

VOS PRIVILÈGES AU SOMMET

1 an • 12 numéros

56 € seulement
au lieu de ~~74,90 €~~



Recevez chaque mois votre magazine en version papier et consultez gratuitement sa version numérique en format PDF sur www.pourlascience.fr

POUR LA
SCIENCE

BULLETIN D'ABONNEMENT

À retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnements • Pour la Science
8, rue Férou • 75278 Paris cedex 06

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science* seul** (12 n°s et leur version numérique)

1 an • **56 €** au lieu de ~~74,90 €~~ Tarif valable en France métropolitaine et d'outre-mer. Participation aux frais de port à ajouter au prix de l'abonnement : Europe 12 € - autres pays 25 €.

☐ **Je préfère m'abonner pour 2 ans en bénéficiant d'une remise exceptionnelle de 29%.**

2 ans • **106 €** au lieu de ~~149,80 €~~ Tarif valable en France métropolitaine et d'outre-mer. Participation aux frais de port à ajouter au prix de l'abonnement : Europe 25 € - autres pays 51 €.

☐ Je souhaite recevoir la newsletter *Pour la Science* à l'adresse e-mail suivante :

_____ @ _____

Mes coordonnées (à remplir) :

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

CP : _____ Ville : _____

Pays : _____ Tél. (facultatif) : _____

Je règle par :

☐ Chèque à l'ordre de *Pour la Science*

☐ Carte bancaire

Numéro de la carte

Date d'expiration

____/____/____

Signature obligatoire



En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Pour la Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. En cas de refus de votre part, merci de cocher cette case ☐.

Les multiples stratégies de *Listeria*

Alice Lebreton, Hélène Bierre et Pascale Cossart

***Listeria*, la « bactérie des frigos », responsable de la listériose, infecte les cellules en détournant leurs fonctions et en déjouant le système immunitaire.**

Fromages au lait cru, saumon fumé, charcuterie sont quelques-uns des produits que la femme enceinte doit éviter de consommer. Et pour cause : s'ils se révèlent contaminés par la bactérie *Listeria monocytogenes*, celle-ci peut déclencher une maladie aux conséquences graves pour le fœtus, la listériose. Après plusieurs épidémies en Amérique du Nord et en Europe, *Listeria* est devenue l'un des contaminants bactériens les plus surveillés des filières agroalimentaires. Cette bactérie se développe dans l'environnement, aussi bien dans le sol et l'eau qu'à la surface des plantes, et contamine facilement les viandes, poissons, charcuteries et produits laitiers non pasteurisés. *Listeria* est souvent dénommée « la bactérie des frigos », car elle est capable de résister et de se développer à basse température, ainsi que dans des milieux salins (saumures) ou acides (aliments fermentés).

Si *Listeria monocytogenes* peut contaminer de nombreux aliments non stérilisés, les infections graves restent rares.

L'ESSENTIEL

✓ Capable de vivre dans le sol, l'eau et à la surface des plantes, la bactérie *Listeria* contamine facilement certains aliments.

✓ Chez les personnes affaiblies et les femmes enceintes, elle peut entraîner des infections graves.

✓ Elle doit sa virulence à une panoplie d'outils qu'elle déploie, tel un « couteau suisse cellulaire », en fonction des situations rencontrées.

✓ Camouflage, piratage, détournement de protéines sont les stratégies que ce microbe met en œuvre.

H. Bierre - Institut Pasteur

L'ingestion en petites quantités de cette bactérie passe le plus souvent inaperçue ; en grandes quantités, elle déclenche parfois des gastro-entérites. Toutefois, *Listeria* est un pathogène opportuniste, capable de traverser la barrière intestinale ; elle est dangereuse pour des personnes dont les défenses immunitaires sont affaiblies par l'âge, la maladie ou certains traitements.

Chez ces patients plus sensibles, la bactérie se propage et prolifère dans l'organisme, causant des septicémies (infections généralisées), des méningites et des encéphalites (infections du cerveau) dont l'issue est fatale dans 30 pour cent des cas, ou laisse des séquelles. Lorsque *Listeria* infecte une femme enceinte, les symptômes sont en général proches de ceux d'une grippe pour la mère ; cependant, la bactérie peut traverser la barrière placentaire et s'attaquer au fœtus, conduisant à la perte de l'enfant, ou à une infection grave chez le nouveau-né. Les recherches ne se concentrent pas sur la mise au point d'un



1. UNE BACTÉRIE *LISTERIA*
(en rouge, un micromètre de longueur) se propulse dans une cellule à l'aide d'une comète (en vert) constituée d'actine et d'autres protéines empruntées à la cellule infectée.

vaccin contre la listériose, car quelques précautions suffisent à protéger les sujets à risques : nettoyer souvent le réfrigérateur, laver les fruits et légumes consommés crus, éviter les fromages au lait cru, salaisons et produits fumés.

La faculté qu'a ce microbe de traverser différentes barrières de l'organisme, comme la paroi du tube digestif, le placenta ou les enveloppes protectrices du cerveau, est liée à son aptitude à pénétrer dans les cellules de l'organisme qu'elle infecte, y survivre et s'y multiplier. Toutes les bactéries pathogènes n'en sont pas capables. Certaines ne traversent même pas les muqueuses. La plupart, enfin, ne pénètrent pas dans les cellules.

Les propriétés de *Listeria* sont dues à une vaste panoplie d'outils moléculaires, acquis au cours de l'évolution, qui lui permettent de détourner à son avantage de nombreuses fonctions cellulaires. Nos recherches s'attachent à élucider les stratégies déployées par *Listeria* pour prendre d'assaut la cellule. Nous espérons ainsi

non seulement comprendre les bases de la pathologie et les contrer, mais aussi améliorer nos connaissances fondamentales sur le fonctionnement des cellules de mammifère. Nous décrivons ici l'étonnant arsenal mis en œuvre par *Listeria monocytogenes* de son entrée dans la cellule à son passage dans une cellule voisine.

