

Le **développement de résistances** par les pathogènes menace de plus en plus **notre santé**. Les chercheurs de **InfectX** sont donc sur la piste de **nouvelles approches thérapeutiques**.

Par Matthias Scholer

«Il n'y a pas de remède miracle unique, pas de «magic bullet», relativise d'entrée le Professeur Dehio. Ce concept choc est pourtant la paraphrase du scénario idéal pour son travail de recherche: «Trouver une approche thérapeutique qui permette de combattre tous les virus et toutes les bactéries. Et ce sans développement de résistances et d'effets secondaires sur les patients.» Et quand bien même aucun produit miracle unique ne pourrait être utilisé contre tous les pathogènes, il y a un besoin urgent d'innovations dans le combat contre les maladies infectieuses. «En raison du développement des résistances, de nombreuses maladies d'origine virale ou bactérienne connaissent une expansion alarmante», explique Christoph Dehio.

D'après les nouvelles estimations de l'OMS, 25 000 personnes meurent chaque année en Europe des suites d'infections bactériennes contre lesquelles les antibiotiques autorisés n'ont plus aucun effet.

Des stratégies fondamentalement nouvelles

Jusqu'à aujourd'hui, les substances anti-infectieuses fonctionnaient en attei-

gnant directement le pathogène en cause. Afin de ménager l'organisme hôte au maximum, on cible avec ces médicaments des molécules présentes uniquement chez le pathogène. La pénicilline, par exemple, attaque spécifiquement la paroi cellulaire des bactéries, alors que d'autres antibiotiques bloquent des enzymes du métabolisme bactérien absents chez l'homme.

Le point faible de cette approche thérapeutique: les structures-cibles peuvent se modifier au hasard de mutations génétiques. Surgissent alors des agents infectieux qui sont résistants aux médicaments. Comme les pathogènes sont nombreux et très variés, la formation de résistances ne se fait jamais attendre, même lorsqu'on applique de nouveaux médicaments.

«Il faut des stratégies fondamentalement nouvelles pour combattre les infections», insiste Christoph Dehio. Le but premier du projet RTD «InfectX» que ce chercheur dirige depuis trois ans est de trouver de telles approches innovantes. Les «pathogènes intracellulaires» figurent en ligne de mire. Ceux-ci comprennent tous les virus, mais aussi les bactéries qui nécessitent, pour leur développement et leur reproduction, des

structures et des mécanismes de la cellule-hôte et qui se servent même de son métabolisme pour se nourrir et s'approvisionner en énergie. «Nous nous intéressons de près à ce qui se passe, au niveau moléculaire, entre ces pathogènes et la cellule-hôte infectée», explique Dehio.

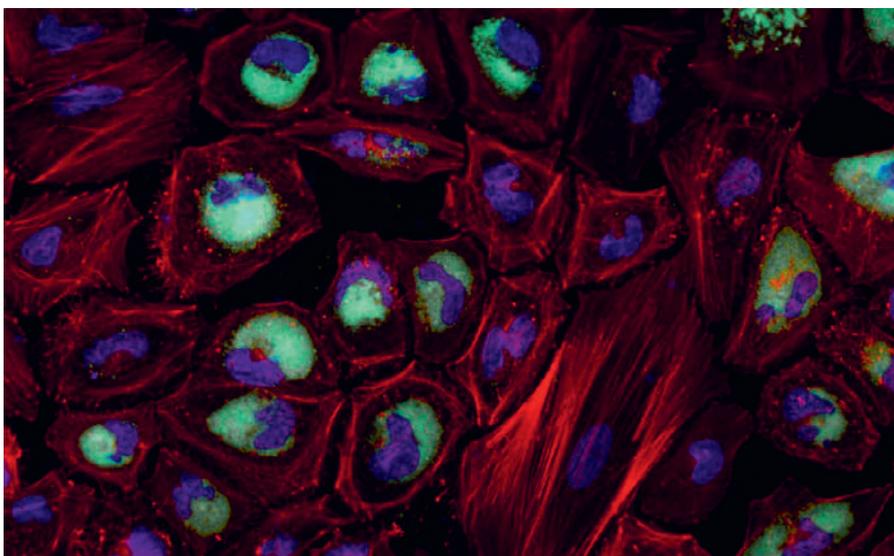
Couper le soutien de l'hôte au processus d'infection

