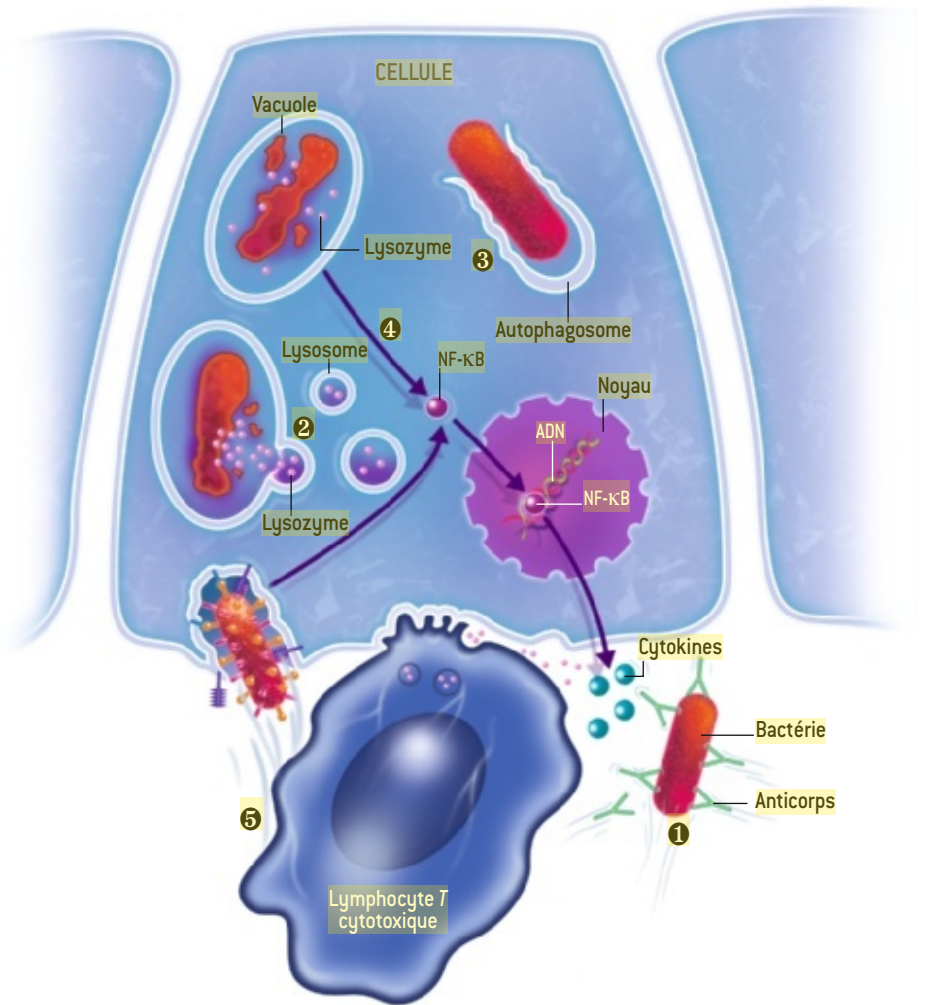


2. LES DÉFENSES mises en œuvre par l'organisme contre les bactéries invasives sont de plusieurs types. Hors des cellules, des anticorps détectent la bactérie et entraînent sa destruction par le système immunitaire (1). Dans les cellules, les lysosomes fusionnent avec les vacuoles contenant la bactérie 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.

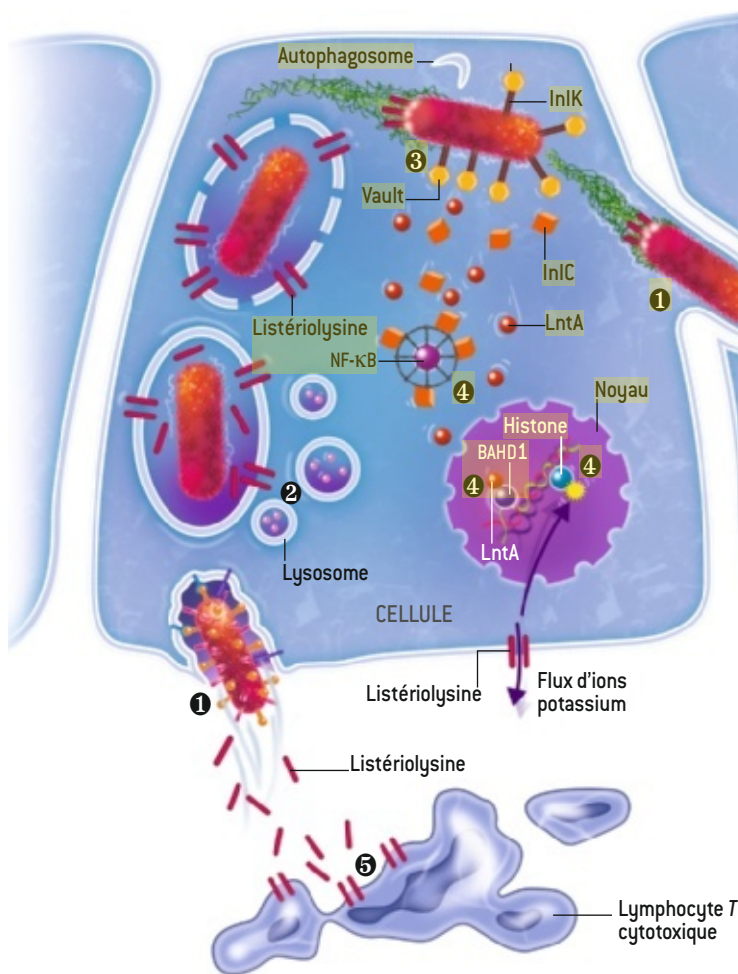
La principale voie d'activation des réponses immunitaires innées (non spécifiques du pathogène rencontré) dépend du facteur NF-κB. En l'absence d'infection, cette protéine est retenue dans le cytoplasme. Lors de l'infection par *Listeria*, des composés bactériens sont reconnus par les molécules sentinelles 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, méthylation...), 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



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.