Deux clefs pour entrer dans la cellule

L'entrée de la bactérie dans les cellules met en jeu des interactions spécifiques de deux protéines de la surface bactérienne, les internalines InlA et InlB, et leurs récepteurs respectifs à la surface des cellules hôtes : la E-cadhérine et c-Met (voir l'encadré page 44). En l'absence d'infection, ces deux protéines humaines ont des fonctions bien précises. La E-cadhérine crée des jonctions entre cellules recouvrant les muqueuses. La protéine c-Met est le récepteur naturel d'un facteur de croissance, HGF, qui stimule la multiplication des cellules et leur mobilité.

Lorsqu'elles entrent en contact avec la E-cadhérine et c-Met, les internalines InlA et InlB activent et détournent les fonctions cellulaires normales de ces protéines. Leur liaison déclenche dans la cellule des voies de signalisation en cascade qui aboutissent au recrutement, à proximité de la zone de contact entre la bactérie et la cellule, de protéines du cytosquelette – un réseau de filaments qui participent au maintien de l'architecture des cellules (voir l'encadré page 46). L'agencement de ces protéines crée des forces qui déforment la membrane cellulaire à proximité de la bactérie : des forces de propulsion projettent des extensions de membrane autour de la bactérie, tandis que des forces de traction entraînent la bactérie vers l'intérieur de la cellule.

Parmi les différentes protéines du cytosquelette impliquées dans l'entrée, l'actine s'organise en polymères qui s'allongent à une extrémité ou se raccourcissent à l'autre. Des moteurs moléculaires, les myosines, font glisser les câbles, ce qui

LES AUTEURS



Alice LEBRETON est chargée de recherche de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA).

Hélène BIERNE est directrice de recherche du même Institut.

Elles travaillent au sein de l'Unité des interactions bactéries-cellules, à l'Institut Pasteur (Paris), dirigée par Pascale COSSART.

engendre des forces de traction ou de propulsion entre deux points d'ancrage du réseau. Le cytosquelette étant relié à la membrane, celle-ci s'invagine peu à peu sous l'effet de ces forces, entraînant avec elle la bactérie vers l'intérieur de la cellule. *Listeria* se retrouve englobée dans des extensions membranaires qui se referment, donnant naissance à une vacuole au cœur de la cellule.

Des pores pour déstabiliser la cellule

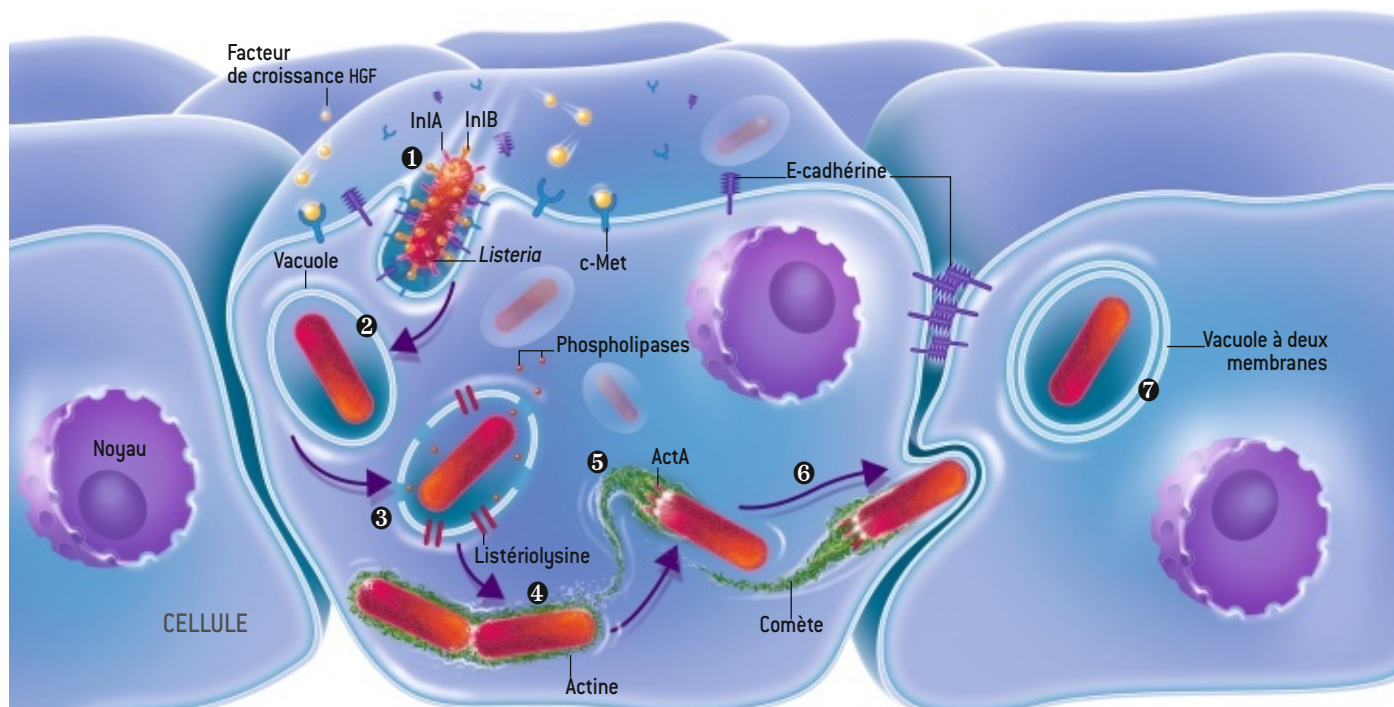
Contrairement à la plupart des autres bactéries pénétrant dans les cellules, *Listeria monocytogenes* ne reste pas dans cette vacuole. Elle sécrète plusieurs protéines qui déstabilisent la structure des membranes : la listériolysine et les phospholipases. La listériolysine perce la membrane de la vacuole : plusieurs molécules s'insèrent dans la membrane et s'associent en anneaux, formant des pores par lesquels circulent de nombreux constituants cellu-

lares, ce qui modifie localement l'acidité et la salinité. Quant aux phospholipases, ce sont des enzymes qui dégradent les constituants de la membrane. Sous l'action conjointe de ces protéines, la vacuole est dégradée et la bactérie s'échappe vers le cytoplasme – l'intérieur de la cellule.

