



Simone Hargraves¹, Gilbert Greub¹, Nicolas Jacquier¹

Peptides antimicrobiens: une alternative aux antibiotiques?

L'augmentation des infections causées par des bactéries multirésistantes et le nombre limité de nouvelles substances antibiotiques mises sur le marché forcent la recherche à s'orienter vers de possibles alternatives aux antibiotiques. Les peptides antimicrobiens sont des molécules de défense produites par une multitude d'organismes et pourraient représenter une source de substances antibactériennes qui pourraient être utilisées en clinique.

Les antibiotiques sont considérés comme une révolution médicale du XX^e siècle, ayant permis de traiter de manière relativement simple et efficace des infections qui étaient jusqu'alors très souvent mortelles. Malheureusement, l'utilisation exagérée et injustifiée des antibiotiques a permis la sélection de souches bactériennes résistantes. Par la suite, le développement de nouveaux antibiotiques a été presque toujours rapidement suivi du développement de résistances. Cela a mené peu à peu à l'émergence de bactéries multirésistantes. L'augmentation des infections causées par des bactéries multirésistantes ainsi que le peu de nouveaux antibiotiques mis sur le marché récemment mettent en péril notre système de santé. En effet, des études récentes prévoient une augmentation conséquente du nombre de décès dus aux infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques (plus de 10 millions de morts dans le monde en 2050, plus que le nombre de morts causées par le cancer ou les accidents de la route, <https://amr-review.org>).

S'inspirer de la nature pour découvrir de nouvelles stratégies antibactériennes

Il est essentiel que nous trouvions des alternatives aux antibiotiques. Comme souvent, ces alternatives peuvent prendre leur source dans la nature qui nous entoure. En effet, il existe par exemple des pathogènes qui s'attaquent aux bactéries, les phages, dont

l'utilisation en médecine s'étend [1]. De plus, les organismes vivants ont développé de nombreux moyens de combattre les bactéries. Parmi ces armes se trouvent les peptides antimicrobiens. Ces peptides sont des ensembles d'acides aminés relativement courts, produits par des organismes très divers, allant de la bactérie à l'homme. Une base de données qui les recense en dénombre 3130 à fin octobre 2019 (table 1, <http://aps.unmc.edu/AP/>) [2].

Structure et mécanisme d'action des peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens sont en général positivement chargés et amphipathiques. Cela leur permet d'interagir avec la surface chargée négativement des bactéries. Les peptides antimicrobiens sont classés en 3 groupes selon leur structure: i) hélices alpha, ii) feuilletts bêta et iii) flexibles. Ces peptides agissent par divers mécanismes: en formant des pores dans la membrane bactérienne, en solubilisant cette membrane ou en ciblant des mécanismes essentiels à la bactérie, comme la synthèse de la paroi cellulaire ou la synthèse des protéines (figure 1). Plusieurs mécanismes permettant à ces peptides de former des pores dans la membrane bactérienne ont été proposés. Par exemple, les peptides peuvent s'accumuler à la surface de la membrane jusqu'à atteindre une concentration critique permettant aux peptides de pénétrer la membrane pour former des pores qui causent la mort de la bactérie par perméabilisation [3]. Plusieurs peptides antimicrobiens forment des pores dans la membrane font l'objet d'études détaillées, comme la méllittine, qui provient du venin

d'abeille, et LL-37, un peptide produit par le système immunitaire humain. Cependant, un usage systémique de ces peptides est compliqué dans leur forme naturelle, à cause de leur activité hémolytique (lyse des globules rouges).

Limitations et difficultés dans l'utilisation thérapeutique des peptides antimicrobiens

Malgré le grand nombre de peptides antimicrobiens recensés, peu d'entre eux ont fait l'objet d'essais cliniques. En effet, les peptides antimicrobiens, en plus de leur toxicité, ont une courte demi-vie in vivo, car ils sont souvent sensibles aux protéases et sont de plus rapidement évacués par les reins. Il est donc nécessaire de modifier leur structure pour augmenter leur efficacité et abaisser leur toxicité. Ces peptides peuvent par exemple être synthétisés chimiquement à base d'acides

Table 1: Origine des peptides décrits au 31.10.2019 dans la base de données «Antimicrobial Peptides Database».

