

VoM3 : virus de microbes, structures et fonctions, de la molécule à l'échelle des communautés

Stéphan Jacquet¹

Kaarle J. Parikka²

¹ INRA, UMR CARRETEL, 75, avenue de Corzent, 74200 Thonon-les-Bains, France

<stephan.jacquet@thonon.inra.fr>

² Laboratory of Physiology (FYSP), Faculty of Medicine and Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 103, 1090 Bruxelles, Belgique

Les virus constituent les entités biologiques les plus abondantes et les plus diversifiées au sein de la biosphère [1] et l'on sait aujourd'hui combien leurs rôles sont multiples. Cela est particulièrement vrai pour les virus qui infectent les organismes unicellulaires. L'institut technologique de la ville de Zurich a accueilli le troisième colloque portant sur les virus des microorganismes (le VoM3 pour *Viruses of Microbes* [14]) du 14 au 18 juillet 2014. Tous les deux ans, cet événement organisé sous l'égide de l'*European Molecular Biology Organisation* (EMBO) attire et réunit plusieurs centaines de chercheurs et étudiants qui viennent montrer l'avancement de leurs travaux dans le domaine de la virologie (étude des virus qui infectent les bactéries (bactériophages, phages), les archées (archéovirus), mais aussi les eucaryotes unicellulaires tels que les champignons, le phytoplancton et autres protistes). De plus, même les virus infectant les virus, dont on connaît aujourd'hui plusieurs représentants appelés « virophages », ont été discutés lors de ce congrès.

Le premier congrès sur les virus des microbes a eu lieu en 2010 à l'Institut Pasteur à Paris (France), le berceau même de l'identification des virus de bactéries, où Félix d'Hérelle a travaillé sur ce qu'il nomma « bactériophages » [2], un nom toujours utilisé aujourd'hui pour désigner ces virus tueurs de bactéries. Le congrès accueillit alors 420 participants, parmi lesquels figuraient les chercheurs les plus réputés du domaine, pour discuter divers aspects concernant l'écologie, la diversité, l'origine et l'évolution, la génomique et la biologie moléculaire, les interactions hôte-parasite et les applications technologiques et médicales des virus de microbes. Pendant ce congrès avait été notamment évoquée la contre-productivité d'une division entre les bactériophages et les virus des eucaryotes. En effet, avec la découverte des virus d'archées (archéovirus) et des liens évolutifs entre les phages et les virus d'eucaryotes (eucaryavirus), la séparation des deux types de virus s'est avérée artificielle. C'est alors qu'est née la Société internationale des virus de microbes (ou « ISVM » [13]), suite à la volonté des participants de réunir les chercheurs qui s'intéressent aux virus de l'ensemble des microorganismes.

Deux ans plus tard, en 2012, le second congrès a eu lieu à Bruxelles (Belgique) et a accueilli 389 participants. VoM2 s'est déroulé autour de thèmes similaires au VoM1, à savoir la génomique, la diversité et l'évolution des virus, les relations structure-fonction, les interactions hôte-virus, la biotechnologie, ainsi que les applications thérapeutiques des virus. Un workshop de tout un après-midi, suivi d'un débat public sur le sujet, fut consacré à ce dernier thème. C'est à cette occasion qu'avait été également présentée la société PHAGE (pour *Phages for Human Applications Group Europe*), un groupe interdisciplinaire réunissant des chercheurs intéressés à faire avancer l'introduction de la thérapie phagique dans les pays occidentaux [3].

Tirés à part : S. Jacquet

Cette année-ci, les organisateurs (soit 17 personnes réparties dans les comités d'organisation et scientifique), au premier rang desquels Jochem Klumpp et Martin Loessner (du *Swiss Federal Institute of Technology-ETH*), ont proposé d'héberger la manifestation au sein de leur institut. Ce sont ainsi 41 nationalités qui ont été représentées lors du colloque qui s'est tenu à Zurich (Suisse) du 14 au 18 juillet dernier, avec 348 participants annoncés, 230 posters affichés et 60 communications orales présentées dans une très belle salle amphithéâtre à l'acoustique parfaite. Parmi les orateurs, 10 % étaient des chercheurs français ou travaillant en France. Bien que le congrès ait été intitulé « *Viruses of Microbes : Structure and function, from molecules to communities* », les thèmes couverts étaient très variés : biologie structurale et fonctionnelle, interactions virus-hôte, métagénomique, écologie, évolution, génétique et mécanismes moléculaires, biotechnologie et applications. Comme lors des deux éditions précédentes, une belle part a été faite aux mécanismes moléculaires et aux diverses applications qui peuvent leur être associées, au premier rang desquelles la thérapie phagique, qui apparaît de plus en plus comme une évidence alternative ou complémentaire à l'utilisation des antibiotiques.

