

# Développement de boosters d'éthionamide comme nouvelle approche dans le traitement de la tuberculose. De l'identification de la cible à la découverte d'un candidat médicament

Dr. Marion FLIPO, MCF

INSERM U761, *Biostructures and Drug Discovery*,  
Faculté de pharmacie 3 rue du Pr Laguesse, 59000 Lille / Université Lille Nord de France /  
Institut Pasteur de Lille / Pôle de Recherche Interdisciplinaire pour le Médicament  
marion.flipo-2@univ-lille2.fr | <http://www.deprezlab.fr> | <http://www.drugdiscoverylille.org>

La tuberculose reste, avec plus de 2 millions de morts par an, une des premières causes de mortalité à l'échelle de la planète. L'antibiothérapie est longue et contraignante, ce qui nuit principalement à l'observance du traitement et provoque l'apparition de souches multirésistantes. Le traitement des patients porteurs de ces souches fait appel à des antibiotiques de seconde intention qui sont plus toxiques. Il est donc essentiel d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour remédier rapidement à cette pandémie.

Après une présentation rapide des composés actuellement en phases cliniques nous nous intéresserons à une nouvelle approche consistant à potentialiser l'activité d'antibiotiques existants et notamment celle de l'éthionamide.

L'éthionamide, antituberculeux de seconde intention, est bioactivé au sein de la mycobactérie sous le contrôle du répresseur transcriptionnel EthR. Par une approche associant la radiocristallographie, la microbiologie, et la chimie médicinale, des molécules « drug-like » capables d'inhiber ce répresseur ont été identifiées et optimisées avec succès. Ces molécules augmentent la capacité de la mycobactérie à bioactiver l'éthionamide et à renforcer son efficacité.<sup>[1]</sup>

Nous détaillerons les phases suivies tout au long de ce projet :

1. La découverte de chémotypes au travers de deux méthodes complémentaires :
  - Une identification rationnelle et orientée appuyée par la connaissance de la structure cristallographique de la protéine EthR<sup>[2,3]</sup>
  - Une identification non orientée par criblage d'une chimiothèque généraliste.<sup>[4]</sup>
2. L'optimisation des propriétés pharmacodynamiques in vitro par le développement d'un test de criblage primaire sur la protéine et d'un test de criblage secondaire sur le bacille.
3. La caractérisation pharmacocinétique des chefs de file.
4. Le choix d'un candidat pour la preuve de concept in vivo chez la souris infectée.

## Références

1. Willand, N. et al., *Nature Med.* **2009**, *15*, 537.
2. Flipo, M.. et al., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2994.
3. Flipo, M.. et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 68.
4. Flipo, M.. et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6391.