Règnes du vivant	Nombre de peptides
Bactéries	343
Archées	5
Protistes	8
Champignons	20
Plantes	352
Animaux	2322
Non classifiés	80
Total	3130

¹ Institut de microbiologie, Université de Lausanne et Centre hospitalier universitaire vaudois, (CHUV) Lausanne

aminés dextrogyres à la place des acides aminés lévogyres naturels. Cela empêche leur dégradation par les protéases. D'autres modifications chimiques peuvent être effectuées comme la cyclisation des peptides ou leur attachement à des polymères ou des lipides qui accroissent leur stabilité et évitent leur élimination rapide par l'organisme. Des modifications systématiques de leur séquence permettent d'obtenir des variants du peptide original tout aussi, voire plus efficaces et qui présentent une toxicité beaucoup plus faible.

Usage thérapeutique des peptides antimicrobiens

Très peu de peptides antimicrobiens sont actuellement sur le marché [4]. Il s'agit entre autres de la colistine et de la polymyxine B qui sont utilisées comme agents antibactériens en aérosols ou de manière intraveineuse pour traiter des infections complexes et résistantes à d'autres traitements. De nombreux peptides antimicrobiens sont en phase de développement clinique (table 2, [5]), mais pour une grande majorité dans des applications superficielles, dans des pommades ou des sprays. Une autre approche investiguée consiste à stimuler chimiquement le système immunitaire du patient pour que celui-ci augmente sa production endogène de peptides antimicrobiens ce qui aide à combattre efficacement des infections [6].

L'apparition de résistances contre les peptides antimicrobiens est assez faible

L'utilisation de substances antibactériennes à large échelle entraîne une forte pression sélective sur les microorganismes, ce qui peut mener à l'émergence de souches résistantes [7]. Cependant, pour certains peptides antimicrobiens, aucune résistance n'a pu être détectée [8]. Il est intéressant de noter que les mutations obtenues induisent une résistance spécifique à un faible nombre de peptides antimicrobiens et ne causent pratiquement pas de résistance croisée à des antibiotiques classiques. De plus, les bactéries multirésistantes aux antibiotiques classiques ne sont que très peu résistantes aux peptides antimicrobiens, faisant de ceux-ci une arme prometteuse dans ces situations [9].

Le rôle anticancéreux des peptides antimicrobiens

De nombreux peptides antimicrobiens ont également un effet anticancéreux. En effet, la charge positive des peptides antimicrobiens leur confère une affinité pour les cellules ayant une charge négative à leur surface. C'est le cas non seulement des bactéries, mais aussi de certaines cellules cancéreuses. Suite à l'exposition à la surface de lipides chargés négativement comme les phosphatidylsérines. Cela permet aux peptides antimicrobiens d'induire la lyse des cellules cancé-

Antimicrobielle Peptide: Eine Antibiotika-Alternative?

Der Anstieg an Infektionen, die durch multiresistente Bakterien hervorgerufen werden, und die begrenzte Anzahl an zur Verfügung stehenden neuen antibiotisch wirkenden Substanzen auf dem Markt zwingen die Forschung dazu, sich mit möglichen Antibiotika-Alternativen zu beschäftigen. Antimikrobielle Peptide sind Abwehrmoleküle, die von einer Vielzahl von Organismen produziert werden und eine Quelle für antibakterielle Substanzen darstellen könnten, die möglicherweise auch im klinischen Umfeld eingesetzt werden könnten.

Auch wenn die Stabilität der antimikrobiellen Peptide noch verbessert und ihre Toxizität noch verringert werden muss, stellen sie wegen der geringen Anzahl erworbener Resistenzen eine interessante Alternative zu Antibiotika dar. Für die Zukunft kann man also für die effektive Behandlung von Infektionen, die auf resistente Bakterien zurückzuführen sind, über Kombinationstherapien aus antimikrobiellen Peptiden, Antibiotika und Phagen nachdenken, um so das Auftreten von resistenten Bakterienstämmen so weit wie möglich zu verhindern.

reuses. De plus, ces peptides peuvent avoir un effet immunomodulateur [10].

