



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 22 février, 17h, heure locale

UNE NOUVELLE FAÇON DE LUTTER CONTRE LES BACTÉRIES?

Chez les bactéries, les systèmes toxine-antitoxine se composent d'un ensemble de deux gènes étroitement liés. Situés sur le même chromosome, ils codent à la fois pour une protéine «poison» (la toxine) et pour un «antidote» correspondant (l'antitoxine). Normalement, l'antitoxine se fixe sur la toxine, empêchant celle-ci d'agir. Or, en réponse à un stress environnemental, les protéines de l'antitoxine se dégradent, permettant à la toxine d'empoisonner les cellules. Une équipe de microbiologistes de l'Université de Genève (UNIGE) ont étudié le système toxine-antitoxine HigBA, présent dans de nombreuses bactéries pathogènes et non-pathogènes, et découvert un nouveau mécanisme régulateur. En agissant sur la toxine, ce mécanisme constitue en quelque sorte un «bouton suicide» qui tue la cellule. Une découverte qui ouvre potentiellement la porte à de nouveaux traitements des infections bactériennes. A lire dans *Nature Microbiology*.

Depuis un certain temps, les scientifiques étudient la possibilité d'utiliser des systèmes toxine-antitoxine comme moyen de lutte contre les infections bactériennes. Or, en fonction des toxines impliquées, leur activation a pour résultat soit de tuer les bactéries, soit de les plonger dans un état de dormance durant lequel elles deviennent persistantes aux antibiotiques. A l'issue du traitement antibiotique, les cellules bactériennes sortent de leur hibernation, plus agressives et coriaces que jamais. L'activation de toxines est donc un outil à utiliser avec grande prudence.

Patrick Viollier et son équipe de la Faculté de médecine de l'UNIGE étudient la bactérie *Caulobacter crescentus*. Ils avaient mis en évidence, dans leurs précédents travaux, le système toxine-antitoxine HigBA. Ils sont aujourd'hui en mesure d'expliquer pourquoi ce système en particulier pourrait s'avérer être une arme puissante contre les infections bactériennes. «Normalement, l'activation de toxines fait entrer les cellules dans un état d'hibernation en arrêtant leurs fonctions de base, ce qui leur permet de se réactiver ultérieurement», explique Clare Kirkpatrick, auteure principale de l'étude. «HigBA, en revanche, agit de manière très ciblée, tant pour les conditions de son activation que pour la manière dont il y répond. Exclusivement destiné à répondre aux lésions causées à l'ADN de ces bactéries, il attaque un petit ensemble de cibles essentielles dans la cellule, entraî-

nant inévitablement la mort cellulaire.»

Lutter contre les bactéries avec leurs propres armes

Dans la plupart des cas, il est impossible de désactiver artificiellement le gène de l'antitoxine. Les scientifiques de l'UNIGE y sont cependant parvenus grâce au mécanisme particulier régissant la régulation des gènes de HigBA. De manière générale, l'expression des gènes est régulée par des protéines de liaisons appelés « facteurs de transcription », qui peuvent soit activer, ou au contraire réprimer, l'expression des gènes. Dans la famille des systèmes toxine-antitoxine à laquelle HigBA appartient, l'antitoxine agit comme un facteur répressif de transcription qui empêche le gène de la toxine, comme celui de l'antitoxine, d'être exprimés.

Normalement, l'antitoxine est le seul et unique facteur de transcription régulant l'expression des gènes de la toxine et de l'antitoxine. Le système HigBA, en revanche, est aussi régulé par un second facteur de transcription se mettant en action en réponse aux lésions de l'ADN. Celui-ci est capable de réprimer la transcription des gènes beaucoup plus rigoureusement que ce qu'accomplissent habituellement les antitoxines. C'est cette double régulation qui permet la mutation du gène de l'antitoxine : au lieu de répondre au stress en général, il ne répond qu'au stress lié aux dommages causés à l'ADN. «Contre toute attente, nous avons constaté que HigBA agit comme un «bouton suicide» hautement spécifique lorsque l'ADN des bactéries subit des lésions, comme celles causées par les antibiotiques», ajoute Clare Kirkpatrick.

Le système toxine-antitoxine HigBA se trouvant dans de nombreuses bactéries, le mécanisme identifié chez *C. crescentus* devrait également être présent dans ces autres bactéries. À partir de là, des stratégies visant à activer ou bloquer la toxine peuvent être imaginées. «Notre découverte peut changer notre manière de lutter contre les infections bactériennes. Plutôt que d'utiliser des armes chimiques, c'est-à-dire de manière générale un antibiotique, nous pourrions forcer les bactéries à retourner leurs armes contre elles-mêmes en utilisant deux antibiotiques spécifiques conjointement», conclut Patrick Viollier.

contact

Clare Kirkpatrick

022 379 55 15

Clare.Kirkpatrick@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour

CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch