

Mucoviscidose

Utilisation d'hypothiocyanite et de lactoferrine pour le traitement d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et à *Staphylococcus aureus* antibiorésistant

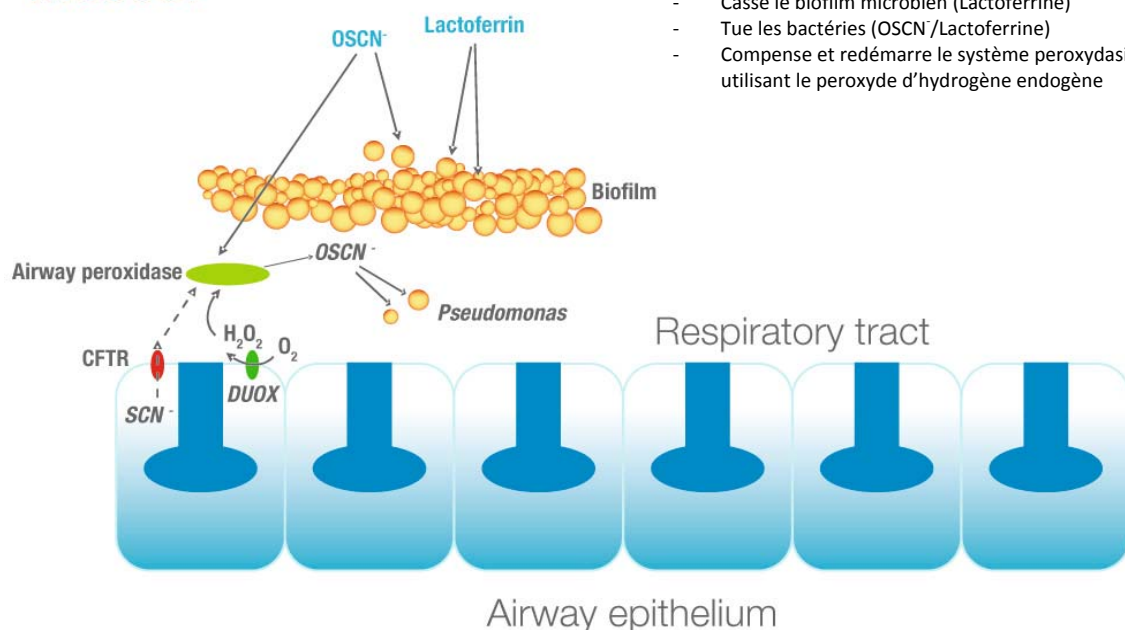
SANDRE-BALLESTER C.¹, FICHANT E.², STORDEUR Ph.², BORDEAU Ph.¹, DELAHAUT, Ph.², PERRAUDIN JP.³

¹ ALAXIA, 3-11 rue de la Perlerie F-69120 Vaulx-En-Velin, ² CER, 8 rue du Point du jour B-69000 Marloie, ³ TARADON Laboratory, 2 avenue Léon Champagne B-1480 Tubize

CONTEXTE:

Le gène CFTR est responsable de la production d'une protéine, canal, permettant le transfert de sels (comme les chlorures, mais aussi rhodanide SCN^- et les autres halogènes) à partir de cellules qui couvrent les surfaces internes et externes du corps, les cellules épithéliales. L'inactivation de la protéine CFTR est susceptible de causer de multiples anomalies dans les voies respiratoires modifiant ainsi l'immunité innée locale (Childers M, 2007). Comme indiqué dans les publications récentes, l'hypothiocyanite ($OSCN^-$) molécule antimicrobienne (Moskwa P, 2007 et Conner GE) et la lactoferrine (Rogan MP, 2004) sont déficientes chez les malades atteints de mucoviscidose.

Meveol[®]



Meveol[®] (OSCN⁻/Lactoferrine) fonctionne selon les mécanismes suivant

- Casse le biofilm microbien (Lactoferrine)
- Tue les bactéries (OSCN⁻/Lactoferrine)
- Compense et redémarre le système peroxydasique (OSCN⁻) utilisant le peroxyde d'hydrogène endogène

RESULTATS:

La molécule $OSCN^-$ est bien connue des scientifiques d'ALAXIA qui ont prouvé au cours du développement du candidat médicament MEVEOL[®], avec des experts reconnus, son efficacité antimicrobienne sur différentes souches y compris les *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* mucoïde.

MEVEOL[®] cible un large spectre de micro-organismes, y compris agglutinés en biofilm, en raison de sa composition associant des composés fonctionnant naturellement ensemble. Les biomolécules hypothiocyanite et lactoferrine sont normalement présentes dans le corps humain, en particulier dans les voies respiratoires et suggèrent donc un faible risque de résistance microbienne.

Les effets de MEVEOL® ont été évalués *in vitro* (figure 1) et *in vivo* (figure 2).