TAT-RasGAP₃₁₇₋₃₂₆: un peptide pour traiter les infections bactériennes et le cancer?

TAT-RasGAP₃₁₇₋₃₂₆ est un peptide hybride, composé d'une séquence TAT issue du VIH et d'une séquence RasGAP qui provient d'une protéine humaine p120. Ce peptide a un effet anticancéreux bien décrit [11]. Récemment, une activité antibactérienne

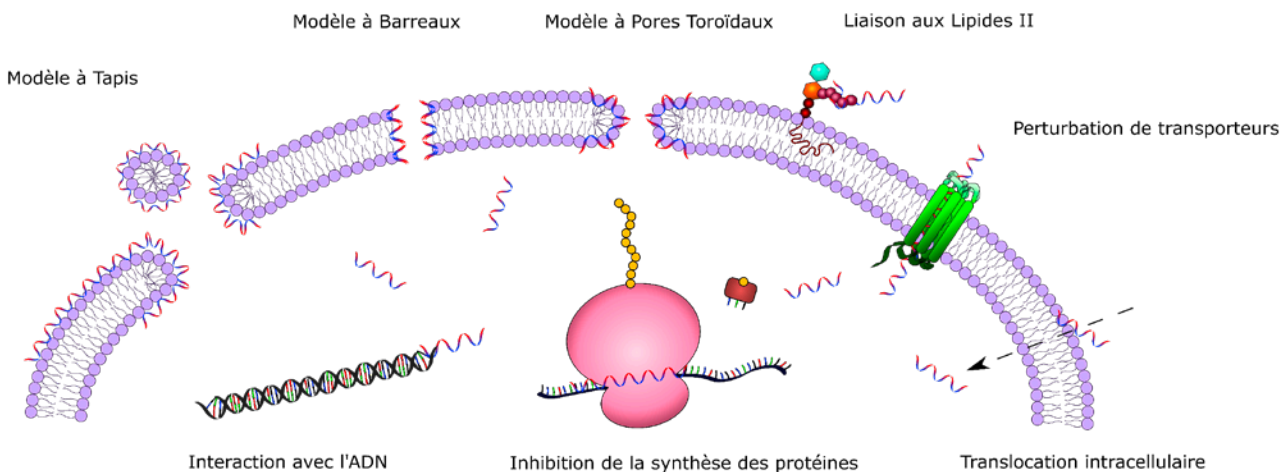


Figure 1: Exemples de modes d'entrée et de mécanismes d'actions de peptides antimicrobiens. Ceux-ci peuvent soit lyser la bactérie en formant des pores dans la membrane, soit entrer dans la bactérie et interagir avec l'ADN ou la synthèse des protéines, ou encore interagir avec des transporteurs ou des composants de la paroi cellulaire. Par souci de simplicité, seule la membrane plasmique est représentée ici. La membrane externe des bactéries Gram négatives n'est pas incluse dans ce schéma.



Table 2: Exemples de peptides en phase de recherche clinique ainsi que leur potentielle application.

Cible	Pathogènes ciblés	Mécanisme d'action	Peptide	Stade
Infections de la peau	Gram + et Gram –	Perméabilité membranaire	DPK-060	Phase II
Ulcère des jambes	Gram + et Gram –	Liaison aux lipides et formation de pores	LL-37	Phase II
Ulcère du pied diabétique	Gram +, Gram – et champignons	Formation de pores	Pexiganan	Phase III
Pneumonie	Gram –	Liaison aux lipides	Murepavadin (POL7080)	Phase III

a été découverte pour ce peptide, de manière totalement fortuite [12]. Cette découverte permet d'investiguer le mode d'action d'un peptide sur des cellules cancéreuses et des bactéries. Cette recherche que nous effectuons à l'Institut de microbiologie en collaboration avec le Prof. Widmann a pour but d'en savoir plus sur les mécanismes d'action et de résistance de ce peptide à la fois sur les cellules cancéreuses et sur les bactéries.

