

(les personnes âgées ou sous traitement immunosuppresseur, ou le fœtus). Chez ces personnes sensibles, la bactérie se propage dans l'organisme en pénétrant à l'intérieur de différents types de cellules, telles celles de l'intestin, du foie, du cerveau et du placenta. La maladie se traduit par de la fièvre, des maux de tête et parfois des troubles digestifs, suivis parfois de complications neurologiques (méningite, encéphalite) pouvant entraîner la mort.

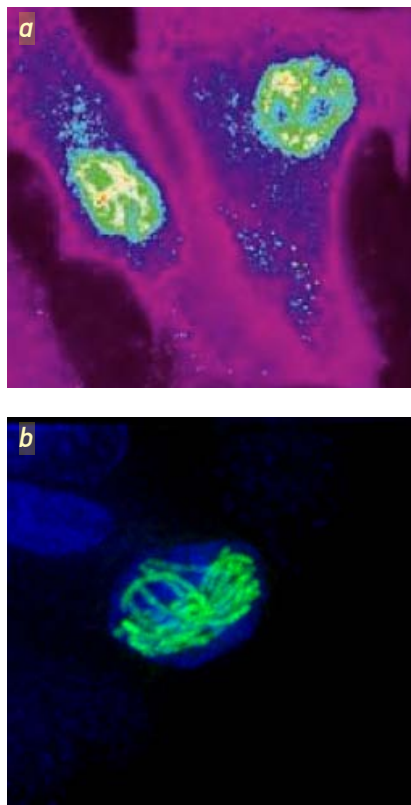
Étudier l'interaction entre *Listeria* et le système immunitaire est un axe de recherche important pour mieux comprendre la maladie. Nos travaux sur cette bactérie nous ont conduites à découvrir qu'elle sécrète une petite protéine qui pénètre dans le noyau des cellules infectées (voir la figure 2a). En recherchant le mode d'action de cette nucléomoduline, nommée LntA (pour *Listeria nuclear targeted protein A*), nous avons découvert que sa cible est une protéine humaine jusqu'alors inconnue, BAHD1, qui contrôle la structure de la chromatine.

BAHD1 s'associe avec des enzymes qui modifient les histones et favorisent la compaction de la chromatine. Les gènes deviennent inaccessibles à la machinerie qui permet leur lecture. Les gènes inhibés par BAHD1 diffèrent selon les cellules et les signaux auxquels celles-ci sont exposées. L'infection par *Listeria* change les cibles de BAHD1, qui se met à agir sur une famille particulière de gènes de l'immunité, activés par des molécules nommées interférons. Mais parfois, la bactérie sécrète LntA, qui vient bloquer l'action de BAHD1. La bactérie a ainsi développé deux effets antagonistes sur ces gènes, dont elle joue suivant ses propres besoins : elle peut soit les inhiber en laissant BAHD1 agir, soit les activer *via* LntA qui, en se fixant sur BAHD1, fait sauter ce « verrou ».

Cette deuxième action paraît contre-intuitive : quel intérêt peut avoir la bactérie à activer le système immunitaire de son hôte ? En fait, lors d'une maladie infectieuse, il existe un équilibre entre activation et inhibition de la réponse immunitaire. En phase d'infection aiguë et de dispersion, une hyperstimulation du système immunitaire peut avoir un effet délétère sur les cellules hôtes et ainsi bénéficier à la bactérie. En phase de latence, la bactérie peut avoir intérêt au contraire à inhiber les défenses de l'hôte.

Les bactéries intracellulaires *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila* et

Shigella flexneri, les agents respectifs de la chlamydiose (une maladie sexuellement transmissible), la légionellose (une maladie pulmonaire) et la shigellose (une infection intestinale), présentent beaucoup de points communs. En pénétrant dans les cellules humaines, elles injectent de nombreuses protéines indispensables au succès de l'infection, dont des enzymes qui modifient des protéines des cellules infectées. Parmi ces enzymes effectrices,



2. DEUX EXEMPLES DE BACTÉRIES

piratant le noyau de cellules animales. La bactérie *Listeria* injecte dans le noyau des cellules humaines qu'elle infecte une petite protéine, LntA (en vert), qui perturbe l'expression de certains gènes (a). La bactérie *Candidatus Endonucleobacter bathymodioli* (en vert) parasite directement le noyau (en bleu) de cellules de moules des grands fonds marins (b).

les chercheurs en ont identifié qui modifient les histones ou des régulateurs de la chromatine.

