

Les phages comme immunomodulateurs et utilisation prometteuse en tant qu'agents anti-inflammatoires dans un modèle de poisson zèbre à perte de fonction CFTR

Auteurs :

Marco Cafora¹, Alessia Brix¹, Francesca Forti², Nicoletta Loberto¹, Massimo Aureli¹, Federica Briani², Anna Pistocchi^{1*}.

Affiliations :

¹Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale - Università degli Studi di Milano - LITA - via Fratelli Cervi 93 - 20090 Segrate (MI) - Italy

²Dipartimento di Bioscienze - Università degli Studi di Milano - Via Celoria 26 - 20133 Milano - Italie

Quelle était votre question de recherche ?

La phagothérapie utilise des virus appelés bactériophages (phages) qui tuent des bactéries comme *Pseudomonas*. Ce qui se passe lorsque les phages interagissent avec les cellules humaines n'est pas encore clair. Nous nous sommes demandé si la phagothérapie affecte les cellules du système immunitaire.

Pourquoi cette question est-elle importante ?

L'objectif de notre recherche est d'accroître la sécurité et l'efficacité de la phagothérapie dans le traitement des infections bactériennes récurrentes/chroniques. La compréhension de l'interaction entre les phages et les cellules humaines pourrait ouvrir de nouvelles possibilités de manipulation et d'administration des phages à des fins thérapeutiques, notamment dans des maladies telles que la mucoviscidose.

Qu'avez-vous fait ?

Dans ce travail, nous avons utilisé un modèle de Mucoviscidose de poisson zèbre car, bien que dépourvu de poumons, il reproduit certaines des caractéristiques présentées par les patients atteints de Mucoviscidose et peut être facilement manipulé avec de faibles coûts expérimentaux. Ce modèle de poisson zèbre présente un état d'hyper-inflammation tel qu'observé dans les poumons de patients, en l'absence d'infections bactériennes exogènes. Nous avons injecté un cocktail composé de quatre phages différents dans les embryons de poisson zèbre et observé ses effets sur l'activation du système immunitaire. L'activation a été mesurée en analysant l'expression des marqueurs inflammatoires et le recrutement des cellules immunitaires de l'hôte en réponse à l'injection de phages.



Qu'avez-vous découvert ?

Nos résultats démontrent que les phages diminuent l'inflammation chez le poisson zèbre en réduisant le recrutement des cellules immunitaires de l'hôte vers le site de l'inflammation. Nous supposons que l'action immunomodulatrice des phages peut être déclenchée par l'interaction entre les protéines phagiques et les récepteurs d'une voie importante dans les cellules humaines qui est généralement activée après une infection, à savoir la voie des récepteurs Toll-like.

Qu'est-ce que cela signifie et pourquoi faut-il être prudent ?

Cela indique que les phages ne se contentent pas de contrer l'infection bactérienne, mais jouent également un rôle dans la modulation immunitaire de l'hôte. Ils pourraient atténuer les états hautement inflammatoires, tels que ceux présents chez les patients atteints de Mucoviscidose. Une raison de prudence est que d'autres groupes ont signalé que les phages peuvent augmenter l'activité inflammatoire. Il est donc urgent de mieux comprendre leur interaction avec le système immunitaire avant de les introduire comme option thérapeutique dans la Mucoviscidose.

Quelles sont les prochaines étapes ?

Des travaux futurs sont nécessaires pour décrire plus précisément comment les phages interagissent avec le système immunitaire de l'hôte et, en particulier, quels composants des phages sont capables de moduler les cellules immunitaires. Ceci est important pour l'utilisation des phages comme agents thérapeutiques.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298374/>