Conclusion

Même s'il reste nécessaire d'améliorer la stabilité et de réduire la toxicité des peptides antimicrobiens, ceux-ci représentent une alternative intéressante aux antibiotiques à cause du faible taux de résistances acquises. A l'avenir, on peut donc envisager des thérapies combinant peptides antimicrobiens, antibiotiques et phages afin d'éviter au maximum l'apparition de souches résistantes pour traiter efficacement les infections dues à des bactéries résistantes.

Correspondance
nicolas.jacquier@chuv.ch

Références

- Shlezinger M, Khalifa L, Houry-Haddad Y, Copenhagen-Glazer S, Resch G, Que YA, et al. Phage Therapy: A New Horizon in the Antibacterial Treatment of Oral Pathogens. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(10):1199–211. Epub 2016/10/25. doi: 10.2174/1568026616666160930145649. PubMed PMID: 27770768.
- Wang G, Li X, Wang Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D1087–93. Epub 2015/11/26. doi: 10.1093/nar/gkv1278. PubMed PMID: 26602694; PubMed Central PMCID: PMC4702905.
- Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules.* 2018;8(1). Epub 2018/01/20. doi: 10.3390/biom8010004. PubMed PMID: 29351202; PubMed Central PMCID: PMC5871973.
- Mishra B, Reiling S, Zarena D, Wang G. Host defense antimicrobial peptides as antibiotics: design and application strategies. *Curr Opin Chem Biol.* 2017;38:87–96. Epub 2017/04/12. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.03.014. PubMed PMID: 28399505; PubMed Central PMCID: PMC5494204.
- Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res.* 2019;11(7):3919–31. Epub 2019/08/10. PubMed PMID: 31396309; PubMed Central PMCID: PMC6684887.
- Yedery RD, Jerse AE. Augmentation of Cationic Antimicrobial Peptide Production with Histone Deacetylase Inhibitors as a Novel Epigenetic Therapy for Bacterial Infections. *Antibiotics (Basel).* 2015;4(1):44–61. Epub 2015/01/01. doi: 10.3390/antibiotics4010044. PubMed PMID: 27025614; PubMed Central PMCID: PMC4790325.
- Andersson DI, Hughes D, Kubicek-Sutherland JZ. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resist Updat.* 2016;26:43–57. Epub 2016/05/18. doi: 10.1016/j.drug.2016.04.002. PubMed PMID: 27180309.
- Spohn R, Daruka L, Lazar V, Martins A, Vidovics F, Grezal G, et al. Integrated evolutionary analysis reveals antimicrobial peptides with limited resistance. *Nat Commun.* 2019;10(1):4538. Epub 2019/10/06. doi: 10.1038/s41467-019-12364-6. PubMed PMID: 31586049.
- Lazar V, Martins A, Spohn R, Daruka L, Grezal G, Fekete G, et al. Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides. *Nat Microbiol.* 2018;3(6):718–31. Epub 2018/05/26. doi: 10.1038/s41564-018-0164-0. PubMed PMID: 29795541; PubMed Central PMCID: PMC6544545.
- Roudi R, Syn NL, Roudbary M. Antimicrobial Peptides as Biologic and Immunotherapeutic Agents against Cancer: A Comprehensive Overview. *Front Immunol.* 2017;8:1320. Epub 2017/10/31. doi: 10.3389/fimmu.2017.01320. PubMed PMID: 29081781; PubMed Central PMCID: PMC5645638.
- Michod D, Yang JY, Chen J, Bonny C, Widmann C. A RasGAP-derived cell permeable peptide potently enhances genotoxin-induced cytotoxicity in tumor cells. *Oncogene.* 2004;23(55):8971–8. Epub 2004/10/07. doi: 10.1038/sj.onc.1207999. PubMed PMID: 15467750.
- Heulot M, Jacquier N, Aebly S, Le Roy D, Roger T, Trofimenko E, et al. The Anticancer Peptide TAT-RasGAP317-326 Exerts Broad Antimicrobial Activity. *Front Microbiol.* 2017;8:994. Epub 2017/06/24. doi: 10.3389/fmicb.2017.00994. PubMed PMID: 28638371; PubMed Central PMCID: PMC5461357.