Figure 1 In Vitro

Efficacité vs *Burkholderia cepacia* (Souche ATCC BAA-245 : résistante à la tobramycine et la colistine)
(Résultats de même nature avec *MRSA* et *Pseudomonas aeruginosa mucoïde*, non présentés ici)

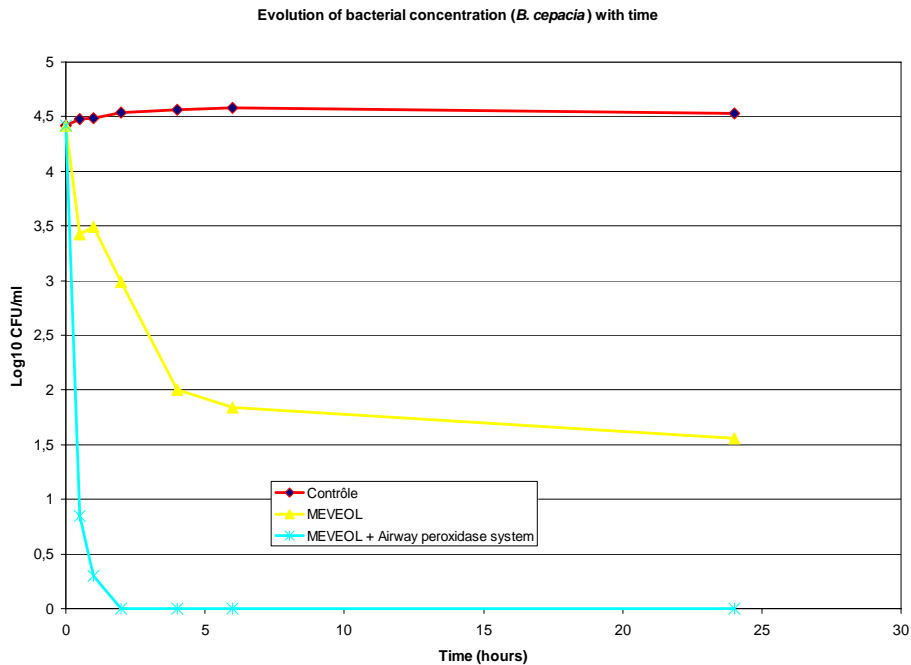
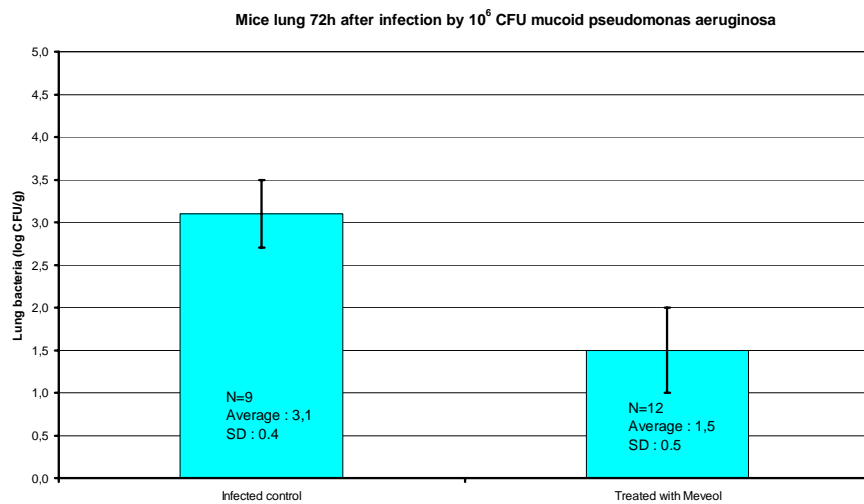


Figure 2 In Vivo



Démonstration de l'efficacité sur souris, préalablement infectées avec une souche de *Pseudomonas aeruginosa mucoïde* isolée de patients atteints de mucoviscidose.

CONCLUSION :

MEVEOL® (voie inhalée) est une avancée majeure pour le traitement des infections pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose grâce à son mécanisme d'action local combiné aux antimicrobiens naturels. Il pourra être inhalé également en combinaison avec les autres traitements.

MEVEOL® Principaux avantages

Due à sa composition associant de l'OSCN⁻ et de la Lactoferrine, le candidat médicament MEVEOL® :

Est efficace sur les bactéries les plus résistantes, incluant les formes mucoïdes ou les protections en biofilm

Est efficace sur MRSA

Est sans risque d'antibiorésistance

Apporte les composés manquants aux patients atteints de mucoviscidose

A peu de risque d'effets secondaires dus aux composés naturellement présent chez les personnes non atteintes

