

Exploring lysis and adaptive resistance to vancomycin in (leaky) *Pseudomonas aeruginosa*

A major challenge is to eliminate the Gram-negative bacterium *Pseudomonas aeruginosa* (*PA*) from the lungs of infected cystic fibrosis patients. *PA* is difficult to eradicate owing to many different resistance mechanisms that can develop when it lives in the lung and is exposed to antibiotics. Even the best antibiotics available, the beta-lactams that destroy the bacterial cell wall, become ineffective. Since antibiotics that destroy the cell wall still hold great promise, we will explore the action of vancomycin (VNC), an antibiotic which bypasses two typical resistance pathways for beta-lactams. While VNC is not used in the clinic to treat *PA*, our preliminary studies have revealed that a permeable *PA* mutant in which antibiotics can enter efficiently die and explode (lyse) quickly in the presence of VNC. Building on this observation, our goals are: 1) to investigate how VNC causes lysis in these mutant *PA* cells, 2) to explore if *PA* can sense and repair cell wall damage by VNC, and 3) to test if antibiotics that destroy the cell wall have the same effect and search for new ones that act similarly.

The hope is that with this effort potentially multiple bacteria can be hit with VNC, at least in double therapy with other drug potentiating its effect, because many cystic fibrosis patients suffer from a co-infection with *Staphylococcus aureus* which is efficiently treated with VNC.

Explorer la lyse induite et la résistance adaptative à la vancomycine chez *Pseudomonas aeruginosa* et ses mutants perméables

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, l'infection des poumons par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (PA) aggrave le développement de la maladie. PA est difficile à éradiquer à cause des nombreux mécanismes de résistance qu'il développe quand il est exposé aux antibiotiques. Les meilleurs antibiotiques disponibles, les beta-lactames qui détruisent la paroi bactérienne, deviennent graduellement inefficaces. D'autres molécules qui s'attaquent à la paroi ont un fort potentiel, nous allons donc explorer l'action de la vancomycine (VNC), un antibiotique qui échappe aux mécanismes classiques de résistance aux beta-lactames. Bien que la VNC ne soit pas utilisée en clinique pour traiter PA, nos études préliminaires ont montré qu'elle cause l'explosion (lyse) rapide d'un mutant perméable de PA, dans lequel elle peut entrer efficacement. Sur cette base, nos objectifs sont : 1) étudier comment la VNC provoque la lyse de ce PA mutant, 2) déterminer si PA peut détecter et réparer les dommages à sa paroi induits par la VNC, 3) tester si d'autres antibiotiques qui attaquent la paroi peuvent avoir le même effet et trouver d'autres composés agissant ainsi. L'espoir est qu'il soit possible d'utiliser la VNC contre PA et d'autres bactéries au moyen de thérapies combinées avec d'autres molécules qui augmenteraient son action. En effet, de nombreux patients atteints de mucoviscidose souffrent de co-infection avec le staphylocoque doré qui peut être efficacement traité par la VNC.