

15 AVRIL 2019

Communiqué de **presse**



Face à l'antibiorésistance, une nouvelle arme tueuse de bactéries

Observation d'une culture d'une souche de bactérie. Dans la culture d'une souche de bactérie, chaque pastille est imbibée d'un antibiotique différent. Les plages claires autour des disques indiquent que la bactérie a été tuée par l'antibiotique et donc qu'elle n'est pas résistante à celui-ci.
© Institut Pasteur

Quand les premiers antibiotiques ont été découverts au début du XXe siècle, la mortalité due aux maladies infectieuses a drastiquement diminué. Mais l'émergence de bactéries multi résistantes, causée par le mésusage des antibiotiques, fait craindre que, d'ici à 2050, ces mêmes maladies redeviennent la première cause de mortalité dans le monde. Pour compléter l'arsenal face à cette menace, des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS et de de l'Universidad Politécnica de Madrid sont parvenus à programmer une structure génétique bactérienne, la rendant capable de tuer spécifiquement les bactéries multi résistantes aux antibiotiques, sans détruire les bactéries bénéfiques à l'organisme. Ce nouvel outil, contrairement à d'autres approches en développement, est associé à un taux minime d'apparition de nouvelles résistances. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Nature Biotechnology*, le 15 avril 2019.

La découverte des antibiotiques dans les années 1930 a permis des avancées médicales et sociétales sans précédent. Cependant, des mécanismes de résistance des bactéries émergent depuis une vingtaine d'années et se répandent à l'échelle mondiale. Peu de nouveaux

antibiotiques sont développés et le laps de temps, entre l'introduction d'un traitement et la résistance qui s'en suit, est de plus en plus court. La résistance menace notre capacité à traiter les maladies infectieuses, entraînant des invalidités et des décès.

Lors de l'utilisation d'un traitement antibiotique, les molécules thérapeutiques s'en prennent à l'ensemble des bactéries présentes dans le microbiote. Cette destruction non-ciblée entraîne une dysbiose, c'est-à-dire une perturbation de l'équilibre de l'écosystème bactérien, pouvant provoquer l'apparition de bactéries dites opportunistes, ou la résistance à l'antibiotique utilisé. Pour prévenir l'effet délétère des dysbioses, l'enjeu est de développer des stratégies antimicrobiennes hautement spécifiques. Par exemple, l'utilisation de l'outil CRISPR-CAS 9 permet de cibler chez les bactéries pathogènes les gènes de résistance, mais le taux d'échappement de la technique (c'est-à-dire quand le pathogène parvient à échapper aux différents mécanismes de défense mis en place par l'organisme infecté) reste relativement élevé.

Dans cette étude, une équipe scientifique¹ dirigée par Didier Mazel, chercheur à l'Institut Pasteur, a mis au point une stratégie alternative basée sur l'expression spécifique de toxines extrêmement puissantes délivrées par conjugaison. La conjugaison est la capacité des bactéries à s'échanger des gènes, grâce aux plasmides, des molécules d'ADN spécifiques aux génomes bactériens. Dans cette nouvelle stratégie, le gène codant pour la toxine est donc à l'intérieur du plasmide. *« L'utilisation des toxines issues du système « toxine-antitoxine de type II », nous a paru judicieuse, car il s'avère que les bactéries ne développent pas de phénomène de résistance face à cet arsenal. En revanche, l'un des défis de cette méthode est de maîtriser l'extrême puissance des toxines. Afin de contrôler ces toxines, nous avons séparé leurs gènes en deux fragments. Ainsi, nous nous assurons qu'elles ne seraient efficaces qu'en présence des deux morceaux recombinés »* explique Didier Mazel, principal auteur de l'étude.

Les chercheurs ont vérifié la spécificité de cette toxine chez *Vibrio cholerae*, une bactérie marine qui a pour hôtes naturels certains poissons et crustacés. *« Nous avons d'abord cherché à faire exprimer la toxine chez Vibrio cholerae, grâce à un promoteur (région de l'ADN indispensable à la transcription) spécifiquement reconnu par cette bactérie qui exprime le complexe de la toxine et l'active »* poursuit Didier Mazel. Puis, ils ont affiné encore plus cette "arme" pour que la toxine puisse cibler uniquement les souches de *Vibrio cholerae* résistantes aux antibiotiques. Pour ce faire, les scientifiques ont créé un module génétique exprimant un inhibiteur hautement spécifique de la toxine, une antitoxine, qui s'éteint lorsque la bactérie contient des gènes de résistances. En conjuguant ces deux procédés, ils ont ainsi mis au point une structure génétique dont l'efficacité a été vérifiée *in vivo* dans les communautés complexes naturelles de bactéries du microbiote chez le poisson zèbre et l'artémie.

« Le niveau d'échappement de cette stratégie alternative est très faible. Elle peut maintenant facilement être adaptée à la destruction spécifique de nombreux autres pathogènes. Nous devons maintenant améliorer le processus de délivrance du gène par le plasmide » conclut Didier Mazel.

L'outil génétique conçu par Didier Mazel et son équipe ainsi que ses applications ont fait l'objet d'une demande de brevet déposée par l'Institut Pasteur et le Centre National de la Recherche Scientifique. Cette demande de brevet européen EP18306780 a été déposée le 20 décembre 2018 et s'intitule *Intein mediated protein splicing system for controlled expression of proteins – Use in the expression of toxins in target cells.*

¹ Laboratoire : Plasticité du génome bactérien - UMR3525, Génétique des génomes (Institut Pasteur/CNRS)

Outre les organismes cités dans le premier paragraphe, ces travaux ont pu bénéficier du financement du projet européen *Future and Emerging Technologies (H2020)*, du *Labex Ibeid*, et de la *FRM (Fondation pour la recherche médicale)*.

Vidéo expliquant la découverte : <https://www.youtube.com/watch?v=dLYL1rNXBX0>

source

Engineered toxin-intein antimicrobials can selectively target and kill antibiotic-resistant bacteria in mixed populations, *Nature Biotechnology*, 15 avril 2019

Rocío López-Igual¹, Joaquín Bernal-Bayard², Alfonso Rodríguez-Patón³, Jean-Marc Ghigo² and Didier Mazel¹

¹ Institut Pasteur, Unité de Plasticité du Génome Bactérien, Département Génomes et Génétique, UMR3525, CNRS, Paris, France

² Institut Pasteur, Unité de Génétique des Biofilms, 28 rue du Dr. Roux, 75724, Paris, CEDEX 15, France

³ Universidad Politécnica de Madrid, Departamento de Inteligencia Artificial, ETSIINF, 28040 Madrid, Spain

DOI : 10.1038/s41587-019-0105-3

contact

Service de presse de l'Institut Pasteur

MYRIAM REBEYROTTE 01 45 68 81 01

NATHALIE FEUILLET 01 45 68 81 09

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

presse@pasteur.fr