La capacité de *Listeria* à sortir de la vacuole est un atout crucial qui lui évite d'être éliminée par les défenses de l'hôte. Cela est particulièrement critique dans les macrophages, des cellules immunitaires qui reconnaissent les agents étrangers, les capturent et les ingèrent au sein d'une vacuole nommée phagosome : c'est la phagocytose. Le phagosome formé fusionne avec des compartiments cellulaires acides – les lysosomes –, lesquels contiennent des enzymes qui dégradent le contenu vacuolaire. *Listeria* échappe à cette dégradation en bloquant la fusion entre phagosome et lysosome et en rompant la membrane de la vacuole.

La listériolysine, considérée comme le facteur de virulence majeur de *Listeria*,

LE CYCLE CELLULAIRE DE *LISTERIA*



Listeria pénètre dans la cellule grâce à l'interaction des internalines InlA et InlB, à sa surface, et de leurs récepteurs respectifs sur la membrane cellulaire, E-cadhérine et c-Met (1). La bactérie est ensuite ingérée par invagination de la membrane, qui se referme et forme une vacuole (2). *Listeria* dégrade

la membrane de la vacuole grâce aux enzymes phospholipases et aux pores membranaires créés par la listériolysine (3). Dans le cytoplasme, *Listeria* se multiplie en utilisant les ressources énergétiques de la cellule (4). La protéine ActA permet à la bactérie de se déplacer, car elle stimule la polymérisation

de l'actine à une extrémité (5). Les filaments d'actine forment une comète qui propulse la bactérie vers les cellules voisines, où un nouveau cycle commence (6) dans des vacuoles à deux membranes (7). Les clichés de microscopie électronique ci-contre illustrent ces différentes étapes.

joue un rôle clef dans ce processus. En formant des pores dans les membranes, elle permet l'entrée d'ions calcium, lesquels inhibent une protéine de la membrane des lysosomes (LAMP1), retardant ainsi la fusion avec le phagosome. Dans l'intervalle, la bactérie s'échappe vers le cytoplasme.

Ce ne sont pas les seuls rôles de la listériolysine. Synthétisée par *Listeria* avant même son entrée dans la cellule, cette toxine plurifonctionnelle a de nombreux autres effets sur la physiologie cellulaire. Par exemple, les pores qu'elle ouvre dans la membrane de la cellule permettent l'entrée d'ions calcium vers le cytoplasme, et la sortie d'ions potassium. L'augmentation de la concentration de calcium dans la cellule a des conséquences diverses. Par exemple, elle facilite l'entrée des bactéries dans la cellule. En perturbant la forme et la fonction des mitochondries, elle conduit aussi à une interruption, brutale mais transitoire, de la production d'énergie cellulaire. Simultanément, la diminution de la concentration en potassium modifie les

programmes d'expression des gènes de la cellule hôte (nous y reviendrons).

Enfin, certains effets de la listériolysine sont indépendants des flux d'ions. Dans des cellules non infectées, une petite protéine, nommée SUMO, est greffée sur de nombreuses protéines de la cellule ; cette modification – ou sumoylation – perturbe la localisation de certaines protéines, leur capacité à interagir avec leurs partenaires, ou leur stabilité. Lors de l'infection, la listériolysine déclenche la dégradation de l'enzyme responsable de la sumoylation des protéines cellulaires, entraînant une « désomoylation » générale des protéines de l'hôte, susceptible d'altérer leur fonction.

Revenons au cycle de *Listeria* dans la cellule. Une fois dans le cytoplasme, libérée de la vacuole membranaire, la bactérie est exposée à des conditions environnementales très différentes de celles rencontrées à l'extérieur. Elle s'y adapte en changeant le programme d'expression de ses gènes. Elle se met à produire (ou surproduire) la

Glossaire

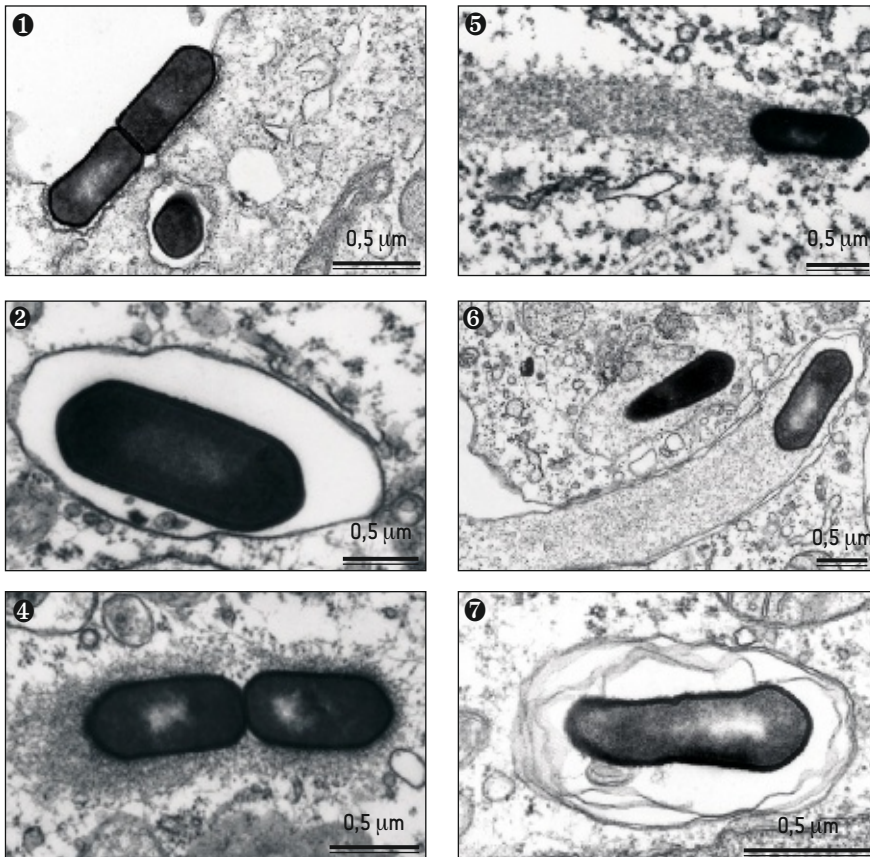
✓ **CYTOPLASME** : ensemble du contenu d'une cellule, à l'exception du noyau.

✓ **NOYAU** : organe central de la cellule, contenant les chromosomes porteurs de l'information génétique sous forme d'ADN.

