisme d'action originale reste donc un défi. Celui-ci a peut-être été levé lorsque, en 2015, une technologie très innovante a permis de cultiver des bactéries « viables mais non cultivables » (VNC).

Tout d'abord, qu'est-ce que ce type de bactéries ? Chaque genre bactérien possède ses particularités, et notamment ses exigences nutritionnelles, pour assurer sa croissance. Certaines bactéries sont plus difficiles à cultiver que d'autres. C'est le cas, par exemple, de la légionelle *Legionella pneumophila* ou encore du bacille de Koch, responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*. Par ailleurs, les bactéries soumises à des stress dus à leur environnement ont développé des stratégies de survie comme la capacité à former des spores ; d'autres passent à un état non cultivable, l'état VNC. Cet état doit être réversible,

à l'image de la sporulation des bacilles à Gram positif tels que *Bacillus* ou *Clostridium*. Si 99 % des bactéries du sol sont dites « non cultivables » – à savoir non cultivables dans les conditions testées jusqu'alors au laboratoire – en revanche, toutes les bactéries s'accommodent, évidemment, de leur environnement naturel.

La flore digestive humaine, le microbiote, serait elle-même un réservoir de bactéries « non cultivables ». Une collaboration internationale au sein du consortium MetaHIT (pilotee par l'INRA et impliquant des équipes du CEA, du CNRS et de l'Université d'Évry) a abouti à la mise au point d'une nouvelle méthode pour l'analyse du génome global, le métagénome du microbiote intestinal [1]. Cette méthode a permis de reconstituer le génome complet de 238 bactéries intestinales, dont 75 % étaient jusqu'alors inconnues. Comme le soulignent les auteurs de cette étude, la plupart des bactéries intestinales, vivant sans oxygène dans un environnement difficile à caractériser et à reproduire, ne sont pas cultivables.

L'état VNC, stratégie de survie des cellules en cas de stress extérieur, implique que cet état soit transitoire et réversible. De nombreuses études sont menées sur le phénomène de ressuscitation car le criblage des micro-organismes du sol reste une source de choix pour produire de nouveaux antibiotiques, sachant que seulement 1 % sont cultivables en laboratoire. Une technologie inventée par des chercheurs de la Northeastern University de Boston (États-Unis) et de Bonn (Allemagne) et développée par le laboratoire NovoBiotic Pharmaceuticals a ouvert des perspectives importantes en réussissant à cultiver la bactérie dans son environnement naturel [2]. Cette méthode consiste à installer dans le sol des alvéoles miniaturisées isolées de ce milieu par une membrane semi-perméable qui laisse passer les nutriments mais pas les bactéries. Une seule bactérie est inoculée par alvéole. Parmi les 50 000 souches de bactéries VNC ainsi testées, NovoBiotic a découvert environ 25 antibiotiques, dont la teixobactine.

La teixobactine, un antibiotique du futur ?

Activité in vitro et in vivo

La teixobactine (*figure 1*), qui figure donc parmi les premiers antibiotiques isolés par ce procédé à partir de la protéobactérie *Eleftheria terrae*, s'est montrée active contre les bactéries à Gram positif résistantes, comme *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) résistant à la méthicilline (SARM) [1]. Elle fait preuve d'une remarquable efficacité sur d'autres bactéries à Gram positif comme *S. epidermidis*, *Enterococcus*, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*, *B. anthracis*, *C. difficile*, *P. acnes*. L'activité sur *S. aureus* a été qualifiée de plus importante que celle de la vancomycine. En revanche, la teixobactine ne s'est pas révélée efficace sur les bactéries à Gram négatif. Côté résistance, même après 27 jours, aucune ne s'est manifestée vis-à-vis de *S. aureus* et de *M. tuberculosis*.

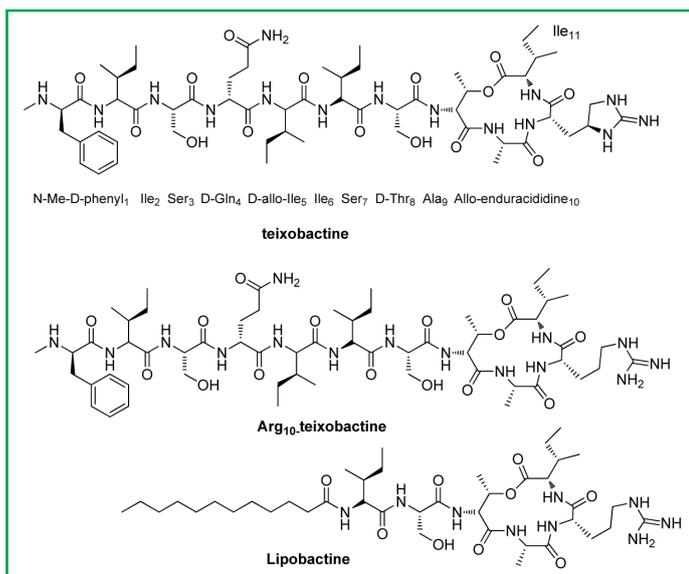


Figure 1 - Structures de la teixobactine et des analogues Arg₁₀ et lipobactine.

