

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 BAHD1. 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.