✓ **TOXINE** : substance biologique dotée d'un pouvoir pathogène.

✓ **FACTEURS DE VIRULENCE** : molécules produites par un pathogène, qui lui donnent un avantage à l'une des étapes du cycle infectieux. La production de ces facteurs est régulée en fonction des conditions environnementales, et s'ajuste ainsi aux besoins de la bactérie.

✓ **LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES** : cellules immunitaires qui reconnaissent et détruisent spécifiquement les cellules infectées par un pathogène. Ils gardent en mémoire les caractéristiques du pathogène rencontré, permettant une réponse plus rapide et efficace en cas de nouvelle infection.



C. Kocks - Institut Pasteur

La bactérie *Listeria* détourne des éléments du squelette interne de la cellule, nommé cytosquelette, à deux étapes de son cycle intracellulaire : pour entrer dans la cellule et pour s'y déplacer. Le cytosquelette est un réseau de filaments protéiques qui confèrent à la cellule sa forme et sa capacité à se mouvoir et à se diviser. Ces filaments s'assemblent et se séparent de façon dynamique, gouvernant les déformations de la membrane de la cellule et les mouvements intracellulaires. Le cytosquelette est ainsi une sorte d'échafaudage, qui crée une rigidité tout en participant au transport de divers constituants, tels des enzymes, des vésicules ou des chromosomes, et à leur positionnement dans le cytoplasme. Voici le rôle de quelques composants du cytosquelette – l'actine, la myosine, les septines et la clathrine –, et la façon dont *Listeria* les utilise.

L'actine est une petite protéine globulaire qui forme des filaments par polymérisation. L'élongation, la

stabilité et l'organisation spatiale des filaments sont régularisées par un ensemble de protéines associées à l'actine. Par exemple, le complexe protéique Arp2/3 déclenche la polymérisation de l'actine et permet l'assemblage des filaments en réseau. À l'inverse, la cofiline stimule la dépolymérisation de ces filaments.

Listeria utilise la force de propulsion produite par la polymérisation/dépolymérisation de l'actine aussi bien pour entrer dans une cellule que pour s'y déplacer. En activant les récepteurs E-cadhérine et c-Met à la surface des cellules, elle déclenche le recrutement séquentiel du complexe Arp2/3 et de la cofiline, ainsi que d'autres régulateurs de l'actine, ce qui pousse la membrane cellulaire au site d'entrée de la bactérie.

Une fois libérée dans le cytoplasme, *Listeria* utilise la protéine ActA pour recruter le complexe Arp2/3 et déclencher la polymérisation de l'actine à l'une de ses extrémités. Ce faisceau de filaments

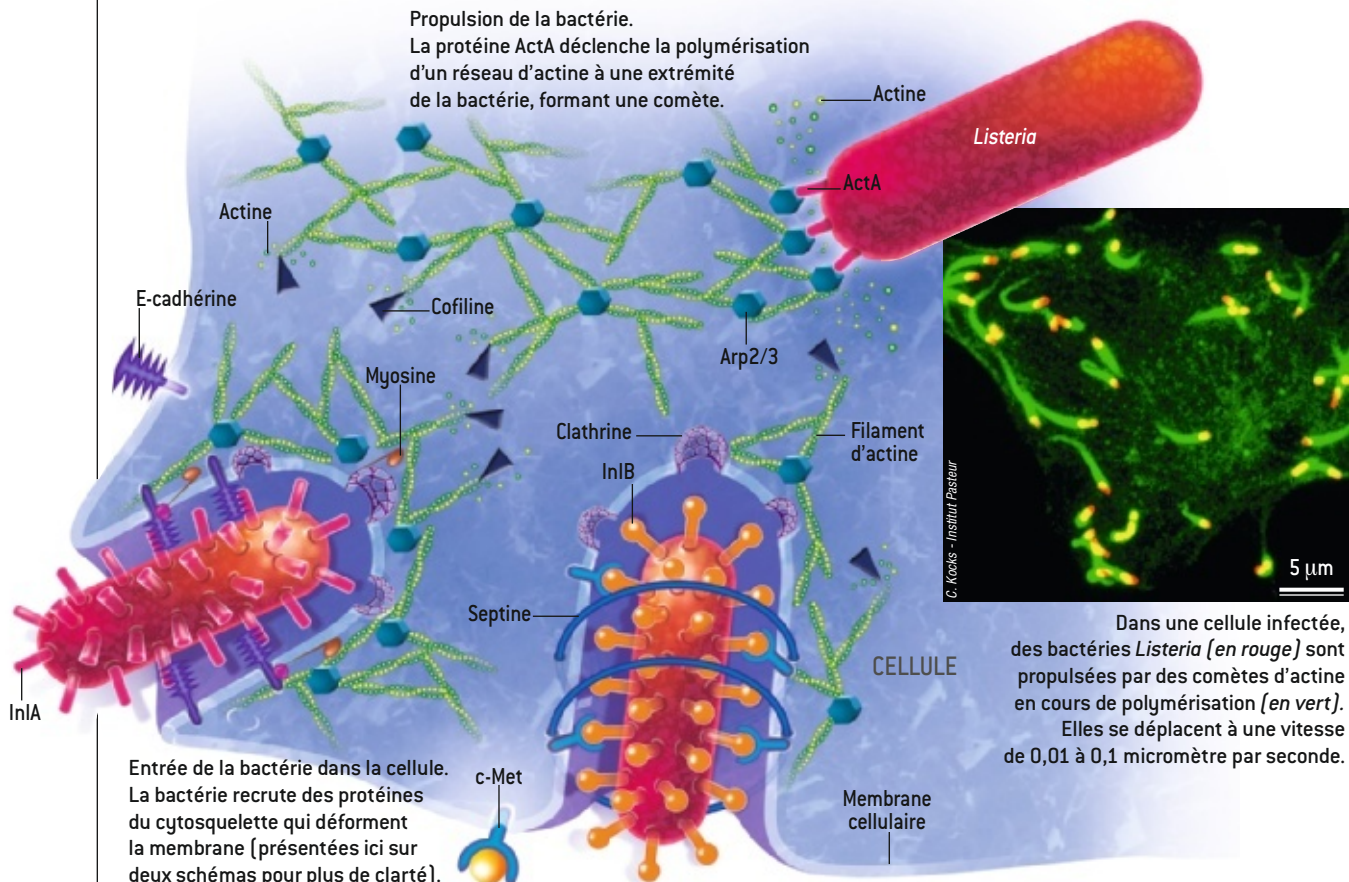
d'actine constitue une comète, qui propulse la bactérie en s'allongeant d'un côté et en se désorganisant de l'autre, sous l'action de la cofiline.

