

Sujet de thèse / Thesis subject

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un des plus grands problèmes auquel doit faire face la médecine du 21^{ème} siècle. Les pathogènes opportunistes de l'Homme *Pseudomonas aeruginosa* (PA) et *Staphylococcus aureus* (SA), classés par l'Organisation Mondiale de la Santé parmi les bactéries les plus critiques en termes de résistance aux antibiotiques, sont responsables seuls ou ensemble, d'infections sévères d'ordre respiratoire, urinaire et cutanée. Ces infections, de type aigue et chronique, sont associées à des mode de vie planctonique et biofilm, respectivement. Diverses stratégies sont explorées par la communauté scientifique pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, ou pour cibler des mécanismes spécifiques impliqués dans la virulence, la formation de biofilm et la tolérance aux antibiotiques. Une stratégie prometteuse est le développement de composés agissant comme adjuvants aux antibiotiques existants pour traiter ou promouvoir le traitement des infections aiguës et chroniques. Nous proposons ici l'identification et la caractérisation de nouvelles molécules pouvant agir comme adjuvants ou cocktails d'adjuvants possédant des activités anti-virulence et/ou anti-biofilm pour lutter contre PA et SA, seuls ou ensemble, qui pourraient fournir la première thérapie pour lutter à la fois contre les formes planctonique et sessile de ces bactéries. Nous avons identifié des molécules et fractions végétales d'espèces médicinales et fongiques ayant des activités anti-PA ou anti-SA. De nouveaux extraits végétaux et fongiques seront criblés, dérèpliqués, et les composés actifs purifiés et caractérisés. Ces molécules seules ou en cocktail seront sélectionnées pour leurs propriétés anti-virulence, anti-biofilm, bactéricides, et leur synergie avec les antibiotiques. Leur mode d'action et cible seront identifiés, et les candidats modifiés chimiquement pour optimiser leur efficacité et réduire leur toxicité. Enfin des validations in vitro (souches cliniques) et ex vivo (organ on chip) confirmeront leur efficacité.

Bacterial resistance to antibiotics is one of the biggest problems facing medicine in the 21st century. The emergence of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* (SA) and *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is a WHO recognized challenge, calling for new strategies to tackle acute and chronic infections. PA and SA that are classified as the most critical superbugs in terms of resistance to antibiotics, are responsible, alone or together, for severe respiratory, urinary and cutaneous infections. These acute and chronic infections are associated with bacterial planktonic and biofilm lifestyles, respectively. Various strategies are being explored by the scientific community to fight against antibiotic resistance, or to target specific mechanisms involved in virulence, biofilm formation and antibiotic tolerance. A promising strategy is the development of compounds acting as adjuvants to existing antibiotics to treat or promote the treatment of acute and chronic infections. We propose herein the development of new adjuvants or cocktails of adjuvants possessing anti-virulence and / or anti-biofilm activities to fight against PA and SA, alone or together, which could provide the first therapy to fight both against the forms planktonic and sessile of these bacteria. We have identified plant- and fungi-derived molecules and fractions acting against PA and/or SA. New compounds will be added after biological screening of available plant and fungi collections, and chemical dereplication followed by metabolite purification and structural characterization. Their anti-virulence, anti-biofilm, and bactericidal properties alone or as cocktail, and synergy with antibiotics will be assayed to select for the best formula against both pathogens. Their mode of action and targets will be deciphered followed by bio-guided chemical modifications to improve efficiency while reducing cytotoxicity. Finally, in vitro (clinical strains) and ex vivo (organ on chip) validations will confirm their efficiency

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le/la candidat(e) devra avoir une bonne formation initiale en microbiologie (Master microbiologie), notamment en termes de réponse aux stress, virulence, microbiologie moléculaire et physiologie bactérienne. Des compétences en microscopie à confocale laser et en biologie cellulaire sont des atouts complémentaires. Le/la candidat(e) pourra être amené(e) à une mobilité de quelques semaines dans l'un des laboratoires de collaborateurs (Bruxelles, Paris, Genève). Le/la candidat(e) devra faire preuve d'autonomie, de rigueur scientifique, de curiosité. La capacité de synthèse et l'investissement personnel seront des paramètres essentiels à ce projet.

The candidate must have a good initial training in microbiology (Master in microbiology), in particular in terms of bacterial response to stress, bacterial virulence, molecular microbiology and bacterial physiology. Skills in confocal laser microscopy and cell biology are additional assets. The candidate may be required to move for a few weeks in one of the collaborator laboratories (Brussels, Paris, Geneva). The candidate will have to demonstrate autonomy, scientific rigor, curiosity. The capacity for synthesis and personal investment will be essential parameters for this project.

Contacts

CHEVALIER Sylvie

sylvie.chevalier@univ-rouen.fr

06 29 98 69 92

LESOUHAITIER Olivier

olivier.lesouhait@univ-rouen.fr

06 25 89 61 48