La conférence proposée par Elizabeth Kutter (Evergreen State College, Olympia, Washington, États-Unis) a d'ailleurs insisté sur les avancées dans ce domaine, rappelé les contraintes associées dans les pays occidentaux pour obtenir les autorisations d'essais et tests cliniques sur l'homme mais aussi le rôle que tout un chacun devra jouer à l'avenir pour parler de l'importance et de la réalité de cette médecine de demain qui a pourtant déjà un siècle d'histoire. Une séance, suivie d'une discussion, a été consacrée à la problématique du traitement de l'information liée aux très nombreuses séquences des virus de microbes, comme au congrès précédent à Bruxelles. Le problème de la bioinformatique des virus de microorganismes prend en effet de plus en plus d'ampleur suite aux avancées technologiques qui alimentent sans arrêt les banques de données. Ainsi, le besoin de programmes fiables et de plateformes d'annotations devient crucial.

Si la division artificielle entre les phages et les eucaryavirus avait été discutée lors du premier congrès, la présentation par Didier Raoult (IRD-CNRS, Marseille) sur les « virophages », les virus infectant les virus, a d'avantage démontré le continuum des hôtes que peuvent infecter les virus. La communauté de virologues avait été marquée par la découverte du premier virus géant, le « Mimivirus » [4] qui infecte l'amibe *Acanthamoeba polyphaga*, inaugurant la découverte d'autres virus géants (Mamavirus, Megavirus, Lausannevirus, Marseillevirus, Pandoravirus, etc.). L'étude de ces virus a été accompagnée par la découverte d'entités se servant des virus géants comme hôtes, dont le premier a

été nommé « Sputnik » [5], virus « satellites » du Mimivirus. Si la découverte des virus géants a suscité des discussions et des débats sur la classification et la définition des virus (et même de la vie), les virophages (Sputnik, Mamavirus, OLV) ne font qu'alimenter ces débats et nous invitent à revoir notre perception de la virologie.

L'attention des participants a également été attirée par Jeremy Barr (San Diego State University, Californie) et son exposé portant sur le rôle potentiel des virus de bactéries dans le lait maternel humain. En effet, ces phages, découverts à très faibles concentrations, pourraient constituer une première ligne de défense dans les muqueuses et aider à l'établissement d'une flore intestinale saine chez les nouveau-nés, lorsque transmis horizontalement de la mère à l'enfant.

En parallèle à l'exploration de la virosphère, plusieurs orateurs ont présenté les avancées sur la biologie structurale des virus en se focalisant par exemple sur la structure de la queue. Les travaux effectués à ce sujet en Suisse (ETH à Zurich et au *Laboratory of Biophysics and Structural Biology* à Lausanne) ont notamment été présentés par l'organisateur principal, Jochen Klumpp. Ces travaux, portant sur les protéines impliquées dans les étapes initiales de l'infection d'un pathogène alimentaire, *Listeria*, par des phages, ont révélé les différences notables entre les plaques basales des siphovirus et celles de myovirus. Effectivement, si celle des siphovirus semble relativement simple, celle des myovirus s'avère être une structure parmi les plus complexes connues chez les virus. Les étapes initiales de l'infection du cycle reproductif des phages dont la pénétration de la membrane bactérienne ont également été traitées révélant que les phages des bactéries Gram-négatives ont dû développer des stratégies différentes pour pénétrer la membrane externe, puis la paroi, et enfin la membrane interne afin d'atteindre le cytoplasme cellulaire. Les virus T7, P22, T4 et $\text{Ur-}\lambda$ subissent des changements de conformation de leurs queues lors de l'adsorption. Les structures virales associées aux cellules hôtes ont été illustrées avec des photographies spectaculaires, prises par microscopie cryo-électronique.

D'ailleurs, et pour la première fois, a eu lieu un concours de la plus belle photographie de virus, proposé par Kaarle J. Parikka (Vrije Universiteit Brussel, Belgique). Cette compétition s'est focalisée sur des images obtenues en microscopie électronique à transmission. Parmi les 22 participants venant de 13 pays différents, la majorité était composée de doctorants et de chercheurs post-doctorants. La gagnante, Carina Büttner, post-doctorante au Canada, a gagné le prix de 350 euros avec sa photographie du phage Mu d'*Escherichia coli*, lui remboursant son inscription. L'initiative de ce concours a été prise pour introduire un peu d'art dans le congrès mais aussi en réponse à un fort déclin, récemment constaté, de la qualité des photomicro-

graphies de virus, publiées depuis une décennie. Ce déclin serait attribuable majoritairement au facteur humain : baisse de la compétence des auteurs mais aussi des évaluateurs des photos [6].