Cette absence de résistance est liée au fait que la molécule n'interagit pas avec des protéines, mais seulement avec les lipides de la paroi cellulaire.

In vivo chez la souris, la teixobactine a montré une réelle efficacité dans trois modèles différents d'infections par le SARM, mais aussi vis-à-vis de la tuberculose. Elle est très peu toxique et on observe 100 % de survie chez la souris avec une dose de 0,5 mg/kg, tandis qu'aucune toxicité sur les cellules eucaryotes n'a été décrite jusqu'à 100 µg/mL (dose maximale testée).

Mécanisme d'action

Comme la pénicilline, la teixobactine se fixe à la paroi de la bactérie en bloquant la synthèse du peptidoglycane. Toutefois, alors que la pénicilline se fixe à des enzymes responsables de la formation du peptidoglycane en mimant leur substrat, la teixobactine se fixe à un substrat de ces enzymes, l'intermédiaire lipidique II. Elle induit l'accumulation de l'UDP-MurNAc-pentapeptide. Le mode d'action original de la teixobactine a deux conséquences potentiellement très importantes pour le développement d'un antibiotique : d'une part, les mécanismes développés par les bactéries pathogènes pour résister à la pénicilline et aux autres antibiotiques utilisés en thérapeutique sont inopérants vis-à-vis de la teixobactine ; d'autre part, la structure sur laquelle se fixe la teixobactine est très conservée dans le monde bactérien et il est donc peu probable que les bactéries puissent facilement la modifier pour acquérir une résistance.

Relation structure-activité

Des chercheurs de l'Université de Californie à Irvine se sont livrés à une étude de relation structure-activité de la teixobactine [3]. Ils ont comparé l'activité d'un analogue de la teixobactine comportant une arginine en position C-terminale en lieu et place de l'acide aminé non protéinogénique, l'allo-enduracididine, une 3-[(4*R*)-2-imino-4-imidazolidinyl]-L-alanine, vis-à-vis de bactéries à Gram positif, *S. epidermidis* et *S. salivarius*, *Enterococcus faecalis* et *Bacillus subtilis* avec celle de sept homologues, et en ont déduit que :

- l'allo-enduracididine n'est pas essentielle pour une activité

- inhibitrice, et son remplacement par de l'arginine, voire par une lysine, améliore d'une façon générale l'activité inhibitrice ;
- la stéréochimie relative de la macrolactone est essentielle et ce macrocycle lui-même est essentiel puisqu'une seco-Arg-10 teixobactine est inactive ;
- le caractère hydrophobe du résidu N-terminal est important car si l'élimination des résidus 1 à 5 (à gauche sur la figure) conduit à une perte d'activité, leur remplacement par une chaîne de type dodécanoyle (lipobactine, figure 1) restaure cette activité.

Tous ces éléments devraient contribuer à développer de nouveaux analogues possédant des propriétés pharmacologiques supérieures à celles de la teixobactine.

Synthèses totales

On dénombre à ce jour quatre synthèses totales, soit de la teixobactine elle-même [4-5], soit d'analogues comportant à la place de l'acide aminé C-terminal, l'allo-enduracididine, une arginine [6], soit comportant cette même arginine mais présentant simultanément des modifications au sein de la chaîne peptidique (cf. analogue 3, figure 2) [7]. Cette dernière synthèse a permis de préciser que les trois acides aminés de configuration D sont essentiels pour une activité antibactérienne comme le montre la figure 2, l'analogue 3 étant pratiquement dépourvu d'activité.

Pour sa part, l'acide aminé, la L-allo-enduracididine, a fait l'objet de deux synthèses : celle de Giltrap *et coll.* [4], à partir de la Boc-L-Asp-OtBu, et celle de William Craig *et coll.* [8], à partir de l'hydroxyproline (dix étapes et 31 % de rendement global).

CMI (µg·mL ⁻¹) pour les composés 2 et 3			
Micro-organismes	2	3	Teixobactine
<i>S. aureus</i> ATCC 250293	2	128	0,25
<i>E. coli</i> ATCC 25922	64	sans effet	25

Figure 2 - Concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les analogues 2 et 3 (d'après [7]).