La force de propulsion créée par la polymérisation de l'actine est souvent couplée à une force de traction engendrée par des protéines motrices, les myosines. Ces protéines convertissent l'énergie chimique produite par la cellule en force mécanique grâce à des changements de conformation. *Listeria* utilise cette force pour entrer dans une cellule : lors de l'activation des récepteurs E-cadhérine et c-Met, des myosines sont recrutées au site d'entrée de la bactérie et contribuent à la déformation de la membrane cellulaire, la tirant le long de la bactérie comme une couverture en prenant appui sur les filaments d'actine.

D'autres protéines, les septines, s'organisent également en filaments entourant la bactérie lors de son entrée dans la cellule. Ces filaments forment des anneaux, dont le rôle reste incompris.

Enfin, la clathrine favorise l'entrée de la bactérie dans la cellule. Cette protéine, qui s'assemble en une structure grillagée formant une cage sphérique, tapisse les vésicules produites par endocytose. Ce processus permet à la cellule d'ingérer des molécules extracellulaires ou de recycler ses constituants membranaires : la membrane cellulaire s'incurve en formant de petites vésicules dans le cytoplasme.

En raison du diamètre réduit des cages de clathrine, on a longtemps pensé que la protéine n'était impliquée que dans l'endocytose de vésicules de petite taille ; cependant, l'étude du mécanisme d'entrée de *Listeria* et de certains virus dans les cellules a montré que la clathrine participe aussi à l'ingestion d'objets de dimensions plus importantes, telles les bactéries. Sous la membrane de la vacuole se formant autour de *Listeria*, la clathrine semble s'agencer en plusieurs cages connectées au cytosquelette.



plupart de ses facteurs de virulence (la listériolysine, les phospholipases, mais aussi d'autres protéines telles ActA et InlC, nous y reviendrons) ainsi que des molécules renforçant sa paroi, et modifie ses mécanismes d'import de nutriments. Ces changements lui permettent de modifier son métabolisme en fonction des nouvelles sources d'énergie à sa disposition dans le cytoplasme. En outre, avec ce nouvel arsenal, elle détourne des protéines du cytoplasme à son avantage, tout en luttant contre les mécanismes de défense de son hôte. Voyons comment.

Une comète d'actine pour avancer

Le premier obstacle qu'elle contourne est la reconnaissance par les anticorps qui circulent dans le milieu extracellulaire : ces anticorps déclenchent une réaction immunitaire qui neutralise l'agent pathogène détecté. *Listeria* les évite en entrant dans les cellules et en colonisant les tissus.

Pour se déplacer à l'intérieur des cellules, *Listeria* utilise une nouvelle fois les constituants du cytosquelette, grâce à une protéine de sa surface : ActA. En imitant des protéines de la cellule, ActA recrute à une extrémité de la bactérie l'équipement moléculaire nécessaire à la polymérisation de l'actine (voir l'encadré page ci-contre). En particulier, ActA stimule la fonction d'Arp2/3, un complexe cellulaire capable de démarrer la genèse de nouveaux filaments en constituant une extrémité à partir de laquelle ils s'allongent et en créant des fourches dans les filaments en croissance. En s'allongeant, les filaments d'actine forment une sorte de comète qui propulse la bactérie à travers le cytoplasme : les filaments créent une pression sur toute la paroi recouverte, qui propulse la bactérie. Comme la comète d'actine prend appui sur les éléments cellulaires qu'elle rencontre, la bactérie avance.

Lorsque la bactérie rencontre la membrane de la cellule, la poussée exercée par la comète d'actine est suffisante pour que la membrane se déforme vers l'extérieur, ou vers la cellule voisine. Entourée alors de deux membranes, la bactérie pénètre dans une nouvelle cellule et le cycle recommence. En passant ainsi de cellule en cellule, sans rupture de la cellule infectée, *Listeria* reste à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte qui circulent dans le milieu extracellulaire.

Les autres obstacles rencontrés par la bactérie sont intracellulaires. L'organisme a développé divers moyens pour reconnaître et lutter contre les pathogènes – tant bactériens que viraux ou protozoaires – qui infectent les cellules. *Listeria* utilise plusieurs stratégies pour limiter la mise en place de ces défenses. En premier lieu, elle se protège des systèmes de surveillance de l'hôte (voir les figures 2 et 3).

Certains constituants bactériens sont perçus comme des signaux de danger par des récepteurs de l'hôte, et déclenchent une réponse immunitaire non spécifique. Par exemple, les bactéries sont entourées d'une paroi rigide composée d'un polymère, le peptidoglycane ; une enzyme de la vacuole, le lysozyme, attaque cette paroi, libérant des fragments qui sont reconnus par les molécules sentinelles de l'immunité innée (non spécifique). Cependant, deux enzymes de *Listeria*, PgdA et OatA, modifient la composition chimique du peptidoglycane ; ces modifications empêchent la reconnaissance de la paroi par le lysozyme, et donc sa dégradation, ce qui augmente la résistance de la bactérie et lui évite d'être reconnue par le système immunitaire.

Dans le cytoplasme des cellules infectées, *Listeria* est confrontée à une deuxième barrière de surveillance : l'autophagie. Quand la cellule détecte un corps étranger dans son cytoplasme, elle l'entoure d'une vacuole – un autophagosome. Tout comme celui des phagosomes des macrophages, le contenu de cet autophagosome est dégradé par fusion avec des lysosomes. *Listeria*, cependant, échappe souvent à l'autophagie. ActA et une autre protéine, InlK, la camouflent en recrutant, l'une la machinerie de polymérisation de l'actine, l'autre de grosses particules nommées Vault (dont on ne connaît pas le rôle dans la cellule). Ainsi dissimulée sous un manteau de constituants cellulaires, la bactérie devient inaccessible aux acteurs de l'autophagie.