Les soutiens financiers ont été nombreux (EMBO, CLC bio, Cobra : Bio, Roche, Gordon and Betty Moore Foundation, Novartis, Elsevier, sample6, Merck Serono, Merck, Virology Journal, Pacific Biosciences, Viruses) et ont notamment permis de restaurer « gratuitement » les congressistes lors des différentes pauses de la journée mais aussi de distribuer divers prix. Le prix du meilleur poster (d'une valeur de 800 euros) a été décerné à Marnix Vlot pour ses travaux portant sur le phage T4 d'*E. coli*, qui inhibe l'activité du système CRISPR-CAS de son hôte. Le système CRISPR-Cas (CRISPR pour « *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* » et Cas pour CRISPR-associated proteins) est un système immunitaire adaptatif des procaryotes qui leur fournit une résistance contre les virus et plasmides. Le phage T4 a cependant trouvé un moyen de contourner cette immunité par la glucosylhydrométhylation de sa cytosine, qui inhibe ainsi l'action défensive de nucléase Cas3 de l'hôte.

Notons que ce colloque a aussi été l'occasion d'annoncer un certain nombre d'ouvrages ou de colloques à venir. Tout d'abord, la revue *Virology*, au travers d'un volume spécial animé par Ian Molineux (University of Texas, Austin), se fera le relais d'articles directement présentés lors du colloque. *Frontiers in Microbiology* proposera pour la fin de l'année 2014 un volume spécial traitant de métagénomique virale. Son titre provisoire est déjà très alléchant : *Virus discovery by metagenomics : the (im)possibilities*. Après le succès de l'ouvrage portant sur les phages (*Bacteriophages* [9, 10]), un appel à contribution a été lancé pour la réalisation d'un second opus. L'année prochaine marquera la communauté s'intéressant aux virus de microbes, car les premiers bactériophages ont été découverts (simultanément par le franco-canadien Félix d'Hérelle et l'anglais Frederick Twort) il y aura exactement un siècle ou presque [7, 8]. À cette occasion, a été annoncé le congrès « 2015, year of the PHAGE » (organisé par Forest Rohwer, Anca Segall et Ry Young de la San Diego State University, [11]) qui aura lieu en janvier à San Diego, en Californie. Un congrès sera également organisé par Elizabeth Kutter à Olympia, Washington (États-Unis), [12]. Il portera sur les phages en général, ainsi que sur la phagothérapie. Suite au succès d'un cours pratique se focalisant sur la manipulation en laboratoire des phages, qui avait été organisé par le « *Bacteriophage Biotechnology Group* (BBiG) » en 2013, un second cours intitulé « *2nd International hands-on Phage Biotechnology course* » aura à nouveau lieu en 2015 au Portugal (à l'Université de Minho à Braga). Enfin, notons le « *Virus Evolution Workshop* » prévu en mars 2015 à Pen State en Pensylvanie.

Le congrès s'est clos avec l'assemblée générale de la Société internationale des virus de microbes (ISVM). Lors de cette assemblée générale, un appel a été lancé pour l'organisation du VoM4 en 2016. Quelques chercheurs ont d'ores et déjà manifesté leur intérêt pour l'organisation de ce congrès, sans toutefois que rien ne soit encore décidé et donc diffusable. Lors de la discussion générale, l'importance du maintien de la diversité des présentations a été soulevée et, les organisateurs du congrès ainsi que par l'ISVM ont invité les chercheurs de divers domaines à continuer à favoriser l'éclectisme des présentations. Personnellement, il nous a clairement semblé que le domaine de l'écologie reste sous-représenté. Le conseil d'administration de l'ISVM a également exprimé son désir et son intention de renforcer d'avantage son rôle et d'augmenter le nombre d'adhérents de la communauté des chercheurs s'intéressant aux virus de microbes, plus particulièrement les étudiants, la force vive de la recherche.

Le congrès n'aurait pas été complet sans un magnifique dîner pris à bord du MS Panta Rehei (un des plus luxueux bateaux de la flotte opérant sur le lac) qui a promené une soirée durant les congressistes sur le majestueux lac de Zurich offrant un paysage idyllique au milieu des montagnes du canton zurichois et sous un soleil estival qui n'appelaient qu'à la baignade... ce dont les riverains venus nombreux sur les bords du lac ne se privaient pas.