Chlamydia et *Legionella* sécrètent des enzymes – respectivement NUE, découverte par l'équipe d'Agathe Subtil, et RomA, identifiée par l'équipe de Carmen Buchrieser, toutes deux à l'Institut Pasteur – qui pénètrent dans le noyau et catalysent

la méthylation d'une des histones intervenant dans le compactage de la chromatine, l'histone H3. Ces enzymes influent ainsi sur la capacité d'enroulement et de déroulement de l'ADN et, par conséquent, sur l'expression des gènes de la cellule infectée. Les travaux sur *Legionella* suggèrent que l'expression de nombreux gènes de la cellule hôte serait modifiée par l'action de la nucléomoduline-enzyme RomA. Certains de ces gènes sont directement impliqués dans l'immunité de la cellule, ce qui suggère que ce mécanisme est important lors d'une légionellose.

Chez *Shigella*, l'équipe de Laurence Arbibe, à l'Institut Pasteur, a identifié une autre enzyme, OspF, dont l'activité enzymatique est très originale : elle inhibe de façon irréversible une protéine phosphorylée. Comment une telle enzyme agit-elle au cours de l'infection ? En temps normal, les cellules infectées par une bactérie pathogène réagissent à cette invasion en stimulant la phosphorylation d'enzymes, les MAP-kinases, qui agissent dans le noyau en phosphorylant à leur tour l'histone H3. Cela contribue à la décompaction de la chromatine et, par conséquent, à l'activation de gènes impliqués dans les réactions inflammatoires. La bactérie *Shigella* contre cette inflammation en injectant OspF. En inactivant une MAP-kinase dans le noyau, OspF entraîne la déphosphorylation de l'histone H3, ce qui verrouille la chromatine et inactive les gènes de la réponse inflammatoire.

Des bactéries à l'intérieur du noyau

Cibler le noyau *via* l'injection de molécules est une propriété étonnante. Par ce procédé, certaines bactéries, telles que *Escherichia coli* ou *Shigella dysenteriae*, prennent même le contrôle du cycle cellulaire de leur hôte, modifiant ainsi leur prolifération. Mais d'autres bactéries ont trouvé une solution encore plus radicale : elles envahissent elles-mêmes le noyau. Dès 1890, le microbiologiste russe Waldemar Haffkine décrivait des bactéries du genre *Holospora* dans le noyau d'un organisme eucaryote unicellulaire, la paramécie. Oubliées pendant près d'une centaine d'années, ces bactéries endonucléaires suscitent de nouveau l'intérêt des scientifiques. Des équipes allemandes et japonaises dissèquent les mécanismes d'interaction de *Holospora* et de la paramécie. D'autres s'intéressent

aux symbioses endonucléaires d'amibes et d'algues unicellulaires avec des bactéries.

Au-delà des eucaryotes unicellulaires, on vient d'observer des bactéries endonucléaires dans des cellules animales, telles que des cellules d'insectes et de mollusques. Par exemple, l'équipe de Nicole Dubilier, de l'Institut Max Planck de biologie marine à Brême, en Allemagne, a découvert des bactéries dans le noyau de cellules de moules pêchées dans les grands fonds sous-marins de l'Atlantique (voir la figure 2b).

Deux bactéries ont même été observées dans le noyau de cellules humaines : *Rickettsia bellii* et une espèce voisine, *Rickettsia rickettsii*, l'agent de la fièvre des montagnes rocheuses, une maladie grave surtout diagnostiquée en Amérique. Transmise par une tique, cette dernière entraîne fièvre, maux de tête et douleurs musculaires suivis d'une éruption cutanée.

À ce jour, seules quelques espèces bactériennes sont connues pour envahir le noyau, mais il est probable que leur nombre ira croissant. Que font ces bactéries dans le noyau de cellules ? Le noyau étant riche en acides nucléiques, les constituants de l'ADN, qui sont aussi des nutriments essentiels à la vie bactérienne, il pourrait servir de garde-manger aux bactéries endonucléaires. Les bactéries pourraient aussi y être à l'abri des systèmes de surveillance et de dégradation de la cellule. Localisés dans le cytoplasme (le milieu intracellulaire), ces systèmes sont mis en jeu pour détruire tout corps étranger envahissant la cellule. Ces hypothèses restent à vérifier. Les biologistes y travaillent en étudiant les mécanismes d'invasion du noyau par ces microbes et les conséquences de ces intrusions sur le génome et le fonctionnement des gènes.

