

Unité de Recherche Communication Bactérienne et Stratégies Anti-infectieuses

Cultiver l'incultivable à la recherche des antibiotiques de demain

Cultivate the uncultivable bacteria for new antibiotics discovery

Unité de recherche / Research Unit

CBSA

Université de CAEN

Sujet de thèse / Thesis subject

La résistance aux antimicrobiens est reconnue comme l'une des plus grandes menaces pesant sur la santé mondiale, avec 1.27 million de morts en 2019, ou la sécurité alimentaire, et donc sur le développement économique mondial. L'histoire a montré que les microorganismes sont une source inépuisable d'antibiotiques : 69 % des agents antibactériens proviennent de produits naturels, parmi lesquels 97 % sont issus de microorganismes. La plateforme de recherche du Pr Waksman a permis l'isolement de plus de quinze antibiotiques à partir de microorganismes cultivables du sol. Malheureusement, ce criblage minutieux a rapidement rencontré un problème récurrent dans le domaine de la découverte d'antibiotiques : l'isolement de composés déjà connus et donc non exploitables contre les bactéries résistantes. En 2010, une méthode novatrice nommée iChip a été décrite, permettant de "domestiquer" des microorganismes non-cultivables. L'isolement et la caractérisation de la teixobactin par cette méthode montre que l'accès à de nouveaux échantillons biologiques permet la découverte de produits chimiques inexplorés. Une étude pilote utilisant l'iChip a été réalisée à l'UR-CBSA et a montré des résultats prometteurs.

Le programme de la thèse proposée est articulé en 5 étapes principales : (i) création d'une collection de microorganismes jusqu'alors incultivables en utilisant l'iChip, (ii) l'évaluation de l'activité antibactérienne de cette collection sur des bactéries résistantes et sensibles aux antibiotiques courants (iii) la purification et la caractérisation moléculaire des composés antibactériens, (iv) l'évaluation de la cytotoxicité *in vitro* et *in host* (v) la vérification de l'efficacité *in host* face à une infection (modèle *Galleria mellonella*).

Au niveau fondamental, ce projet permettra la création de la première collection microbienne Normande issue de l'outil iChip, et au niveau appliqué, l'isolement et la caractérisation de nouvelles molécules à activité antibactérienne.

En Anglais :

The silent pandemic of antimicrobial resistance resulted in 1,27 million deaths in 2019 and is recognized as one of the World biggest economic and security threat. History made clear that microorganisms which produced a long life evolutionary chemical armamentarium are a tremendous source of antimicrobial drugs. Indeed, the majority of the antibiotic drugs are derived from secondary metabolites produced by bacteria and filamentous fungi. Despite intensive world-wide efforts using alternative approaches such as combinatorial chemistry and high throughput screening, no other concept could so far surpass the historically successful strategy to exploit biologically active natural products (e.g. the Waksman Platform) as candidates for anti-infective drugs. A simple method named iChip, allows the cultivation for the first time of bacteria belonging to what is nowadays called "the microbial dark matter". This technic traps the bacteria in a molten agar enabling the domestication of uncultivable bacteria. The iChip reinvigorates the quest for antibiotics. One of the best illustrating result of this technology is the discovery of teixobactin. This discovery illustrates that with access to novel biological samples comes novelty of associated chemicals. A pilot study in the lab using the iChip device showed nurturing results.

The PhD proposal is divided in 5 steps: (i) create a microbial collection using iChip device (ii) evaluate the antimicrobial activity of this microbial collection (iii) purify and characterize antibacterial compounds (iv) evaluate cytotoxicity *in vitro* and *in host* and (v) evaluate antibacterial compounds

efficacy in host (*Galleria mellonella* model).

At the fundamental level, this project will allow the creation of the first Norman microbial collection resulting from the iChip tool, and at the applied level, the isolation and characterization of new molecules with antibacterial activity.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

En Français :

Le candidat devra être diplômé d'un Master 2 de Microbiologie et avoir de solides connaissances en microbiologie et biochimie. Une expérience dans la purification de produits d'origine naturelle serait appréciée. De bonnes capacités d'expression en public et de rédaction sont indispensables. Le candidat devra également montrer un bon esprit d'analyse et d'équipe.

En Anglais :

The candidate must be a graduate of a Master 2 in Microbiology and have solid knowledge in microbiology and biochemistry. Experience in purification of natural products would be appreciated. Good public speaking and writing skills are essential. The candidate must also show a good analytical and team spirit.

Contacts

Cécile MULLER

cecile.muller@unicaen.fr

02 31 56 53 85

Florie DESRIAC

florie.desriac@unicaen.fr

: 02 31 56 53 85