Remerciements. Nous remercions Jochem Klumpp pour sa relecture critique de cet article.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Suttle CA. Viruses in the sea. *Nature* 2005 ; 437 : 356-61.
2. d'Hérelle F. *The bacteriophage; its role in immunity*. Baltimore, MD, USA : Williams and Wilkins, 1922.
3. Jacquet S, Desdevises Y. EMBO conference series: viruses of microbes (from exploration to applications in the-omics era). *Virologie* 2012 ; 16 : 330-1.
4. La Scola B, Audic S, Robert C, *et al.* Giant virus in amoebae. *Science* 2003 ; 299 : 2033. doi: 10.1126/science.1081867.
5. La Scola B, Desnues C, Pagnier I, *et al.* The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature* 2008 ; 455 : 100-4. doi: 10.1038/nature07218.
6. Ackermann HW. Sad state of phage electron microscopy. Please shoot the messenger. *Microorganisms* 2014 ; 2 : 1-10. doi: 10.3390/microorganisms2010001.
7. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915 ; 2 : 1241-3.
8. d'Hérelle F. Sur un microbe invisible antagonistic des bacillus dysentériques. *C R Acad Sci Paris* 1917 ; 165 : 373-5.

retour de congrès

9. Clockie MRJ, Kropinski A, (Eds.). Bacteriophages. Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interactions. Hatfield (UK) : Humana Press, 2009.

10. Clockie MRJ, Kropinski A, (Eds.). Bacteriophages—methods and protocols, Volume 2: Molecular and Applied aspects. *Methods in molecular biologie*. Volume 501, ISBN: 978-1-60327-r564-4.

Pour en savoir plus

11. 2015, year of the PHAGE: <http://www.2015phage.org/>.

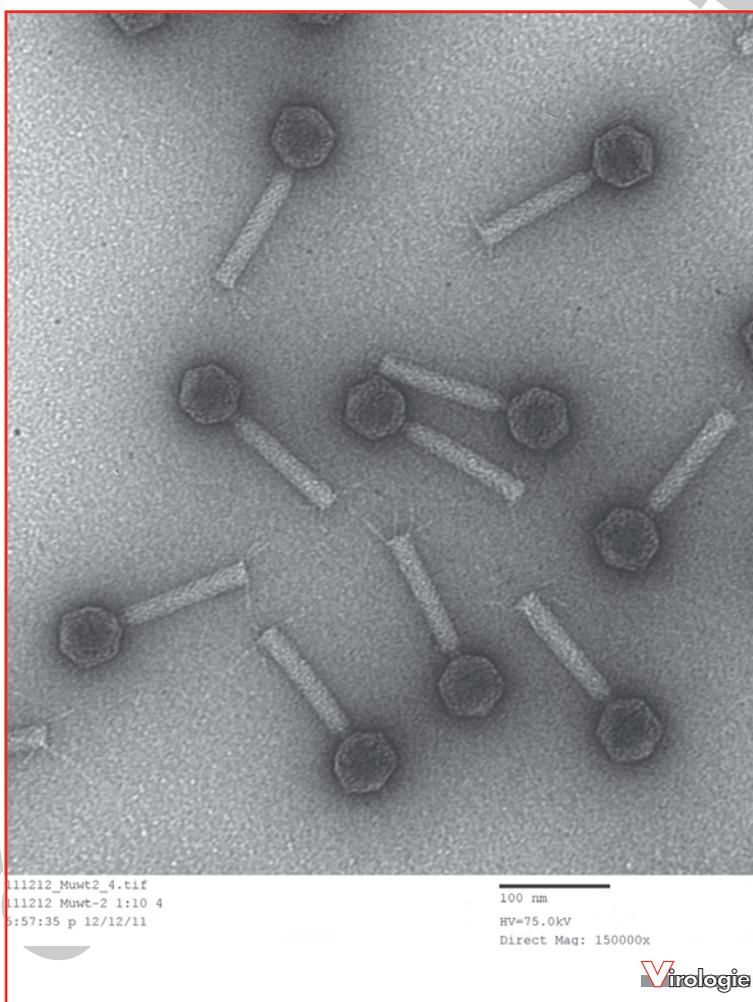
12. Evergreen International Phage Meeting: <http://blogs.evergreen.edu/phage/meetings/2015-evergreen/>.

13. International Society of Viruses of Microbes: <http://www.isvm.org>.

14. VOM3: <http://events.embo.org/14-virus-microbe/>.

Annexe 1

La photographie gagnante du concours pour la plus belle photographie de virus.



Phage Mu d'*E. coli*. Photographié par Carina Büttner Laboratoire de Alan Davidson, Université de Toronto, Canada (avec l'autorisation de publication par l'auteur).