

Actualités sur les maladies infectieuses : Innovation et résistance aux antimicrobiens

Roy U, Barber P, Tse-Dinh Y-C, Batrakova EV, Mondal D, Nair M. **Role of MRP transporters in regulating antimicrobial drug inefficacy and oxidative stress-induced pathogenesis during HIV-1 and TB infections.** *Front. Microbiol.*, 2015 6:948. doi: 10.3389/fmicb.2015.00948

Les protéines multirésistantes aux médicaments sont les agents de transport membranaire connus pour effectuer la régulation de l'efficacité d'une vaste gamme de médicaments antirétroviraux utilisés pour le traitement antirétroviral hautement actif et d'agents antimicrobiens utilisés pour le traitement du bacille de la tuberculose. Les protéines multirésistantes aux médicaments peuvent aussi régulariser le stress oxydatif cellulaire, lequel peut contribuer aux pathogènes du VIH ou de la tuberculose. Les membres connus de la famille des protéines multirésistantes aux médicaments dans les cellules infectées par le VIH exposées aux médicaments antirétroviraux jouent un rôle dans l'inefficacité des médicaments. Actuellement, neuf membres de la famille des protéines multirésistantes aux médicaments (de MRP1 à MRP9) ont été identifiés (et peuvent jouer un rôle) comme pouvant accélérer les dysfonctionnements cellulaires manifestés dans ces maladies infectieuses chroniques. Nous présentons aussi un aperçu de différentes nouvelles stratégies expérimentales qui sont utilisées pour lutter contre la résistance aux médicaments et la pathogenèse des maladies médiée par ces agents de transport membranaire. Par exemple, après un traitement antirétroviral, le VIH continue de subsister dans les cellules longévives du système nerveux central (SNC) comme infection latente. La plupart des médicaments antirétroviraux ne peuvent atteindre ces sites en doses thérapeutiques, puisqu'ils sont incapables de pénétrer le SNC, ou exclus par des agents transporteurs de sortie dans la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les taux de VIH associés aux déficiences cognitives augmenteront probablement au cours des années suivantes étant donné que les traitements contre le VIH continuent de prolonger la vie des patients. L'élimination des réservoirs du VIH dans le SNC augmentera considérablement la qualité et la durée de vie des personnes séropositives. Des nanoparticules d'ingénierie peuvent permettre de contourner la BHE et d'atteindre ces sites réservoirs de VIH. Des études antérieures ont indiqué que les nanoparticules polymériques remplies des médicaments du traitement antirétroviral hautement actif peuvent traverser la BHE et atteindre le réservoir du SNC à des niveaux thérapeutiques chez les modèles animaux.

Artunduaga Bonilla JJ, Paredes Guerrero DJ, Sánchez Suárez CI, Ortiz López CC, Torres Sáez RG. **In vitro antifungal activity of silver nanoparticles against fluconazole-resistant *Candida* species.** *World J Microbiol Biotechnol.* Novembre 2015;31(11):1801-9. doi: 10.1007/s11274-015-1933-z. Diffusion électronique avant publication 3 septembre 2015

Les progrès actuels réalisés en nanotechnologie, comme les particules d'argent (AgNPs), constituent une solution de rechange prometteuse dans le développement de nouveaux agents antimicrobiens. Dans cette étude, les particules d'argent étaient synthétisées par une méthode écologique, utilisant la cystéine comme agent réducteur. En outre, l'activité antifongique contre les espèces de *Candida* avec résistance à la fluconazole a été évaluée au moyen de la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI50) selon le protocole M27-A3 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et la concentration minimale fongicide (CMF). Cette étude a été menée avec des souches *Candida krusei* et *Candida glabrata*. Par conséquent, la formation de nanoparticules sphériques a été obtenue avec des tailles moyennes de 19 nm et une charge surfacique positive. Les valeurs de CMI50 étaient de 0,1 µg mL⁻¹ AgNP pour les espèces étudiées, et la CMF était de 0,25 et 0,5 µg mL⁻¹ pour *C. glabrata* et *C. krusei*, respectivement. Les particules d'argent synthétisées ont révélé un effet cytotoxique dans 50 % des cellules fibroblastes de souris (CC50) dans une concentration moyenne de 10 µg mL⁻¹ (100 fois plus élevée que pour la CMI50). Les particules d'argent pourraient donc être considérées comme une solution de rechange possible pour le développement de nouveaux agents antifongiques avec une cytotoxicité minimale en fibroblastes et une action létale sur les espèces de *Candida* avec une résistance aux composés antifongiques traditionnels.

Baragaña B¹, Hallyburton I, Lee MC, Norcross NR, Grimaldi R, Otto TD. **A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis**. Nature. 2015 Jun 18;522(7556):315-20. doi: 10.1038/nature14451

DDD107498 est un composé avec un nouveau spectre efficace d'activités antimalariales contre les multiples étapes du cycle de vie du parasite Plasmodium, avec de bonnes propriétés pharmacocinétiques et un profil d'innocuité acceptable. DDD107498 démontre la possibilité de répondre à une variété de besoins cliniques, y compris le traitement en dose unique, le blocage de la transmission et la chimio-protection. DDD107498 a été développé à partir d'un programme de dépistage contre les parasites de la malaria à l'étape sanguine; sa cible moléculaire a été déterminée être le facteur translation-élongation EF-2 (eEF2), qui est responsable de la translocation dépendante de la GTP des ribosomes avec l'ARN messager, et est essentiel à la protéosynthèse. La découverte de l'eEF2 comme étant un médicament antimalarial viable crée de nouvelles possibilités en matière de découverte de médicaments.