

## ProBioSTIC

Les récents progrès en génomique ont transformé notre perception des communautés biologiques grâce aux techniques de métagénomique, métatranscriptomique et métabolomique. Ces techniques expérimentales haut-débit permettent aujourd'hui une description à l'échelle du génome des micro-organismes qui sont présents dans un même écosystème, permettant de répondre aux questions : qui est là (analyse taxonomique) ? et qui fait quoi (analyse fonctionnelle) ? Les méthodes bioinformatiques ont joué ici un rôle prépondérant en décrivant qualitativement les souches bactériennes qui sont en présence et les fonctions qu'elles portent. Ce nouvel inventaire a notamment identifié la flore intestinale humaine comme un acteur majeur de la santé humaine avec une implication dans de nombreuses pathologies aiguës comme le cancer.

Cependant, si l'analyse globale des microbiotes intestinaux permet d'identifier les souches associées à certaines pathologies ou traitements médicaux, elles ne sont pas suffisantes pour (i) inférer les rôles de ces souches bactériennes en présence, ou (ii) de comprendre les mécanismes sous-jacents aux interactions entre cet écosystème et l'Homme. A l'heure actuelle, les modalités thérapeutiques d'intervention sur le microbiote se limitent à des approches globales sur la quasi voire l'intégralité du microbiote : antibiothérapie, transplantation de microbiote fécal. Or, en partant de la connaissance désormais établie d'une relation très proche entre un individu et son microbiote, il apparaît nécessaire de développer des approches thérapeutiques plus fines permettant de consolider ou rétablir l'équilibre de l'écosystème en conservant ses composantes fonctionnelles.

Pour répondre à cet enjeu, l'informatique est ici essentielle pour modéliser les interactions microbiennes et prédire le comportement de l'écosystème microbien. Le projet ProBioSTIC propose de s'appuyer sur les récents travaux de l'équipe ComBi pour modéliser le réseau métabolique du microbiote.

ProBioSTIC propose de travailler en particulier sur le microbiote de souris ayant subi une greffe de cellules cancéreuses humaines puis un traitement chimio-thérapeutique. Ces modèles murins (dit PDX) s'inscrivent dans le champ de la médecine personnalisée. En fonction des molécules, l'effet des traitements chimio peut être préjudiciable à la flore intestinale et peut compliquer le tableau clinique du patient, notamment via les effets secondaires (CID, déshydratation, perte de poids, etc.). Notre projet propose de travailler à la restauration et/ou la protection de la flore au cours de la thérapie. Pour cela, ProBioSTIC s'appuiera sur la description métabolique des souches en présence (i) avant et (ii) après le traitement. En utilisant les inventaires de modèles existants, ce projet construira un modèle métabolique pour chaque microbiote. Les approches d'ingénierie métabolique seront ensuite déployées sur les deux modèles de microbiotes pré- et post- traitement pour isoler les réactions et gènes essentiels. Cette modélisation sera validée par les approches expérimentales de Biofortis SAS et permettra aussi de proposer *in silico* de nouvelles approches thérapeutiques, comme par exemple identifier les souches à inoculer dans le microbiote pour restaurer la résilience de l'écosystème.