Ces différents mécanismes de dissimulation de la bactérie étant imparfaits, les réponses immunitaires de l'organisme se mettent quand même en place. La détection d'un pathogène par les cellules infectées déclenche, entre autres, la production et la libération de molécules, les cytokines, qui agissent comme des signaux d'alarme. Ces cytokines renforcent les défenses des cellules avoisinantes et attirent des cellules immunitaires non spécifiques jouant diverses fonctions : détruire les cellules

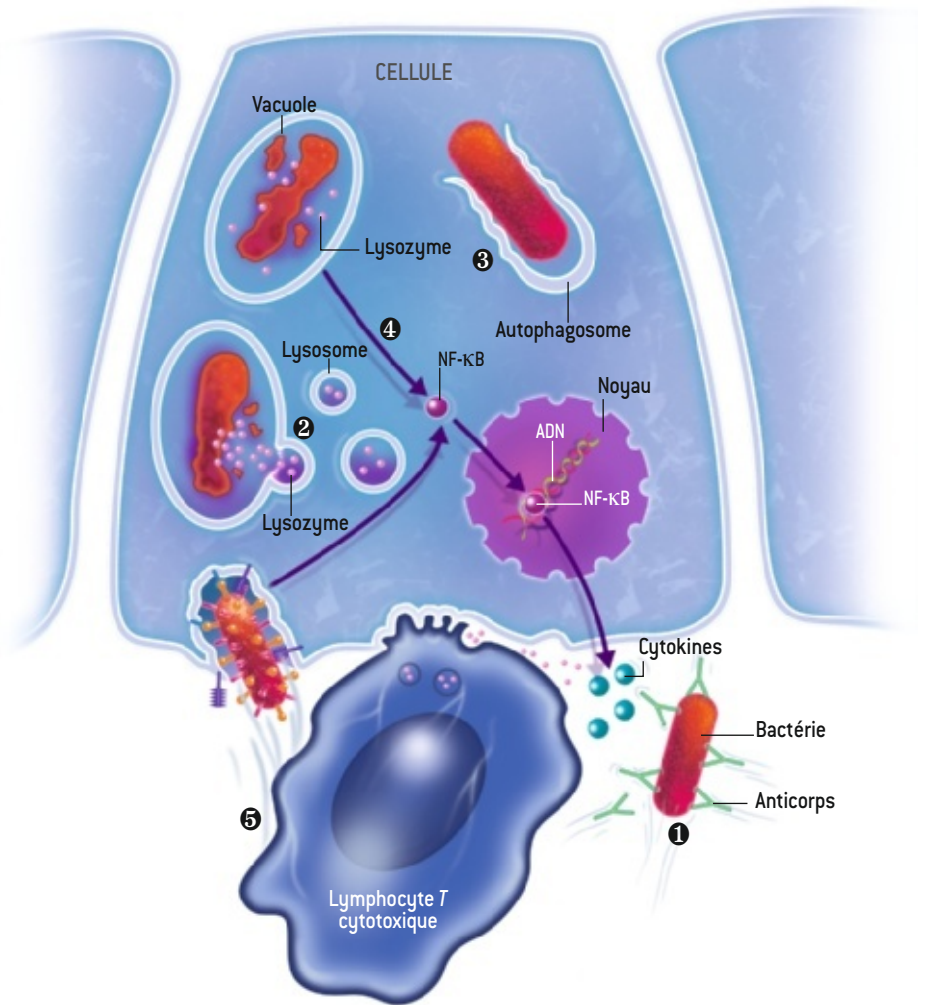
✓ BIBLIOGRAPHIE

P. Cossart, *Illuminating the landscape of host-pathogen interactions with the bacterium *Listeria monocytogenes**, PNAS, vol. 108, n° 49, pp. 19484-19491, 2011.

F. Stavru *et al.*, *Cell biology and immunology of *Listeria monocytogenes* infections : novel insights*, Immunol. Rev., vol. 240, pp. 160-184, 2011.

R. Singh et A. Wallecha, *Cancer immunotherapy using recombinant *Listeria monocytogenes* : transition from bench to clinic*, Hum. Vaccin., vol. 7, n° 5, pp. 497-505, 2011.

2. LES DÉFENSES mises en œuvre par l'organisme contre les bactéries invasives sont de plusieurs types. Hors des cellules, des anticorps détectent la bactérie et entraînent sa destruction par le système immunitaire (1). Dans les cellules, les lysosomes fusionnent avec les vacuoles contenant la bactérie et libèrent des enzymes qui la dégradent, dont le lysozyme (2). L'autophagosome détruit les bactéries qui se sont échappées de la vacuole (3). Les fragments de bactérie sont reconnus par des molécules sentinelles, qui envoient la protéine NF-κB dans le noyau, où elle déclenche diverses réponses immunitaires, dont la synthèse de cytokines (4). Entre autres effets, ces molécules alertent des lymphocytes T cytotoxiques qui dégradent la cellule infectée (5) (les échelles n'ont pas été respectées).



infectées, éliminer les débris cellulaires et bactériens, et stimuler la réponse immunitaire acquise (spécifique, par opposition à la réponse immunitaire innée). Cette dernière, principalement représentée par les lymphocytes T cytotoxiques, détruit spécifiquement les cellules infectées par *Listeria*. La bactérie s'en protège néanmoins grâce à la listériolysine, qui déclenche l'apoptose, c'est-à-dire le programme d'autodestruction, de ces lymphocytes.

Détourner l'expression des gènes

Dans sa lutte contre les réponses immunitaires de l'hôte, *Listeria* bénéficie d'un troisième niveau d'action : elle sécrète dans la cellule plusieurs molécules qui « piratent » le programme génétique de la cellule, contrôlant ainsi la production de cytokines ou d'autres molécules de défense.