Une empreinte à long terme ?

L'ensemble des travaux présentés ici permet de mieux comprendre le pouvoir pathogène des bactéries virulentes et d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques et biotechnologiques. Comme nous l'avons mentionné, les protéines TAL sont des outils de recherche en plein développement, qui ont déjà été utilisés pour modifier des génomes variés dans le cadre de la recherche biomédicale. Des TAL couplées à une nucléase, une enzyme agissant comme des ciseaux sur l'ADN, ouvrent la pers-

pective de corriger des gènes défectueux dans des cellules souches ou des cellules immunitaires, en ciblant précisément un gène et en l'excisant. Les TAL sont par ailleurs utilisées en agronomie pour insérer des gènes d'intérêt biotechnologique dans des plantes.

Les nucléomodulines sont aussi des outils intéressants pour comprendre le fonctionnement des gènes. Par exemple, c'est en étudiant la nucléomoduline LntA de *Listeria* que nous avons découvert BAHDI. Cette protéine nucléaire régule des gènes de l'immunité impliqués dans les infections bactériennes et nous étudions actuellement son rôle sur l'expression d'autres gènes. L'étude des gènes cibles des enzymes nucléaires sécrétées par *Chlamydia*, *Legionella* et *Shigella* pourrait aussi mettre au jour de nouveaux facteurs impliqués dans les maladies infectieuses.

En même temps, ces recherches soulèvent de nombreuses questions. En reprogrammant l'ordinateur cellulaire qu'est le noyau et en altérant par divers mécanismes les informations génétiques et épigénétiques des cellules de l'organisme, les attaques nucléaires bactériennes ont-elles des effets collatéraux à long terme sur l'organisme infecté ? Induisent-elles une mémoire permanente de l'infection, même après une guérison apparente, tel le système immunitaire ? Et si oui, quel en est l'impact ? Est-ce bénéfique, en stimulant des défenses de l'organisme ? Ou bien est-ce néfaste, en contribuant au développement de maladies complexes, telles que les cancers, les maladies auto-immunes, métaboliques ou neurodégénératives ?

Des observations très récentes vont encore plus loin dans le questionnement sur cet effet potentiel à long terme des bactéries. Des biologistes viennent de montrer que le bacille de la lèpre est capable de reprogrammer des cellules du système nerveux périphérique, les cellules de Schwann, en cellules souches. D'autres ont identifié la présence d'ADN bactérien dans le génome de cellules humaines cancéreuses, suggérant que le transfert d'ADN observé chez les plantes entre *Agrobacterium* et les cellules végétales serait aussi possible chez l'homme entre des bactéries de la flore intestinale et le génome humain. Les nucléomodulines laisseraient-elles chez l'homme une empreinte à long terme à la fois sur le génome et sur l'épigénome ? ■

■ LES AUTEURS



Hélène BIERNE est directrice de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA, Micalis-AgroParisTech), à Jouy-en-Josas.

Pascale COSSART est professeur à l'Institut Pasteur, à Paris. Elle y dirige l'Unité des interactions bactéries-cellules.

■ BIBLIOGRAPHIE

T. Masaki *et al.*, Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection, *Cell*, vol. 152, pp. 51-67, 2013.

H. BIERNE et P. COSSART, When bacteria target the nucleus: the emerging family of nucleomodulins, *Cell Microbiol.*, vol. 14, pp. 622-633, 2012.

A. Lebreton *et al.*, Les multiples stratégies de *Listeria*, *Pour la Science*, n° 412, pp. 42-49, 2012.

J. Boch *et al.*, Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors, *Science*, vol. 326, 1509-1512, 2009.

F. U. Zielinski *et al.*, Widespread occurrence of an intranuclear bacterial parasite in vent and seep bathymodiolin mussels, *Environ Microbiol.*, vol. 11, pp. 1150-1167, 2009.