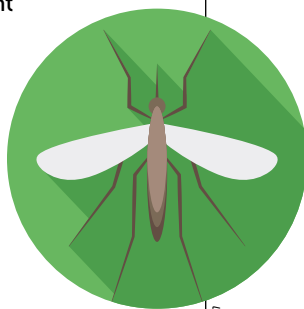


service

NEUTRALISER LES MOUSTIQUES

La guerre contre les maladies transmises par les moustiques bat son plein. Et dans cette lutte, les microbes occupent plusieurs rôles. Pour combattre la dengue, des chercheurs australiens misent sur *Wolbachia*, une bactérie naturellement présente dans les cellules de divers insectes. La technique consiste à infecter en laboratoire les moustiques du genre *Aedes*, vecteurs des virus de la dengue, de Zika et du chikungunya, avec une certaine souche de la bactérie qui bloque la réplication de ces virus chez l'insecte. Une femelle porteuse de *Wolbachia* est donc immunisée contre ces maladies et ne peut les transmettre aux humains en les piquant. Elle transmettra en outre la bactérie à sa progéniture. Depuis un an, des moustiques infectés par *Wolbachia* sont relâchés dans des zones très touchées par la dengue, dans l'espoir que la bactérie infecte peu à peu tous les moustiques sauvages. Une équipe américaine se concentre quant à elle sur la manipulation génétique des moustiques, grâce à l'outil CRISPR-Cas, une méthode d'édition du génome dérivée d'un mécanisme de défense des bactéries face aux virus. Les chercheurs sont ainsi parvenus à insérer chez le moustique anophèle, vecteur du parasite responsable du paludisme, un gène codant pour un anticorps antiparasitaire qui le protège du parasite. De plus, ce gène peut être transmis à la quasi-totalité de la descendance grâce au « forçage génétique », une amélioration de la technique CRISPR-Cas. Si ces moustiques génétiquement modifiés ne sont pas encore prêts à quitter l'enceinte des laboratoires, la méthode CRISPR-Cas est déjà utilisée en routine par les chercheurs pour affiner les connaissances sur les moustiques vecteurs. « On recherche par exemple quels sont les gènes impliqués dans la détection des odeurs chez ces insectes », explique Frédéric Simard, biologiste à l'Institut de recherche pour le développement à Montpellier. « Dans la lutte contre les moustiques vecteurs et les maladies qu'ils transmettent, aucune piste ne doit être négligée, poursuit-il. Il faut se créer une boîte à outils et combiner les méthodes en fonction du contexte. »



© Paradesign/Shutterstock.com

DES VIRUS POUR SOIGNER

Fièvre jaune, rougeole, varicelle, hépatite B... On peut se faire vacciner contre 21 maladies en France. Parmi ces vaccins, neuf nous protègent d'infections virales. Ils sont produits à partir de formes atténuées des virus concernés, puis injectés à un individu afin que son système immunitaire apprenne à

reconnaître le germe et puisse s'en défendre. Mais on utilise aussi les

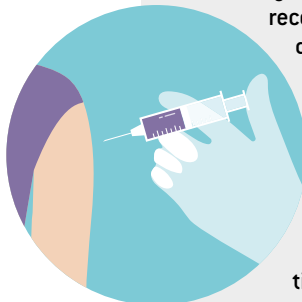
virus comme armes thérapeutiques.

Ainsi, depuis un siècle, on recourt à certains d'entre eux, les phages, pour s'attaquer aux bactéries responsables d'une infection (voir l'article de Laurent Debarbieux, page 92). Plus récemment, les chercheurs

tirent parti des propriétés des virus pour vaincre certains cancers. Pour Stacy

Erholtz, cette approche a été un succès. En

juin 2013, cette Américaine atteinte d'un myélome multiple, un cancer du sang la plupart du temps résistant aux traitements, décide de prendre part aux essais cliniques menés par Stephen Russell, de la clinique Mayo aux États-Unis. Plus de 100 milliards de virus atténués de la rougeole utilisés dans le vaccin ROR sont injectés dans son sang. Quelques semaines après, plus aucune tumeur ne subsiste et depuis, la patiente est toujours en rémission. Que s'est-il passé ? Les virus atténués de la rougeole ont la particularité de pénétrer dans les cellules via des portes particulières, les récepteurs CD46. Or ces récepteurs sont très fortement exprimés sur la membrane des cellules cancéreuses, mais pas sur les cellules saines. Les virus pénètrent donc uniquement dans les cellules tumorales et se répliquent à l'intérieur, ce qui tue ces dernières. En mourant sous l'action des virus, les cellules cancéreuses libèrent des signaux qui stimulent le système immunitaire. Celui-ci vient alors s'attaquer aux cellules cancéreuses persistantes. « Grâce aux progrès du génie génétique de ces trente dernières années, on peut maintenant modifier les virus pour qu'ils ciblent les cellules tumorales en épargnant les cellules saines et qu'ils induisent une meilleure réponse antitumorale du système immunitaire », explique Jean-François Fonteneau, chercheur de l'Inserm, à Nantes, spécialisé en virothérapie antitumorale. Ainsi, une vingtaine d'équipes dans le monde concentrent leurs recherches dans ce domaine, sur de nombreux virus différents. Trois laboratoires mènent actuellement des essais cliniques de phase III et le premier virus oncolytique, un virus de l'herpès modifié pour traiter le mélanome métastatique, a été mis sur le marché en 2015. « Dans le futur, estime Jean-François Fonteneau, les virus feront probablement partie de nos armes principales dans l'arsenal anticancer. »



© Pal Possek/Shutterstock.com

AUXILIAIRES AGRONOMIQUES

Les microbes sont les précieux alliés des agriculteurs depuis la nuit des temps. Nos sols abritent en effet diverses symbioses entre plantes et microorganismes, que les formes traditionnelles d'agriculture ont appris à mettre à profit. Ainsi, en combinant une légumineuse à un plant de maïs, on apporte à ce dernier de l'azote, ainsi que davantage de phosphore, les bactéries associées à la légumineuse dégageant une acidité qui favorise sa disponibilité.

