

Recherche de ligands de récepteurs nucléaires de nématode parasites, impliqués dans la résistance aux anti-infectieux.

Encadrement

William Bourguet (DR INSERM)

Albane le Maire (CRCN CNRS)

<http://www.cbs.cnrs.fr/index.php/fr/accueil-equipea5>

Contexte et description du projet

La résistance aux anti-infectieux chez les nématodes parasites compromet dangereusement le succès des traitements de certaines maladies parasitaires. Les nématodes parasites infectent près de trois milliards de personnes dans le monde et sont responsables de plusieurs maladies tropicales négligées considérées prioritaires par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le traitement de référence de ces maladies est l'ivermectine (IVM). Cet antiparasitaire à large spectre développé d'abord chez les animaux, a été administré en masse à des millions de patients¹. Cependant, la résistance à l'IVM et aux autres biocides compromet la lutte contre les nématodes parasites, et la situation est aggravée par l'absence de développement de nouveaux principes actifs. Ainsi, il est impératif d'améliorer l'efficacité des médicaments existants, en recherchant de nouvelles cibles. Entre autres mécanismes, des récepteurs nucléaires d'hormones très conservés chez les nématodes interviennent dans la résistance aux biocides en régulant l'expression de gènes du système de détoxification des médicaments. Ainsi, nos collaborateurs (Equipe de Anne Lespine, INTHERES, Toulouse) ont montré que NHR-8 qui régule l'homéostasie des lipides, conditionne aussi la tolérance et le développement de la résistance à l'IVM². Le rôle stratégique de ce récepteur en fait une cible pertinente pour lutter contre les pathogènes. Pourtant, il existe très peu d'information sur la structure et la fonction biologique de NHR-8, dit orphelin car aucun ligand endogène, garant de sa fonction, n'a été encore identifié.

Objectif du projet

Résoudre la structure cristallographique du domaine de liaison aux ligands de ce récepteur, afin (1) de décrire le mécanisme d'action et de régulation de NHR-8; (2) d'orienter la recherche de ligands spécifiques de ce récepteur ; et (3) de servir de base rationnelle pour la conception d'agonistes ou d'antagonistes synthétiques spécifiques de NHR-8, permettant le développement de nouvelles approches anti-infectieuses pour améliorer l'efficacité des médicaments et inverser la résistance.

Collaborations

Equipe de Anne Lespine (INTHERES, INRAE, Toulouse) pour les expériences *in cellulo* et *in vivo*.

Equipe de Muriel Amblard (IBMM - UMR 5247, Montpellier) pour la synthèse chimique de molécules.

Techniques utilisées pendant le stage

Purification de protéines, cristallographie aux rayons X, nanoDSF, ITC, anisotropie de fluorescence, spectrométrie de masse, design de ligands.

Références

1. Campbell WC. Ivermectin: A Reflection on Simplicity (Nobel Lecture). *Annu Rev Anim Biosci.* 2016. <https://doi.org/10.1002/anie.201601492>
2. Ménez C et al. The transcription factor NHR-8: A new target to increase ivermectin efficacy in nematodes. *PLoS Pathog.* 2019. [https://doi: 10.1371/journal.ppat.1007598](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007598)