



Paris, le 11 décembre 2006

Information presse

Maladies inflammatoires de l'intestin : les leçons de *Shigella*

La bactérie *Shigella flexneri*, responsable de la shigellose ou dysenterie bacillaire, agit par invasion des cellules intestinales. Des chercheurs de l'Institut Pasteur associés à l'Inserm viennent de montrer comment cette bactérie module la réponse inflammatoire au niveau de ces cellules pour assurer sa survie. En décryptant les mécanismes en jeu, ils pointent des cibles thérapeutiques nouvelles, ouvrant la voie à la recherche de nouvelles générations d'anti-inflammatoires et d'immunomodulateurs. Ainsi, l'étude d'une maladie bactérienne pourrait servir à terme au traitement de maladies telles que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn.

La shigellose ou dysenterie bacillaire est une des maladies diarrhéiques les plus sévères, à l'origine de 600 000 à un million de décès par an. Les bactéries responsables de cette maladie, les shigelles, envahissent les cellules épithéliales intestinales puis le tissu constituant la muqueuse recto-colique. Ce processus aboutit à une recto-colite aiguë marquée par une sévère destruction tissulaire inflammatoire.

L'équipe de Philippe Sansonetti, chef de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire (Unité Inserm 786 « Colonisation et invasion microbienne des muqueuses »)   l'Institut Pasteur, est spécialisée dans l'étude de cette infection, qui sert également de modèle pour la compréhension d'autres maladies inflammatoires de l'intestin.

Elle vient de démontrer que les shigelles avaient développé des stratégies leur permettant de moduler la réponse inflammatoire, première ligne de défense de l'hôte, pour la diminuer et changer son profil afin de survivre dans l'épithélium intestinal.

L'activation des gènes pro-inflammatoires dans la cellule de l'hôte dépend en grande partie de l'activation d'une voie de signalisation nommée NF- B. Pour activer ces gènes, le facteur protéique NF- B doit d'abord être libéré du complexe qu'il forme dans le cytoplasme cellulaire avec une autre molécule (I- B). Il peut alors passer dans le noyau cellulaire et activer les gènes pro-inflammatoires.

Les chercheurs ont montré que *Shigella*  tait capable de bloquer la voie NF- B à deux niveaux.

Dans un premier travail réalisé par le groupe de Claude Parsot et paru dans PNAS (1), ils ont démontré que *Shigella* injecte dans les cellules cibles, par le biais d'une « seringue moléculaire », une protéine appelée OspG qui maintient NF-κB sous forme de complexe dans le cytoplasme, l'empêchant ainsi de passer dans le noyau cellulaire et donc d'activer les gènes pro-inflammatoires.

Dans une seconde étude menée par Laurence Arbibe qui vient de paraître dans Nature Immunology (2), en collaboration avec un autre groupe pasteurien, l'équipe montre qu'une seconde protéine injectée dans les cellules par la bactérie, OspF, agit elle dans le noyau cellulaire, empêchant par des modifications « épigénétiques », l'accès du complexe NF-κB à ses promoteurs cibles et donc l'activation de gènes pro-inflammatoires essentiels à la réponse innée.

« Ces découvertes révèlent donc deux étapes importantes de la réponse inflammatoire que *Shigella* est capable de bloquer. Nous allons désormais pouvoir rechercher des molécules qui bloquent ces étapes précises, et, nous l'espérons, trouver ainsi de nouveaux médicaments contre les maladies inflammatoires intestinales », souligne Philippe Sansonetti.

Ainsi, une des solutions proposée par les chercheurs pour trouver de nouveaux moyens thérapeutiques contre les maladies inflammatoires de l'intestin vise à essayer de mimer les stratégies mises au point par une bactérie au cours d'une longue co-évolution avec son hôte humain...

Sources :

(1) « *The Shigella flexneri effector OspG interferes with innate immune responses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes* » : **PNAS**, 27 septembre 2005

Dong Wook Kim¹, Gerlinde Lenzen², Anne-Laure Page¹, Pierre Legrain², Philippe Sansonetti¹ et Claude Parsot¹

1. Unité de Pathogénie microbienne moléculaire, unité mixte Institut Pasteur-Inserm U786. 2. Hybrigenics, Paris.

(2) « *An injected bacterial effector targets chromatin access for nuclear factor kappa B to alter transcription of host immune genes* » : **Nature Immunology**,

Laurence Arbibe^{1,2}, Dong wook Kim^{1,2}, Eric Batsche³, Thierry Pedron^{1,2}, Bogdan Mateescu³, Christian Muchardt³, Claude Parsot^{1,2} et Philippe Sansonetti^{1,2}

1. Unité de Pathogénie microbienne moléculaire, Institut Pasteur, Paris 2. Inserm U786 3. Expression génétique et maladie, URA 1644 du Cnrs, Département de Biologie du Développement, Institut Pasteur, Paris.

Contacts :

Service de presse de l'Institut Pasteur :

Nadine Peyrolo ou Corinne Jamma, tél : 01 40 61 33 41, cjamma@pasteur.fr

Service de presse de l'Inserm :

Séverine Ciancia, tél : 01 44 23 60 86, presse@tolbiac.inserm.fr