

Une nouvelle piste contre la Tuberculose ?

Une nouvelle piste pour lutter contre le bacille de la tuberculose, microorganisme qui tue encore chaque année près de 1,5 millions de personnes à travers le monde, vient d'être ouverte par une équipe franco-britannique impliquant des scientifiques du CNRS, de l'Inserm, de l'Institut Curie et de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier. Les chercheurs viennent de découvrir qu'un acide aminé, l'aspartate, est essentiel au développement du bacille car il constitue sa principale source d'azote. Ils sont parvenus également à établir le mécanisme grâce auquel la bactérie extrait l'aspartate de son hôte. Ces résultats, publiés le 29 septembre 2013 sur le site de la revue Nature Chemical Biology, pourraient permettre de développer de nouveaux antibiotiques ainsi que de nouveaux vaccins créés à partir de souches atténuées du bacille, incapables de s'approvisionner en aspartate.

La tuberculose est une maladie infectieuse qui touche généralement les poumons. Tuant plus de 1,5 millions de personnes chaque année à travers le monde, elle est provoquée par une bactérie appelée *Mycobacterium tuberculosis*. Contre ce bacille, il existe un vaccin, le BCG, dont l'efficacité est trop variable, ainsi que des traitements antibiotiques. Cependant, les médecins sont de plus en plus souvent confrontés à des souches résistantes à plusieurs des antibiotiques disponibles. D'où la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives.

Les chercheurs de l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (CNRS/Université Toulouse III – Paul Sabatier) qui ont coordonné ces travaux se sont intéressés aux mécanismes permettant à *M. tuberculosis* de s'approvisionner en azote, élément essentiel à la synthèse d'un grand nombre de biomolécules, protéines, acides nucléiques, et vitamines par exemple. Ils ont ainsi étudié un transporteur d'acides aminés appelé AnsP1 et montré que cette protéine transmembranaire est chargée de capturer de l'aspartate, un acide aminé, pour l'introduire dans la bactérie. En effet, un mutant du bacille inactivé génétiquement dans ce transporteur s'est révélé incapable de croître dans un milieu contenant de l'aspartate comme unique source d'azote. Dans un second temps, les chercheurs se sont demandés si l'aspartate constituait réellement une importante source d'azote pour le bacille. Pour cela, ils ont employé une technique qui permet de cartographier l'ensemble des métabolites (1) présents dans une cellule. Les chercheurs ont nourri des bacilles avec de l'aspartate contenant un isotope lourd

de l'azote. Ils ont ainsi montré, qu'effectivement, *M. tuberculosis* assimilait l'azote issu de l'aspartate, qui se retrouvait dans de nombreuses molécules synthétisées par le microorganisme.

Les chercheurs ont montré, grâce à une technique d'imagerie des petites molécules, que lorsque des macrophages (cellules du système immunitaire très présentes dans les voies pulmonaires) infectés par le bacille étaient mis en présence d'aspartate lourd, celui-ci se retrouvait finalement à l'intérieur du pathogène. Autrement dit, AnsP1 permet au bacille de capturer l'azote de sa cellule hôte. Lors d'expériences *in vivo*, les chercheurs ont infecté des souris avec un bacille dont AnsP1 était inactivé. De façon surprenante, cette souche s'est révélée fortement atténuée : elle se multipliait plus lentement et endommageait beaucoup moins les poumons des souris que les souches normales. Ceci révèle le rôle insoupçonné de ce transporteur d'aspartate dans la virulence de la mycobactérie.

AnsP1 et les autres molécules impliquées dans le métabolisme de l'aspartate pourraient alors constituer des cibles de choix pour de nouveaux antibiotiques. Par ailleurs, cette souche mutante dont AnsP1 a été inactivée pourrait être un bon candidat pour la conception de nouveaux vaccins capables de fournir une meilleure et plus longue protection que le BCG.

Notes :

(1) Petite molécule organique intermédiaire ou issue du métabolisme; le glucose ou l'aspartate, par exemple, sont des métabolites.

Références :

Mycobacterium tuberculosis nitrogen assimilation and host colonization require aspartate, Alexandre Gouzy, Gérald Larrouy-Maumus, Ting-Di Wu, Antonio Peixoto, Florence Levillain, Geanncarlo Lugo-Villarino, Jean-Luc Gerquin-Kern, Luiz, Pedro Sório de Carvalho, Yannick Poquet & Olivier Neyrolles. *Nature Chemical Biology*.

Contacts :

Chercheur | Olivier Neyrolles | T05 61 17 54 75/06 01 14 19 64 | Olivier.Neyrolles@ipbs.fr

Presse CNRS | Laetitia Louis | T 01 44 96 51 37 | laetitia.louis@cnrs-dir.fr