

« ÉTUDE FONCTIONNELLE ET INTERET THERAPEUTIQUE DES MMPL CHEZ MYCOBACTERIUM ABSCESSUS » PAR CHRISTIAN DUPONT

Discipline : sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : Infection et Inflammation chronique - 2IC

Résumé

Mycobacterium abscessus est une mycobactérie pathogène émergente à croissance rapide capable d'induire des infections pulmonaires sévères, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose. Naturellement résistant à la plupart des antibiotiques disponibles, sa présence peut être une contre-indication à la greffe pulmonaire chez ces patients. De plus, l'efficacité des traitements actuellement préconisés est très fluctuante d'un individu à l'autre et s'accompagne souvent d'effets secondaires indésirables. Il apparaît donc urgent de développer des stratégies thérapeutiques innovantes et/ou d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques dans la lutte contre ce pathogène. Ce projet de thèse, focalisé sur *M. abscessus*, est centré sur l'étude mécanistique et fonctionnelle des transporteurs membranaires de la famille des MmpL (Mycobacterial Membrane Protein Large) en rapport avec leur rôle dans i) l'élaboration de l'enveloppe mycobactérienne, ii) la physiopathologie infectieuse et iii) leur validation en tant que cible

d'intérêt thérapeutique. Ainsi, mes travaux ont permis de mettre à jour le rôle clé de MmpL4a dans le transport des glycopeptidolipides (GPL) chez *Mycobacterium bolletii*, une sous-espèce du complexe *M. abscessus* et de démontrer sa participation dans la formation de biofilms, des cordes mycobactériennes et dans la virulence de *M. bolletii* chez l'embryon de zebrafish. De plus, ces résultats mettent en exergue l'importance de résidus critiques impliqués dans l'établissement de la force proto-motrice, conservés chez toutes les MmpL, et nécessaires à l'activité de ces transporteurs. Enfin, ces études ont abouti à l'identification d'une nouvelle entité chimique très active contre *M. abscessus* à la fois in vitro et in vivo. Ce composé phare est capable de cibler le MmpL3, conduisant à une inhibition du transport des acides mycoliques, connus comme étant des composants essentiels chez les mycobactéries. Ces travaux représentent le premier exemple d'un inhibiteur ciblant spécifiquement le transport d'acides mycoliques chez *M. abscessus*, ouvrant la voie vers des applications thérapeutiques prometteuses.

Abstract

Mycobacterium abscessus is a rapid-growing mycobacterial species and an emerging pathogen, responsible for severe lung infections, particularly in cystic fibrosis patients. Naturally resistant to most currently available antibiotics, its presence can represent a contraindication to subsequent lung transplantation in these patients. That the currently recommended treatments present fluctuating results among patients and are often associated with important side effects, imposes to develop innovative therapeutic strategies and/or to identify new pharmacologically relevant targets in the fight against this pathogen. This project, focusing on *M. abscessus*, is intended to explore mechanistic and functional aspects of members of the MmpL (Mycobacterial Membrane Protein Large) family of membrane proteins with respect to i) their role in elaboration of the mycobacterial envelope, ii) their involvement in the physiopathology of the infection and iii) their validation as potentially attractive therapeutic drug targets. In this context, my studies unraveled the key role of MmpL4a in the transport of glycopeptidolipids (GPL) in *Mycobacterium bolletii*, a sub-species of the *M. abscessus* complex and demonstrated its implication in the formation of biofilms, cording and virulence of *M. bolletii* in infected zebrafish. Moreover, these results put forward the importance of critical residues, conserved in all MmpL members, involved in the establishment of the proton-motive force required for the activity of these transporters. Finally, these studies succeeded in the identification of a new chemical entity exhibiting a potent activity against *M. abscessus* both in vitro and in vivo. This hit compounds targets MmpL3, leading to the inhibition of the transport of mycolic acids, known to represent essential components of the mycobacterial cell wall. These results emphasize the mode of action of the first specific inhibitor of mycolic acid transport in *M. abscessus*, paving the way to promising

therapeutic applications.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

M. Jean-Louis HERRMANN, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, FRANCE - Directeur de these

Mme Emma COLUCCI-GUYON, Chargé de recherche, Institut Pasteur Paris, FRANCE
- Rapporteur

M. Alain BAULARD, Directeur de recherche, Inserm, FRANCE - Rapporteur

M. Laurent KREMER, Directeur de recherche, Inserm, FRANCE - Directeur de these

M. Franck BIET, Directeur de recherche, INRA , FRANCE - Examineur

M. Jean-Louis GAILLARD, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, FRANCE - Examineur

Contact : DREDVAL - Service SFED : theses@uvsq.fr