Conclusions

Si la teixobactine a été testée avec succès sur des modèles murins, confirmant à la fois son efficacité et l'absence de résistance, chacun s'accorde à dire qu'il ne faudra pas moins de dix ans pour que la molécule franchisse toutes les étapes avant sa mise sur le marché. Sa découverte représente une avancée scientifique majeure sur le plan des dispositifs de culture et l'on est en droit de s'attendre à la découverte d'autres antibiotiques originaux dans les années à venir, les bactéries « viables mais non cultivables » représentant un immense réservoir de bactéries. Ceci, associé à d'autres avancées comme celles utilisant des bactériophages (virus n'affectant que des bactéries) génétiquement modifiés,

les oligobiotiques [9], laisse entrevoir un avenir moins sombre dans le domaine de l'antibiothérapie [10], sous réserve d'une utilisation raisonnée des antibiotiques.

Références

- [1] Li J. *et al.*, An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome, *Nat. Biotechnol.*, **2014**, *32*, p. 834.
- [2] Ling L.L. *et al.*, A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance, *Nature*, **2015**, *517*, p. 455.
- [3] Yang H., Chen K.H., Nowick J.S., Elucidation of the teixobactin pharmacophore, *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*, p. 1823.
- [4] Giltrap A.M. *et al.*, Total synthesis of teixobactin, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, p. 2788.
- [5] Jin K. *et al.*, Total synthesis of teixobactin, *Nat. Commun.*, **2016**, *3*, p. 12394.
- [6] Jad Y.Z. *et al.*, Synthesis and biological evaluation of a teixobactin analogue, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, p. 6182.
- [7] Parmar A. *et al.*, Efficient total syntheses and biological activities of two teixobactin analogues, *Chem. Comm.*, **2016**, *52*, p. 6060.
- [8] Craig W. *et al.*, A highly stereoselective and scalable synthesis of L-allocanduracididine, *Org. Lett.*, **2016**, *17*, p. 4620.
- [9] Bikard D. *et al.*, Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials, *Nat. Biotechnol.*, **2014**, *32*, p. 1146.
- [10] Monneret C., Les antibiotiques, une impasse thérapeutique ?, *L'Act. Chim.*, **2015**, *393-394*, p. 9.



Claude Monneret

est président de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.

Courriel : claudemonneret@curie.fr

Réflexions à propos de la FIV à trois parents

En avril dernier, dans l'article « Nouvelles technologies et risques d'eugénisme ? »⁽¹⁾, nous évoquons la fécondation *in vitro* à trois parents (FIV) comme une dérive dangereuse des manipulations autour de l'embryon humain.

Cette technique, consiste à prélever le noyau de l'ovule de la future mère susceptible de porter des mitochondries défaillantes, de le féconder avec le sperme du père, puis de le transférer dans l'ovule énucléé sain d'une donneuse.

Cela est chose faite, l'hebdomadaire britannique *New Scientist* titrant le 27 septembre dernier : « Première naissance d'un bébé à trois parents » par une équipe new-yorkaise au Mexique, une telle approche étant interdite aux États-Unis. Seule la Grande-Bretagne semble l'avoir légalisée. Rappelons que la FIV à trois parents a été dénoncée au Conseil de l'Europe le 3 octobre 2013 par 34 parlementaires représentants d'États membres car elle serait contraire à deux accords internationaux.

Déjà dans les années 1990, des tests voisins avaient été pratiqués, mais les bébés avaient développé des troubles génétiques, de sorte que la procédure fut interdite. Par ailleurs, une étude espagnole récente parue dans *Nature* [1] a montré que des rongeurs dotés d'ADN nucléaire et

mitochondrial d'origines différentes présentaient progressivement des altérations de leurs fonctions mitochondriales, leur santé déclinait et leur longévité était diminuée. Une autre étude parue dans *Cell Stem Cell* [2] a montré que même une petite fraction de mitochondries importées lors du transfert de noyau pouvait recoloniser l'ovocyte d'accueil et des lignées cellulaires qui en étaient tirées.

Au-delà des risques biologiques que comporte donc une telle fécondation, on ne peut ignorer les problèmes éthiques qu'elle soulève, qui concernent le don d'ovules et le statut des femmes donneuses, mais aussi bien sûr l'enfant à naître. Étant donné que le but recherché est de mettre au monde des personnes exemptes d'une maladie déterminée, et non de guérir une personne malade, on touche là à l'eugénisme dont nous dénonçons, dans cet article, les risques liés aux nouvelles technologies.

**Rose Agnès Jacquesy
et Claude Monneret**

(1) Voir *L'Act. Chim.*, **2016**, *406*, p. 5.

[1] Latorre-Pelicer A. *et al.*, Mitochondrial and DNA nuclear matching shapes metabolism and healthy ageing, *Nature*, **2016**, *535*, p. 581.

[2] Yamada M. *et al.*, Genetic drift can compromise mitochondrial replacement by nuclear transfer in human oocytes, *Cell Stem Cell*, **2016**, *18*, p. 749.

Lancement des adhésions 2017 !

A vos marques, prêts, adhérez !

Découvrir les avantages
sur www.societechimiquedefrance.fr