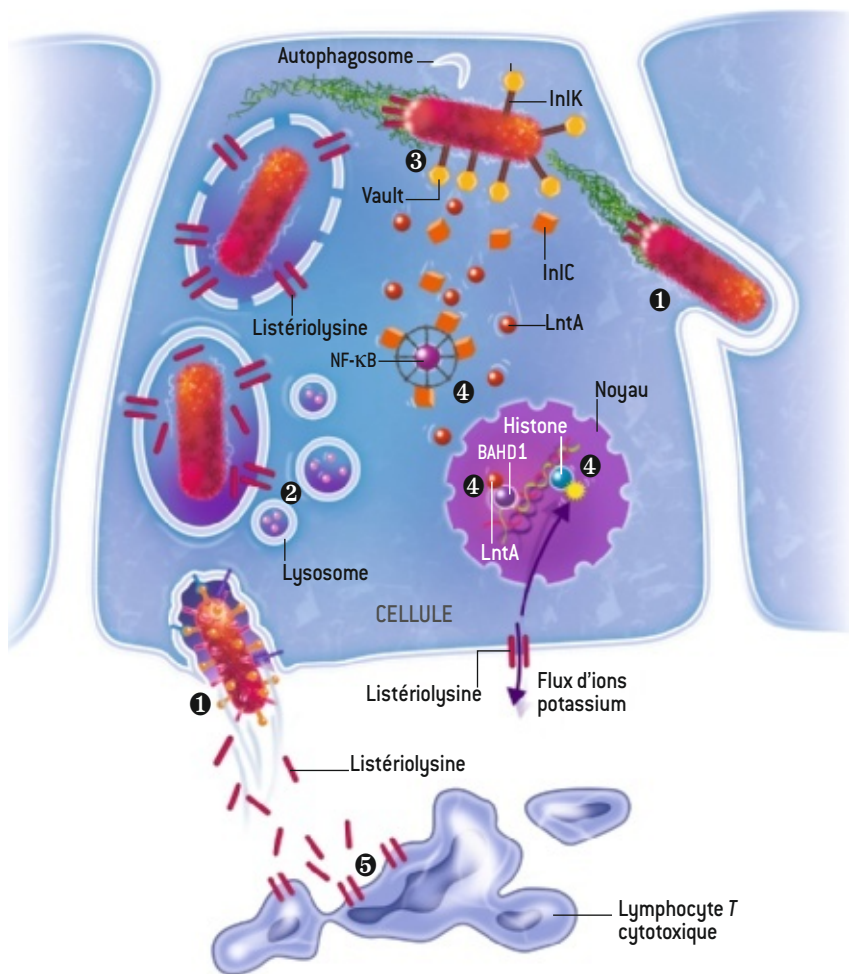
La principale voie d'activation des réponses immunitaires innées (non spécifiques du pathogène rencontré) dépend du facteur NF-κB. En l'absence d'infection, cette protéine est retenue dans le cytoplasme. Lors de l'infection par *Listeria*, des composés bactériens sont reconnus par les molécules sentinelles de la cellule hôte. Plusieurs cascades de réactions moléculaires conduisent alors au transfert de NF-κB dans le noyau, où il déclenche l'expression de nombreux gènes de l'hôte, et en particulier de ceux codant des cytokines, qui stimulent les défenses immunitaires.

Deux facteurs de virulence de *Listeria* renforcent cette voie : InlB, en se liant au récepteur c-Met, déclenche de nombreuses reprogrammations en cascade, notamment l'activation de NF-κB ; la listériolysine active aussi NF-κB (voir la figure 3).

Cependant, *Listeria* met en œuvre d'autres mécanismes qui contrebalancent l'activation des défenses immunitaires. Une internaline qu'elle sécrète, InlC, renforce la séquestration de NF-κB dans le cytoplasme, limitant la production de cytokines. En outre, la listériolysine module l'expression de certains gènes de l'hôte. Nous avons vu que les pores membranaires qu'elle forme entraînent une diminution de la concentration intracellulaire en potassium. Par un mécanisme qui reste à élucider, cette diminution modifie des protéines du noyau nommées histones, étroitement associées aux brins d'ADN pour former une structure plus compacte : la chromatine. Sous l'effet de ces modifications chimiques des histones (phosphorylations, acétylations, méthylations...), la structure de la chroma-

tine s'ouvre ou se ferme localement, ce qui affecte la quantité d'ARN messager produite par certains gènes, et change le programme de fonctionnement de la cellule. La listériolysine diminue ainsi l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire de la cellule à l'infection.

Une autre stratégie de détournement de l'expression des gènes de l'hôte a été récemment mise au jour. Celle-ci fait intervenir un facteur de virulence de *Listeria*, LntA, et une protéine de la cellule, BAH1D1. Localisée dans le noyau, BAH1D1 verrouille la chromatine dans les régions régulatrices de certains gènes, réprimant ainsi leur expression. Lorsque la bactérie sécrète LntA dans la cellule hôte, cette petite protéine pénètre dans le noyau, interagit avec BAH1D1 et empêche la répression d'une classe particulière de gènes de l'immunité. Pour des raisons encore mal comprises, l'augmentation ponctuelle de cette réponse immunitaire semble favorable à la bactérie. *Listeria* est donc capable de moduler à son avantage les programmes de défense de son



3. *LISTERIA* dispose d'un arsenal de ripostes pour déjouer les défenses de l'hôte. La bactérie passe inaperçue des anticorps circulant hors des cellules en entrant dans les cellules et en s'y déplaçant (1). Elle évite d'être dégradée en bloquant la fusion des lysosomes avec le phagosome et en modifiant sa surface (2). Elle se dissimule des molécules sentinelles de la cellule hôte qui conduisent à l'autophagie ou à la stimulation de l'inflammation en recrutant des protéines de la cellule (par exemple Vault, 3). Elle module l'expression des gènes de l'hôte impliqués dans la réponse immunitaire en perturbant l'activité de protéines (4) : NF-κB est séquestrée dans le cytoplasme par InlC, BAHD1 ne régule plus l'activité de certains gènes sous l'effet de LntA, et le flux d'ions potassium causé par la listériolysine perturbe une protéine impliquée dans la régulation des gènes, l'histone. La listériolysine détruit aussi les lymphocytes T cytotoxiques (5).