Est facile à inhaler

BIBLIOGRAPHIE ESSENTIELLE

- Childers M, *et al.* **A new model of cystic fibrosis pathology: lack of transport of glutathione and its thiocyanate conjugates.** *Med Hypotheses.* **2007**;68(1):101-12.
⇒ SCN⁻ ne passe pas à travers CFTR
- Moskwa P *et al.* **A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med.* **2007**;175(2):174-83
⇒ OSCN⁻ antimicrobien naturel qui manque chez les patients atteints de mucoviscidose
- Conner GE, *et al.* **The lactoperoxidase system links anion transport to host defense in cystic fibrosis.** *FEBS Lett.* **2007**;581(2):271-8
⇒ Le système lactoperoxydase ne peut pas fonctionner chez les patients atteints de mucoviscidose
- Xu Y, *et al.* **The antioxidant role of thiocyanate in the pathogenesis of cystic fibrosis and other inflammation-related diseases.** *PNAS.* **2009**;106(48):20515-9.
⇒ Le SCN⁻, la Lactoperoxydase et les protéines duox sont d'une importance majeure
- Rogan MP, *et al.* **Loss of microbicidal activity and increased formation of biofilm due to decreased lactoferrin activity in patients with cystic fibrosis.** *J. Infec. Dis.* **2004**; 190:1245-53
⇒ L'activité de la lactoferrine est réduite chez les patients atteints de mucoviscidose

Projet initié et soutenu par l'association à but non lucratif
Mucoviscidose Innovation avec la collaboration de Vaincre la
Mucoviscidose.



www.alaxia-pharma.eu

ALAXIA S.A.S

3-11 rue de la Perlerie – F69120 VAULX-EN-VELIN

Phone : +33 (0) 472 810 926 – Fax : +33 (0) 478 411 779 – Email : contact@bioalaxia.eu

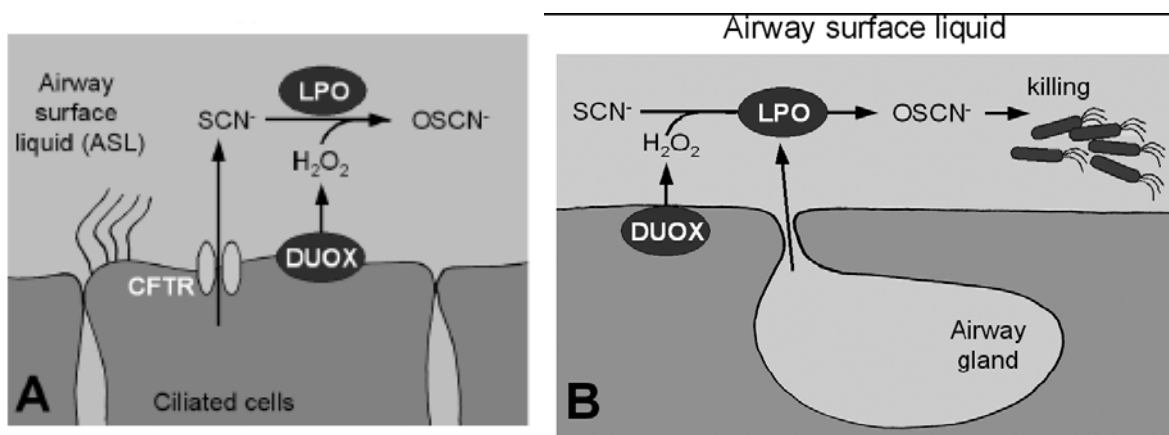
ANNEXE 1 : CFTR, Un canal Halogène

Un modèle pour les mécanismes antimicrobiens basé sur le système Duox/Lactoperoxydase repose sur les observations que les voies aériennes, non inflammées, produisent en permanence du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans le liquide de surface des voies aériennes (ASL) où les lactoperoxydases (LPO) génèrent l'antimicrobien hypothiocyanite ($OSCN^-$) à partir dudit H_2O_2 et de rhodanide (SCN^-).

Ainsi, dans les voies respiratoires, les Duox de l'épithélium de surface produisent de H_2O_2 dans le liquide de surface des voies respiratoires et la lactoperoxydase, sécrétée principalement par les glandes submuqueuses (mais aussi à la surface des cellules à mucus) produit le bactéricide $OSCN^-$. Le transport du SCN^- , passant par le canal CFTR, est bloqué par l'inhibition de la protéine CFTR. La concentration en SCN^- est donc fortement diminuée dans les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose.

Dans le même temps, il a été démontré que le système lactoperoxydase de défense du poumon, pour être efficace, est directement lié à la disponibilité de SCN^- . Des recherches supplémentaires ont démontré également le rôle dévolu à la Duox pour le système lactoperoxydase nécessitant une fonction CFTR « normale » pour un mécanisme de défense immunitaire des voies respiratoires efficace.

Par conséquent, des mécanismes lient les Duox, CFTR, lactoperoxydase pour une défense immunitaire efficace du poumon (Fischer H, 2009).



Fischer H. Mécanisme et fonction des Duox au niveau de l'épithélium pulmonaire. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(10):1-13.

⇒ CFTR, Aussi un canal rhodanide (SCN^-)

Chez les patients atteints de mucoviscidose, n'oublions pas que le SCN^- ne passe pas dans le canal CFTR et que les protéines Duox sont inhibées par les pyocyanines.