

## TUBERCULOSE

Lorsque l'infection  
bactérienne est  
bloquée

Une fois dans les poumons de son hôte, *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose, se réplique dans certaines cellules du système immunitaire : les macrophages. Mais lorsque la protéine Tirap n'est pas exprimée dans ces derniers, l'infection est radicalement freinée.

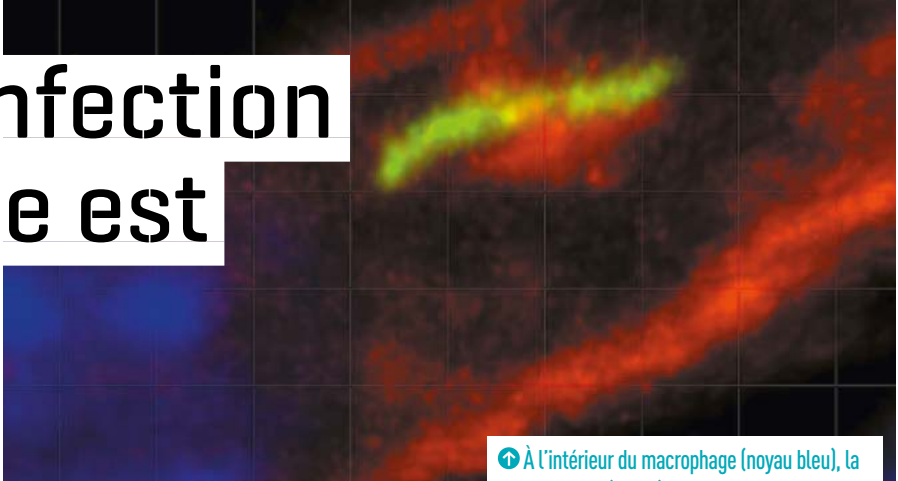
**En France, la tuberculose tue encore. Une centaine de cas fatals sont recensés chaque année, sur quelque 5 000 infections déclarées.** En cause : la capacité de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* à résister aux antibiotiques qui constituent le principal traitement de cette maladie. Des travaux réalisés à l'institut Pasteur de Lille apportent de nouvelles connaissances sur la façon dont le système immunitaire du patient répond à une attaque de cette bactérie. Menées par **Arnaud Machelart** et **Imène Belhaouane**, dans l'équipe de **Priscille Brodin**, directrice de recherche Inserm, ces avancées sont importantes car, comme l'explique la scientifique, « on connaît aujourd'hui très bien les armes de la bactérie, mais on ne sait toujours pas grand-chose de la réponse de l'hôte ».

Lorsqu'elle entre dans l'organisme de son hôte par les voies aériennes, la bactérie se dirige vers les poumons. Là, elle est phagocytée par certains acteurs du système immunitaire théoriquement chargés de la détruire, les macrophages, dont elle détourne la machinerie cellulaire afin de se multiplier, puis de se disséminer. Qu'utilise-t-elle précisément chez les macrophages ? « Nous avons effectué un criblage génétique afin de le découvrir, en collaboration avec **Mathias Chamailard**,

directeur de recherche Inserm au laboratoire de physiologie cellulaire à Villeneuve-d'Ascq », explique Priscille Brodin. C'est ainsi qu'une protéine, Tirap (également baptisée MAL), a attiré l'attention des chercheurs. Dans un deuxième temps, des tests réalisés in vitro sur des macrophages et in vivo sur des souris ont confirmé son importance : « Les macrophages dans lesquels la protéine Tirap n'est pas exprimée sont plus résistants à la bactérie. Cette dernière ne s'y réplique pas. Quatre jours après infection, on compte ainsi beaucoup moins de bactéries », décrit la chercheuse.

Tirap est connue pour être impliquée dans une voie de signalisation immunitaire participant au processus inflammatoire. Mais ce n'est pas pour cela que son absence empêche *Mycobacterium tuberculosis* de se répliquer : « Nous avons mis le doigt sur une nouvelle fonction de cette protéine qui n'avait pas été décrite, se félicite Priscille Brodin. Lorsque la bactérie est phagocytée par le macrophage, elle est enfermée dans un compartiment nommé "vacuole". Pour qu'elle puisse se multiplier et se disséminer, il faut que la vacuole se rompe, ce qui n'est possible que dans un environnement non acidifié. Or Tirap intervient dans le processus d'acidification qui empêche la rupture de la vacuole. »

Néanmoins, il reste certaines zones floues dans ce mécanisme. Les souris qui portent une mutation de Tirap sur leurs deux chromosomes restent sensibles à la bactérie responsable de la tuberculose. À l'inverse, celles porteuses d'une seule copie du gène muté sont résistantes à l'infection. Pour Priscille Brodin, c'est sans doute que la



À l'intérieur du macrophage (noyau bleu), la protéine Tirap (rouge) est détectée en surface de la vacuole dans laquelle réside *Mycobacterium tuberculosis* (vert).

© Elisabeth Weikmester

protéine Tirap joue un rôle dans d'autres cellules actives dans la réponse immunitaire, comme les neutrophiles ou les lymphocytes, et pas uniquement dans les macrophages.

Ces découvertes pourraient ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, en complément de la quadrithérapie antibiotique aujourd'hui proposée aux patients atteints de tuberculose. « Il existe des médicaments sur le marché qui ciblent la voie de signalisation dans laquelle Tirap est impliqué, par exemple le ruxolitinib indiqué dans les réactions du greffon contre l'hôte, rapporte Priscille Brodin. Ils ne sont pas destinés à traiter la tuberculose mais on pourrait imaginer un repositionnement. » Avant cela, il faudra identifier le rôle de Tirap dans les cellules autres que les macrophages. Il ne faudrait pas que le traitement soit plus dangereux que la maladie. **Bruno Scala**

🔗 **Criblage génétique.** Technique qui permet d'identifier les gènes impliqués dans un phénomène donné en étudiant l'effet de nombreuses mutations

🔗 **Neutrophile.** Classe de globules blancs (leucocytes) la plus abondante qui forment la première ligne de défense de l'organisme contre les infections bactériennes

🔗 **Lymphocyte.** Cellule qui joue un rôle clé dans l'immunité adaptative, notre seconde ligne de défense

**Arnaud Machelart, Imène Belhaouane, Priscille Brodin** : unité 1019 Inserm/CHU de Lille/CNRS/ Institut Pasteur/Université de Lille, Centre d'infection et immunité de Lille

**Mathias Chamailard** : unité 1003 Inserm/Université de Lille, Laboratoire de physiologie cellulaire : canaux ioniques inflammation cancer

📄 I. Belhaouane et al. *PLoS Pathog.*, 8 mars 2023 ; doi : 10.1371/journal.ppat.1011192