

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

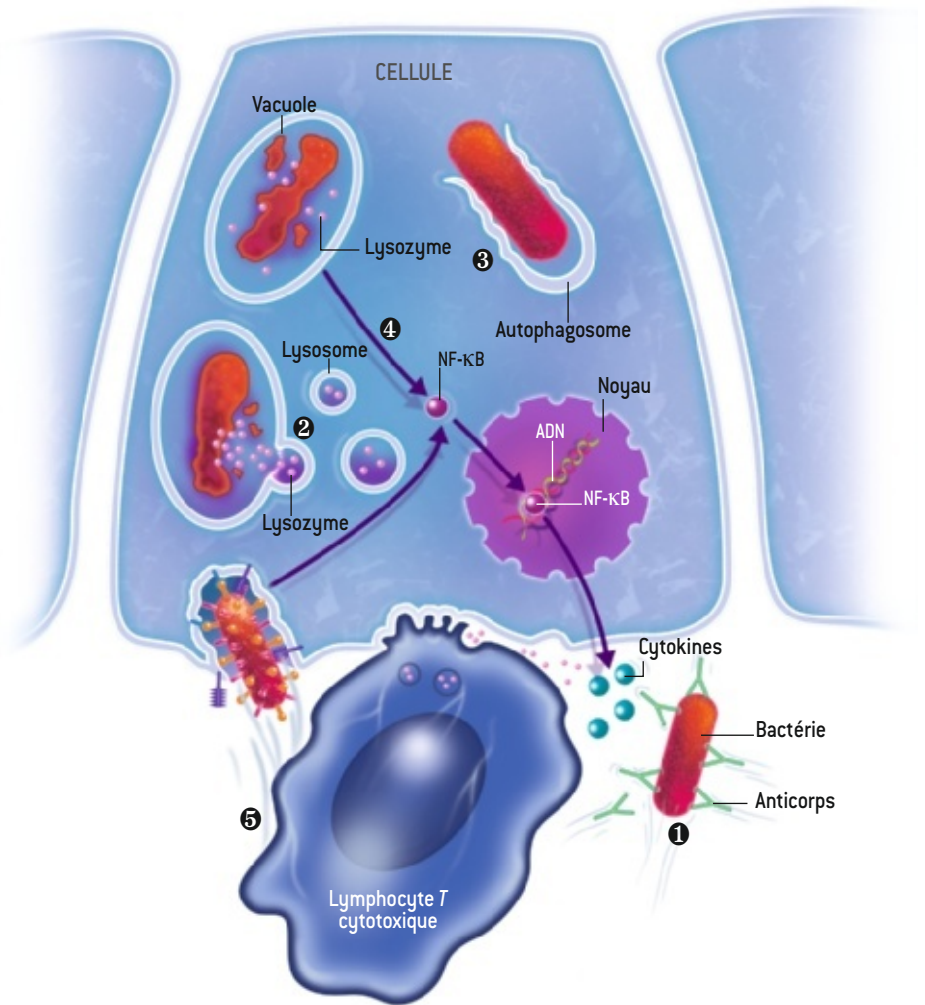
P. Cossart, Illuminating the landscape of host-pathogen interactions with the bacterium *Listeria monocytogenes*, *PNAS*, vol. 108, n° 49, pp. 19484-19491, 2011.

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, BAHDI1. Localisée dans le noyau, BAHDI1 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 BAHDI1 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