

Co-évolution antagoniste entre bactériophages thérapeutiques et *E. coli* résistants aux carbapénèmes

Mots clés : adaptation, fitness, virulence, évolution expérimentale, résistance, médecine évolutive

Thématique

Co-évolution antagoniste

Domaine

Processus adaptatifs – évolution de la résistance

Contexte

L'évolution bactérienne vers la résistance aux antibiotiques devient un problème mondial chaque jour plus pressant. Ainsi, près de 5 millions de personnes meurent chaque année dans le monde du fait de l'infection de bactéries associées à une ou plusieurs résistances aux antibiotiques (Murray et al 2022 Lancet) et des prédictions font état de 10 millions de morts par an à l'orée de 2050 (O'Neill 2016 Rev. Antimicrobiol. Resist). Selon l'Organisation mondiale de la santé, une ère "post-antibiotique" – dans laquelle des infections courantes et des blessures mineures pourraient redevenir mortelles – pourrait donc prochainement advenir si rien n'est fait. Une vingtaine d'espèce bactérienne menace ainsi particulièrement la santé publique mondiale, au premier rang duquel les *E. coli* carbapénème-résistants.

Pour faire face à cette menace sanitaire, il est urgent à la fois de trouver de nouvelles thérapies capables de contrôler les génotypes bactériens résistants aux antibiotiques tout en prenant en compte les processus évolutifs dans nos approches thérapeutiques (médecine évolutive) pour ne pas retomber dans les mêmes impasses. Parmi les différentes stratégies alternatives ou complémentaires aux antibiotiques, les traitements faisant intervenir des bactériophages thérapeutiques sont actuellement en pleine phase de renaissance et de recherches fondamentales et appliquées. Dans ce contexte, des médecins & chercheurs (bactériologiste, infectiologue & pharmacien) des Hospices Civiles de Lyon pratiquent depuis plusieurs années des traitements compassionnels avec des bactériophages. En collaboration avec différents laboratoires (dont MIVEGEC), les HCLs ont lancé récemment une étude (« Phag-One ») allant de l'isolement à la production et l'application de bactériophages thérapeutiques. Dans ce cadre, il convient d'étudier, avec l'appui de la biologie évolutive, les conditions nécessaires à la création de stratégies thérapeutiques permettant de limiter l'apparition de bactéries résistantes aux bactériophages utilisés.

Objectifs

Durant la thèse, nous étudierons la co-évolution antagoniste entre bactériophages thérapeutiques et *E. coli* résistants aux carbapénèmes, sous le prisme particulier de la capacité des bactériophages à diminuer la probabilité d'apparition de bactéries résistantes aux bactériophages.

Pour cela, nous chercherons tout d'abord à décrire et comprendre les paramètres principaux de la dynamique adaptative des bactériophages (certains bactériophages s'adaptent-ils plus rapidement? Quelles cinétiques d'accumulation des mutations bénéfiques? Existe-t-il des conditions environnementales influençant la vitesse de la capacité évolutive? Fitness et virulence des bactériophages « spécialistes »

versus « généralistes ») et des bactéries (les mécanismes de résistances varient-ils en fonction des types de bactériophages ? quel effet sélectif associé aux mutations de résistances ?).

De plus, dans la mesure où les génotypes d'*E. coli* résistants aux carbapénèmes présentent une diversité des mécanismes de résistances aux antibiotiques (mutations/plasmides), nous chercherons à comprendre les interactions (synergiques / antagonistes ?) entre plasmides (lorsqu'il y a lieu), prophages et bactériophages thérapeutiques.

Méthodes

- Évolution expérimentale *in vitro* : Adaptation des bactériophages (« entraînement évolutif ») pour la sélection de bactériophages généralistes et spécialistes à un ensemble de génotypes bactériens cibles d'intérêts médicaux (*E. coli* carbapénèmes résistants)
- Évaluation de la gamme d'hôte (*cross-resistance*) et de la capacité des bactériophages (ancestraux & adaptés) à diminuer la probabilité d'apparition de génotypes bactériens résistants
- Caractérisation de l'adaptation phagique et bactérienne de manière génomique (séquençage de génomes complets et analyse de la diversité populationnelle des bactériophages) et phénotypique (mesure de traits d'histoire de vie, e.g fitness, virulence).
- Évaluation de l'interaction entre plasmides (lorsqu'il y a lieu), prophages et bactériophages thérapeutiques en comparant les capacités évolutives des bactériophages en présence/absence des différents facteurs (lignées quasi-isogéniques).

Résultats attendus

Nous nous attendons à obtenir des résultats publiables sur l'ensemble de nos objectifs et expériences prévues (et décrites ci-dessus).

Références biblios

- Betts et al. (2013). Back to the future: evolving bacteriophages to increase their effectiveness against the pathogen *Pseudomonas aeruginosa* PAOI. *Evol Appl* 6, 1054–1063.
- Borin et al. (2021). Coevolutionary phage training leads to greater bacterial suppression and delays the evolution of phage resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118, 1–10.
- Wright et al. (2022). Functional diversity increases the efficacy of phage combinations. *Microbiology* 167, 001110.

Conditions scientifiques matérielles & financières du projet de recherche

Les expériences se feront en laboratoire de niveau BSL2. Le projet de thèse n'est pas financé mais une demande de financement ANR sera déposé à l'automne 2022.