Peut-être parviendrons-nous même un jour à détourner *Listeria monocytogenes* à notre avantage. Une particularité de la réponse immunitaire contre *Listeria* est de reposer principalement sur les lymphocytes T cytotoxiques. Or l'organisme ne produit en général pas de lymphocytes T cytotoxiques contre ses propres cellules, même malignes, car elles ne sont pas reconnues comme des corps étrangers. Aussi plusieurs équipes développent-elles actuellement des souches de *Listeria* génétiquement modifiées, sécrétant des molécules spécifiques de cellules cancéreuses, afin de concevoir des vaccins contre certains cancers.

Ces bactéries dépourvues de pouvoir pathogène infecteraient l'organisme pendant de courtes périodes, puis seraient éliminées. Entre-temps, elles stimuleraient la production de lymphocytes T cytotoxiques qui reconnaîtraient et détruiraient aussi bien les cellules infectées par les bactéries *Listeria* modifiées que les cellules cancéreuses. Par exemple, une souche de *Listeria* atténuée exprimant la mésothéline est en cours de développement, afin de produire un vaccin contre les métastases dans les cancers avancés du foie. Fortement exprimée à la surface des cellules tumorales à ce stade, et peu à la surface des cellules saines, la mésothéline aiderait les lymphocytes T cytotoxiques activés par la *Listeria* modifiée à détruire spécifiquement les cellules tumorales. ■

hôte, dans un sens ou un autre lors des différentes phases de l'infection.

Grâce aux multiples stratégies de colonisation et de dissimulation qu'elle met en place lors de l'infection, *Listeria monocytogenes* persiste dans l'organisme, passant inaperçue des mécanismes de reconnaissance immunitaire. Elle peut infecter de très nombreux types cellulaires, y compris des cellules mobiles (des cellules de l'immunité telles que les macrophages et les cellules dendritiques), et ainsi se propager dans tout l'organisme. Souvent, le patient ne montre aucun symptôme pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, durant lesquels s'instaure sans doute un équilibre entre croissance et élimination des bactéries. Cependant, l'équilibre entre la bactérie pathogène et son hôte bascule parfois vers une forme aiguë, le plus souvent chez des sujets âgés ou immunodéprimés. Dans certains cas, cette rupture d'équilibre conduit à une septicémie : une infection générale de l'organisme accompagnée d'un emballement de la réponse inflammatoire. Dans d'autres cas,

la bactérie parvient à franchir les barrières protégeant le cerveau, déclenchant une méningite ou une encéphalite, ou celles protégeant le fœtus chez la femme enceinte.

Utiliser *Listeria* en thérapie ?

L'aptitude remarquable de *Listeria* à détourner les fonctions de la cellule qu'elle infecte conduit les chercheurs à explorer de nombreux processus cellulaires fondamentaux, bien au-delà des mécanismes infectieux et des moyens de protection. Ainsi, l'étude d'ActA a permis de découvrir le complexe Arp2/3 et son rôle crucial dans le mouvement des cellules. L'étude de LntA a aussi conduit à la découverte et à la caractérisation approfondie du facteur chromatinien BAHD1. Enfin, l'étude des mécanismes d'entrée de *Listeria* dans la cellule a contribué à comprendre le rôle de différents acteurs de l'endocytose permettant aux cellules de capter et transporter des particules extracellulaires vers le cytoplasme.

Le multivers existe-t-il

George Ellis

L'idée d'univers parallèles radicalement différents du nôtre est séduisante, mais excessivement spéculative.

Depuis une dizaine d'années, une hypothèse extraordinaire passionne les cosmologistes : l'Univers que nous sommes en mesure d'observer ne serait pas unique, il en existerait des milliards d'autres. En d'autres termes, l'Univers ferait partie d'un « multivers » plus vaste. Certains scientifiques de renom ont parlé de révolution super-copernicienne. Selon cette idée, non seulement la Terre n'est qu'une planète parmi tant d'autres, mais l'Univers est lui-même insignifiant à l'échelle cosmique, un parmi un nombre incalculable d'autres univers régis par leurs propres lois.

Le terme multivers a plusieurs significations. Nous pouvons sonder l'espace qui nous entoure jusqu'à environ 42 milliards d'années-lumière, distance qui correspond à celle parcourue par la lumière depuis le Big Bang en tenant compte de l'expansion cosmique. Mais il n'y a aucune raison de penser que l'Univers s'arrête à cet

horizon cosmologique. Il pourrait se prolonger indéfiniment au-delà, semblable à notre région observable. Seule la distribution de matière différerait d'une région à l'autre, mais les lois physiques seraient identiques. Presque tous les cosmologistes, et j'en fais partie, acceptent cette vision du multivers comme une collection de régions similaires. Le cosmologiste d'origine suédoise Max Tegmark l'a qualifié de « multivers de niveau 1 ».

Mais certains vont plus loin. Ils imaginent une infinité d'univers différents, régis par des lois physiques différentes, ayant des histoires différentes, voire des espaces n'ayant pas le même nombre de dimensions. La plupart seraient stériles, mais certains grouilleraient de vie. L'un des principaux partisans de ce multivers de « niveau 2 » est le cosmologiste d'origine russe Alexander Vilenkin, qui dresse le tableau spectaculaire d'un ensemble infini d'univers renfermant une infinité de galaxies, une infinité de planètes et une infinité de personnes qui sont votre sosie et qui sont en train de lire cet article.

De telles représentations ne datent pas d'hier et se retrouvent dans de nombreuses cultures à travers l'histoire. Ce qui est nouveau, c'est l'idée que le multivers soit une théorie scientifique, avec tout ce que cela implique de rigueur logique et de confrontation à l'expérience. Cette idée me laisse sceptique. Je ne pense pas que l'existence de ces autres univers ait été prouvée, ou même qu'elle puisse jamais l'être. Selon moi, les partisans du multivers ne se contentent pas d'élargir notre conception de la réalité physique, ils redéfinissent implicitement ce qu'on entend par « science ».

Ceux qui souscrivent à l'hypothèse du multivers de niveau 2 ne manquent pas d'idées pour expliquer cette prolifération d'univers ou pour les mettre en évidence. Ces univers pourraient par exemple se situer dans des régions très éloignées de l'espace, qui ne se sont pas dilatées au même rythme que la nôtre, comme l'envisage le modèle d'inflation éternelle d'Alan Guth, Andrei Linde et d'autres. Ces univers pourraient avoir existé avant le nôtre, comme le propose le modèle cyclique de Paul Steinhardt