

Construire des vaccins multi-usages: le projet européen MycoSynVac livre ses résultats

Le projet MycoSynVac, financé dans le cadre du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne, avait pour objectif de contribuer à résoudre le problème de la résistance aux antibiotiques dans l'élevage en concevant des vaccins utilisant la biologie de synthèse. Après 5 ans de travail en commun sur un projet multi-facettes, comprenant notamment la conception et l'utilisation de nouveaux outils et méthodes de bio-ingénierie et de modélisation, les 8 partenaires¹ du projet dont INRAE, issus de 7 pays européens se sont réunis virtuellement fin mars 2020 pour clôturer le projet. L'occasion de faire le point sur les réussites du projet, résultats déjà partiellement présentés au grand public sous forme de rencontres et de jeu éducatif².

Initié en 2015, le projet, coordonné par le Centre de Régulation Génomique à Barcelone, s'est appuyé sur de la biotechnologie de pointe pour atteindre trois objectifs majeurs :

- transformer une bactérie (*Mycoplasma pneumoniae*) en un châssis vaccinal, c'est-à-dire un vecteur permettant de produire des antigènes, de les délivrer chez un animal afin d'induire une réponse immunitaire spécifique d'intérêt,
- appliquer ce châssis vaccinal contre des maladies bactériennes affectant les animaux d'élevage,
- contribuer ainsi à la réduction des antibiotiques administrés à ces animaux.

«Les défis mondiaux comme la résistance aux antibiotiques sont tout simplement trop grands pour être relevés sans investir dans de nouvelles idées. Notre travail de réingénierie de cette bactérie du genre *Mycoplasma* est un exemple qui démontre que les techniques de pointe de biologie de synthèse peuvent combattre la sur-utilisation des antibiotiques chez les porcs et les bovins. En plus des animaux d'élevage, notre travail pourrait un jour combattre les affections humaines comme la pneumonie, qui tue une personne sur dix qui sont infectées dans les hôpitaux » - Luis Serrano, leader du projet MycoSynVac et directeur du centre de Régulation Génomique à Barcelone.

Les scientifiques INRAE partenaires du projet ont apporté leurs compétences en ingénierie génomique dérivée des apports de la biologie de synthèse. La bactérie choisie initialement comme châssis, *Mycoplasma pneumoniae*, est particulièrement bien connue grâce à l'application de méthodes à haut débit (approches omics). Cependant, en 2015, les méthodes permettant de modifier son génome étaient insuffisantes pour la conduite du projet. Il a donc

¹ Les partenaires du projet : Centre de régulation génomique (Espagne), MSD Animal Health (Pays-Bas), Université de Wageningen (Pays-Bas), Imperial College London (Royaume-Uni), ATG :biosynthetics (Allemagne), Université de Copenhague (Danemark), Biofaction (Autriche) et INRAE.

² <https://www.inrae.fr/actualites/sauvez-bovins-malades-jeu-strategie-scientifique-gratuit-battle-cattle>

fallu innover en utilisant toute une gamme de techniques génétiques issues de la biologie de synthèse tels le clonage de génomes entiers dans la levure et la technique CRISPR-Cas9 pour réussir à produire les modifications souhaitées. Ces modifications avaient pour objectif d'une part de rendre *M. pneumoniae* non pathogène en la privant de ses gènes de virulence et d'autre part d'implanter dans le génome de cette bactérie les gènes codant pour les antigènes protecteurs identifiés pour construire les vaccins envisagés.



Principaux résultats issus de MycoSynVac :

Chaque partenaire du projet a contribué avec des outils, des méthodes et des approches innovantes au succès global du projet. On peut citer notamment :

- La conception d'un nouvel ensemble d'outils génétiques pour incorporer des interrupteurs marche/arrêt dans les bactéries du genre *Mycoplasma* pour des vaccins meilleurs et plus sûrs, montrant de bons résultats au laboratoire et actuellement en cours d'analyse in vivo.
- Le développement de modèles métaboliques et cinétiques à l'échelle du génome du mycoplasme et la conception d'un logiciel en accès libre (DMPy). Les simulations informatiques ont révélé des goulots d'étranglement importants et ont conduit à des améliorations cruciales permettant la culture du microorganisme dans des fermenteurs industriels, pour la production à grande échelle des vaccins.
- Le développement de nouvelles méthodes issues de la biologie de synthèse et permettant de concevoir des mycoplasmes non pathogènes et d'intégrer des « circuits génétiques » entiers dans l'organisme ; ces méthodes sont potentiellement transférables à d'autres mycoplasmes et à d'autres bactéries difficilement modifiables génétiquement.
- L'identification des protéines de surface de plusieurs souches de mycoplasme (auxquelles réagit le système immunitaire) et utilisation de celles-ci pour les futurs vaccins pilotes.
- Le développement d'une nouvelle ingénierie du génome appelée MydelOrbit qui permet une introduction et une suppression rapides dans n'importe quel génome d'intérêt, qui peut être envisagée pour une utilisation future également en thérapie génétique humaine.
- Une meilleure compréhension des mycoplasmes et le développement de nouvelles technologies et résultats à l'étude pour leur potentiel dans le développement de nouveaux vaccins.
- La présentation du projet au public à travers l'Europe, ainsi que la production d'un court métrage documentaire sur Youtube et le développement d'un jeu éducatif et mobile gratuit appelé «Battle for Cattle», ainsi que la mise à disposition de matériel pédagogique.

Le type d'approche développé ici continue d'être développé par l'équipe INRAE et d'autres partenaires internationaux pour imaginer de nouvelles générations de vaccins, plus sûrs et plus efficace, contre des maladies chez les animaux d'élevage.

Pour en savoir plus : <https://www.mycosynvac.eu/>



Ce projet a reçu des fonds du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union Européenne sous la convention de financement No 634942.

Contacts scientifiques :

Carole LARTIGUE, Alain BLANCHARD
INRAE Nouvelle-Aquitaine Bordeaux

Unité mixte de recherche « Biologie du fruit et pathologie » INRAE-Université de Bordeaux
carole.lartigue-prat@inrae.fr alain.blanchard@inrae.fr

Contact presse :

Service de presse INRAE : 01 42 75 91 86 – presse@inrae.fr

INRAE, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, est un acteur majeur de la recherche et de l'innovation créé le 1er janvier 2020. Institut de recherche finalisé issu de la fusion entre l'Inra et Irstea, INRAE rassemble une communauté de 12 000 personnes, avec 268 unités de recherche, service et expérimentales implantées dans 18 centres sur toute la France. L'institut se positionne parmi les tout premiers organismes de recherche au monde en sciences agricoles et alimentaires, en sciences du végétal et de l'animal, et se classe 11ème mondial en écologie-environnement. Il est le premier organisme de recherche mondial spécialisé sur l'ensemble « agriculture-alimentation-environnement ». INRAE a pour ambition d'être un acteur clé des transitions nécessaires pour répondre aux grands enjeux mondiaux. Face à l'augmentation de la population, au changement climatique, à la raréfaction des ressources et au déclin de la biodiversité, l'institut construit des solutions pour des agricultures multi-performantes, une alimentation de qualité et une gestion durable des ressources et des écosystèmes.

la science pour la vie, l'humain, la terre

Rejoignez-nous sur :



www.inrae/presse