



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 20 novembre 2018, 17h heure locale

Le cheval de Troie du staphylocoque doré

La bactérie infectieuse détourne à son profit une structure mise en place par les cellules humaines, afin de les détruire et d'envahir l'organisme.

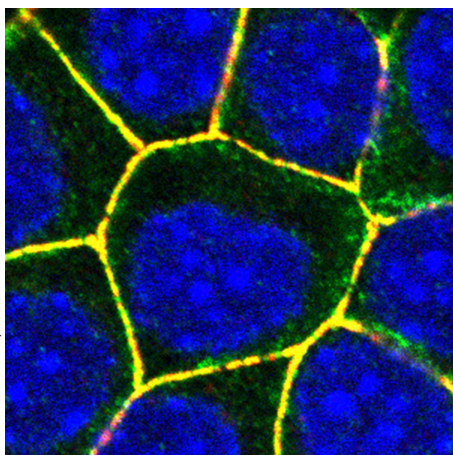
Le staphylocoque doré est responsable de nombreux types d'infections parfois mortelles chez l'humain. L'une de ses armes les plus redoutables est l' α -toxine, qui détruit les cellules de l'hôte en formant des pores au niveau de leurs membranes. Des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) ont identifié le mécanisme qui permet l'ancrage de ces pores dans la membrane des cellules épithéliales. L'étude, publiée dans la revue *Cell Reports*, montre comment différentes protéines des cellules humaines s'assemblent en un complexe auquel s'arriment de nombreux pores, avec un verrou moléculaire qui stabilise le tout. Les biologistes démontrent également qu'il suffit de bloquer l'assemblage de deux des pièces du complexe pour que les pores puissent être enlevés de la membrane et que les cellules survivent. Identifier les mécanismes cellulaires de l'hôte qui contribuent à la virulence des toxines devient essentiel pour développer des approches thérapeutiques contre les bactéries résistantes aux antibiotiques.

Les cellules épithéliales qui tapissent les muqueuses et la peau constituent les barrières principales à franchir pour le staphylocoque doré. Son arsenal d'attaque est doté d'une arme très efficace, l' α -toxine, qui s'assemble en pores pour trouer les membranes des cellules de l'hôte. Celles-ci deviennent perméables, leur ADN se fragmente et elles finissent par s'autodétruire.

Les jonctions adhérentes contribuent à la virulence bactérienne

Les membranes de nos cellules épithéliales sont équipées de jonctions adhérentes qui contribuent à la formation de nos tissus. Celles-ci sont composées de diverses protéines qui permettent d'unir les cellules adjacentes entre elles, mais aussi de relier la membrane de chaque cellule à son cytosquelette. «Il y a trois ans, nous avons découvert que plusieurs composants des jonctions adhérentes jouent un rôle dans la virulence de l' α -toxine, mais sans en connaître les mécanismes sous-jacents», explique Sandra Citi, professeure au Département de biologie cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE.

Que se passe-t-il donc lorsque le staphylocoque doré sécrète de l' α -toxine en quantité à proximité des cellules épithéliales? En collaboration avec des chercheurs de l'Université de Stanford et de l'Inserm, les biologistes de l'UNIGE ont entrepris d'assembler les pièces existantes du puzzle et d'en découvrir les éléments manquants. «Nous savions déjà que la toxine se lie à une protéine de la membrane cellulaire nommée ADAM10, ce qui provoque la formation de pores et leur regroupement au même endroit», détaille Jimit Shah, chercheur du groupe genevois et premier auteur de l'étude.



Cellules épithéliales dont le noyau est marqué en bleu. ADAM10, qui se lie à l' α -toxine du staphylocoque doré, est localisé dans les jonctions adhérentes qui ceinturent les cellules (jaune).

Un Lego moléculaire permet d'ancrer les pores de la toxine

Les scientifiques ont mis au jour l'existence d'un complexe formé de quatre protéines différentes de l'hôte, dont l'assemblage permet d'amarrer ADAM10 aux jonctions adhérentes et de stabiliser l'ensemble avec un verrou moléculaire. La bactérie détourne ainsi un dispositif présent dans les membranes des cellules épithéliales et s'en sert pour les détruire et coloniser les tissus sous-jacents.

Existe-t-il un moyen de contrer l'effet de l'arme bactérienne? «Nous avons démontré que la liaison de deux des protéines du complexe entre elles est cruciale pour que l'ensemble puisse fonctionner. L'inhibition de cette interaction entrave en effet l'assemblage des toxines aux jonctions adhérentes», ajoute Jimit Shah. Les pores formés par l' α -toxine sont alors éliminés de la surface cellulaire, ce qui entraîne le rétablissement de la cellule endommagée et assure sa survie.

De nombreuses souches de staphylocoque doré sont devenues résistantes aux antibiotiques, et certaines le sont même à tous les traitements existants. «Une nouvelle cible thérapeutique potentielle pourrait être le complexe que nous avons découvert. Le développement d'une molécule capable d'inhiber cette interaction au sein du complexe serait vraisemblablement un obstacle à la propagation des souches multirésistantes», conclut Sandra Citi.

contact

Sandra Citi

Professeure au Département de biologie cellulaire

Faculté des sciences

+41 22 379 61 82

Sandra.Citi@unige.ch

DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.088

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch