

# Proposition de stage de M2

## 2022/2023

**Laboratoire :** Biotechnologie et Signalisation Cellulaire (UMR7242), ESBS, Illkirch

**Groupe :** Micro-organismes et Métaux : biologie, chimie et application

**Encadrant :** Pierre Fechter ([p.fechter@unistra.fr](mailto:p.fechter@unistra.fr))

**Pour candidater :** par email à P. Fechter. Envoyer un CV + relevés de notes des années précédentes

### PROJET

#### Etude de remèdes anti-infectieux issus de pharmacopées anciennes : identification de molécules actives et de mécanismes d'action

**Contexte.** Bien que ces dernières années le développement de nouveaux anti-infectieux soit devenu un enjeu majeur de santé publique, il existe encore peu de pistes pour de nouveaux antibiotiques.

De tout temps, l'homme a su utiliser son environnement pour fabriquer des 'médicaments'. Il existe plus de 35000 plantes aux vertus thérapeutiques identifiées, mais moins de 5000 ont été étudiées, et le nombre d'études concernant des 'médicaments' combinant des ingrédients est encore plus faible. Ce qui en fait un vivier de solutions potentielles très important.

Les recherches sur les plantes médicinales s'orientent petit à petit vers l'analyse de textes historiques médico-botaniques, à la fois pour étudier le développement des pharmacopées et pour identifier des molécules naturelles comme candidats médicaments. Nous nous intéressons en particulier à la médecine médiévale arabe, qui a su mettre à profit les connaissances des civilisations antiques et les a perfectionnées. Un consortium de chercheurs a été mis en place pour aborder ce projet interdisciplinaire, associant des historiens, des pharmacognostes, des chimistes, des immunologistes, des microbiologistes et des spécialistes en biotechnologie, ce qui a permis de développer la méthodologie d'analyse.

**Résultats préliminaires.** Nous avons ainsi identifié plus d'une centaine de remèdes, et des outils numériques ont été développés pour extraire de ces manuscrits les informations nécessaires à leur reproduction, leur évaluation biologique et à leur pertinence pour le traitement de différentes affections bactériennes (cutanés, urinaires ou pulmonaires). Les remèdes sélectionnés possèdent ainsi tous des particularités : certains sont conservés sur une période jusqu'à 2000 ans ; d'autres sont retrouvés utilisés à différents lieux géographiques, pour d'autres également, nous observons les mêmes combinaisons d'ingrédient.

L'étude de deux d'entre eux nous a permis d'identifier des molécules organiques originales, de démontrer que certaines plantes agissent en synergie les unes avec les autres, que ces remèdes permettent de combattre l'infection sur différents fronts (antibactérien, anti-inflammatoire, cicatrisant...). Nous avons également montré que ces médecins antiques utilisaient des métaux (comme le cuivre, l'argent, l'or) pour augmenter l'efficacité de leurs remèdes notamment vis-

à-vis des bactéries gram négatives, et savaient même synthétiser des nanoparticules où se mêlent métaux et molécules organiques.

**Objectifs.** Il s'agit de continuer l'étude d'autres remèdes. Pour cela, nous reproduirons les remèdes sélectionnés le plus fidèlement possible au laboratoire. En collaboration avec Catherine Vonthron-Sénécheau (UMR7200), des extraits de ces remèdes seront obtenus, leur activité antibactérienne (au laboratoire) ou sur le système immunitaire (avec Sylvie Fournel, UMR 7199) évaluée puis les extraits actifs seront fractionnés, afin d'identifier les entités moléculaires responsables de l'activité antibactérienne. Cette méthodologie a déjà permis d'isoler une nouvelle molécule anti-bactérienne, des composés organométalliques qui restent à caractériser, et nous souhaiterions augmenter le pool de molécules-candidates à un développement ultérieur.

Cela demandera par la suite de se pencher sur leur mécanisme d'action, par exemple en identifiant des ligands de ces molécules par chromatographie d'affinité, en comparant leur activité à celles d'antibiotiques connus, ou leur effet sur le protéome, ...

**Perspectives.** Les connaissances antiques sont innombrables, et nous pourrions encore largement nous en inspirer. Est-ce que ces remèdes d'hier pourraient effectivement servir à la conception de médicaments de demain ? Comment faire rentrer ces connaissances historiques dans la médecine de XXI<sup>e</sup> siècle ? C'est l'enjeu de ces recherches. Il s'agira peut-être d'amener l'ensemble des molécules actives d'un remède sur le site infectieux, pour limiter la toxicité / améliorer l'efficacité ; ou de promouvoir l'utilisation des remèdes entiers, ce qui permettra de répondre à d'autres demandes / impératifs.