

par Kaiyao WEI

Institut de Biologie Structurale

Groupe Infection virale et cancer

Développement d'une nouvelle stratégie antifongique ciblant un domaine de lecture épigénétique

Thèse de Doctorat de l'Université de Grenoble

Candida glabrata est une levure pathogène associée à une mortalité élevée chez les patients immunodéprimés. Une croissance importante des souches résistantes aux médicaments antifongiques au cours des derniers dix ans indique un besoin urgent de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ce projet concerne une nouvelle stratégie antifongique potentielle qui cible la protéine Bdf1, membre de la famille BET des facteurs de transcription. Les protéines BET s'associent à la chromatine par le biais de leurs deux bromodomaines (BD1 et BD2), des modules «lecteur» épigénétiques qui reconnaissent les lysines acétylées dans les histones. L'objectif global de ce projet est de valider les bromodomaines (BDs) de Bdf1 en tant que cible antifongique chez *C. glabrata*. Les objectifs spécifiques sont de (i) vérifier la fonction essentielle des BDs de Bdf1 chez *C. glabrata* ; (ii) étudier l'activité de liaison et la structure atomique des deux BDs de Bdf1 ; et (iii) identifier des composés qui inhibent sélectivement les BDs de Bdf1.

J'ai démontré que les deux BDs de Bdf1 sont essentiels pour la croissance de *C. glabrata in vitro*. J'ai déterminé les structures cristallines à haute résolution de BD1 et BD2, qui révèlent que leurs poches de liaison sont différentes de celles des BDs BET humains. J'ai aussi optimisé un essai FRET de type « homogeneous time-resolved » (HTRF) afin d'identifier des inhibiteurs des BDs de Bdf1 et je l'ai utilisé pour cribler une chimiothèque de plus de 100 000 composés. Cela a identifié plusieurs composés qui inhibent les BDs fongiques de façon sélective par rapport aux homologues humains. De plus, quelques-uns de ces composés sont capables d'inhiber la croissance de *C. glabrata in vitro*. En final, j'ai également déterminé la structure cristalline du composé le plus prometteur en complexe avec BD1 de Bdf1 afin de faciliter l'optimisation chimique de cet inhibiteur. Nous espérons que les résultats de ces études vont ouvrir la porte sur le rôle de Bdf1 comme une cible thérapeutique antifongique chez *C. glabrata*.