Mais des stratégies d'associations plus diffuses ont été découvertes récemment. C'est le cas du champignon du sol *Trichoderma*, qui agit directement sur les pathogènes et stimule les défenses de la plante, en libérant des toxines. Les bactéries ne sont pas en reste. Ainsi, *Sinorhizobium* fixe de l'azote atmosphérique dans les racines des légumineuses, tandis que les rhizobactéries améliorent la croissance des plantes, via des hormones ou des vitamines. Pour Marc-André Selosse, du Muséum national d'histoire naturelle, « l'enjeu majeur dans les années à venir sera de sélectionner des variétés capables d'utiliser ces microbes. Car la sélection de plantes qui puisent dans des sols toujours plus riches en fertilisants a largement

altéré ces capacités d'interaction ».

Dans la course vers une agriculture plus performante, les microbes sont aussi devenus les outils de prédilection des laboratoires de biotechnologie, souligne Peter Rogowsky, de l'École normale supérieure de Lyon. Parmi eux, *Agrobacterium tumefaciens* s'impose comme la bactérie phare dans les processus de transformation des plantes. À l'origine, il s'agit d'un pathogène qui provoque la maladie de la galle du collet, en insérant une partie d'un plasmide dans le génome de la plante cible. Depuis cette découverte datant de 1977, plusieurs équipes ont réussi à désarmer ce plasmide et à s'en servir pour transférer des gènes d'intérêt, tels ceux impliqués dans la résistance aux insectes ou ceux, bien plus polémiques, conférant une tolérance à des herbicides.

Depuis 40 ans, les techniques d'agro-infiltration *in vitro* de la bactérie n'ont pas pris une ride. Il faut d'abord mettre en contact des suspensions d'*Agrobacterium* avec des morceaux de végétaux, puis régénérer la plante. En 2014, *Agrobacterium* devient l'une des vedettes incontestées et bon marché de l'édition génomique de précision. Elle est en effet très efficace pour apporter au sein des cellules les outils récents de transformation, tels que CRISPR-Cas9. Grâce à cette nouvelle avancée, l'équipe de Fujun Wang, de l'université chinoise de Guangxi, a produit en 2016 un riz mutant, résistant à son principal champignon pathogène.



© Anthonyez/Shutterstock.com

RECHERCHES

Un laboratoire sans microorganismes ? Impossible à imaginer pour un biologiste ! Car nombre de découvertes scientifiques n'auraient pu se faire sans eux. Des champignons, des levures ainsi que l'incontournable bactérie *Escherichia coli*, ou colibacille, servent notamment de modèles d'étude. Les recherches sur ces organismes ont permis de comprendre l'organisation des gènes et leur expression, ainsi que des procédés tels que la réplication, la recombinaison et la réparation de l'ADN. « Par ailleurs, les mécanismes cellulaires

tels que la mitose et la méiose auraient été beaucoup plus difficiles à étudier chez des organismes multicellulaires », ajoute Éric Marois, biologiste moléculaire à l'université de Strasbourg.

Mais les microbes sont aussi des sources inépuisables d'outils

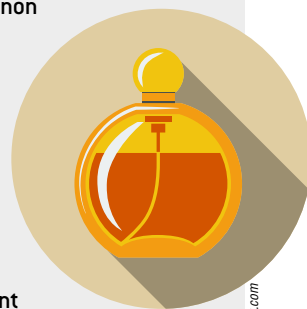


RÉVÉLER LES ARÔMES

La gastronomie à la française ne serait rien sans les microbes. Le pain, le vin, les fromages... : derrière chaque saveur se cache une bactérie, une levure ou un champignon qui en révèle toute la complexité. Les levures, naturellement présentes sur les raisins, transforment les sucres en éthanol et en dioxyde de carbone via la fermentation alcoolique qui donne le vin. C'est lors de cette étape que les arômes du raisin se dévoilent. « Certains vins blancs tels que le sauvignon ont des notes de buis et de fruits exotiques : c'est dû aux thiols, des molécules issues de la fermentation », explique Jean-Michel Salmon, chercheur à l'Inra, spécialisé en microbiologie et œnologie. Plus de 200 souches de levures différentes existent sur le marché : elles sont sélectionnées ensuite selon les composés aromatiques qu'on souhaite retrouver.

Du côté des fromages, ce sont par exemple des bactéries propioniques qui donnent au gruyère sa saveur pendant l'affinage. Quant au champignon *Penicillium roqueforti*, il confère au roquefort son goût prononcé et ses teintes bleutées.

On va même jusqu'à recréer des arômes de toutes pièces grâce aux microbes. La saveur du beurre, associée à la molécule de diacétyle, peut ainsi être produite grâce aux bactéries *Lactococcus lactis*. Selon la réglementation, les industriels peuvent indiquer « arômes naturels » sur l'étiquette d'un produit contenant des arômes issus de ce procédé, par opposition à la synthèse chimique. On peut ainsi, grâce à des champignons, levures ou bactéries, obtenir une trentaine au moins de molécules aromatiques – des arômes de l'amande amère à celui de la pêche, en passant par ceux de la fraise ou de la noisette.



© Tashal/Shutterstock.com