Dans le cadre d'InfectX, le processus d'infection de 5 bactéries et 4 sortes de virus est étudié en détail. «Le comportement de ces pathogènes est représentatif de la plupart des germes intracellulaires. Dans tous les cas, ces pathogènes sont dépendants à des éléments spécifiques de la machinerie de base de la cellule-hôte, quels que soient leurs effets cliniques ou le tissu qu'ils atteignent», précise le scientifique. Les chercheurs veulent donc non seulement étudier le processus infectieux des pathogènes individuels, mais aussi développer un modèle solidement étayé pour simuler le processus infectieux d'un maximum d'agents pathogènes intracellulaires. «Ce modèle nous permettrait de distinguer les pathogènes les uns des autres et de définir des cibles thérapeutiques», résume Christoph Dehio.

La progression de l'infection devrait être stoppée en coupant le soutien involontaire de la cellule-hôte. C'est là que se trouve la grande différence par rapport à la stratégie thérapeutique courante. Ce procédé permet de bloquer le pathogène au moment même où il s'introduit dans la cellule, pendant son transport à travers celle-ci ou quand il tente de se reproduire au moyen de structures propres à la cellule. L'avantage: les pathogènes ne peuvent pas développer de résistance dans ce contexte.

Étude complexe

Bien que le principe semble simple, l'exercice est fortement compliqué par la multitude d'interactions moléculaires entre l'hôte et l'intrus. C'est pourquoi les chercheurs d'InfectX investissent beau-



Cellules humaines après l'infection par la bactérie *Brucella abortus* (en bleu, le noyau cellulaire; en rouge, le cytosquelette; en vert, les pathogènes intracellulaires). Photo: InfectX

coup de temps dans le développement de méthodes et de protocoles. Comme les travaux de recherche sont menés en parallèle dans les Universités de Bâle et de Zurich ainsi qu'à l'EPFZ, les chercheurs veillent particulièrement à une standardisation stricte: «Le procédé expérimental tout comme les calculs informatiques doivent être définis dans le détail. Ce n'est qu'ainsi que l'on peut obtenir un modèle complet et applicable à tous les pathogènes.»

L'identification des facteurs essentiels

La recherche tourne à plein régime. À l'heure actuelle, les scientifiques passent au crible l'intégralité du génome humain à la recherche des facteurs essentiels du processus d'infection.

Dans ce cadre, on utilise notamment des plaques de culture cellulaire spéciales qui contiennent de très nombreux petits compartiments. Pour chaque expérience, ces compartiments sont recouverts d'une couche de cellules humaines. Ensuite, au moyen de la technique d'interférence par ARN, l'un des 20 000 gènes humains est désactivé de façon sélective dans les cellules de chaque compartiment. Enfin, un agent infectieux défini (bactérie ou virus) est placée dans chaque compartiment. «En conséquence, un processus infectieux standardisé a lieu dans chaque compartiment. Si la reproduction intracellulaire du pathogène est plus rapide, plus lente ou carrément absente dans un compartiment donné, cela nous permet de tirer des conclusions quant au rôle du gène inactivé dans ce compartiment particulier», explique le microbiologiste.

Afin de quantifier l'avancée du pathogène, son activité est observée visuellement dans chaque compartiment. Le professeur Dehio explique le procédé: «Nous employons des pathogènes qui, par une astuce génétique, produisent une protéine fluorescente. Cela nous permet de suivre le progrès de l'infection et le taux de reproduction du pathogène.»

Recherche fondamentale, modélisation et visions du futur

Les scientifiques récoltent aussi au passage des informations fondamentales comme l'activité du squelette cellulaire, la taille du noyau cellulaire et quelques 250 autres paramètres de mesure. «Jusqu'à présent, on connaît seulement



L'équipe comprend également des bioinformaticiens qui développent des programmes spéciaux pour l'analyse de millions de clichés microscopiques en collaboration avec SyBIT (d.g.à d. Mario Emmenlauer, Christoph Dehio, Pauli Rämö). Photo: msc

la fonction d'un tiers du matériel héréditaire humain. Nos données devraient contribuer à combler cette lacune», insiste le chercheur.

Pour Christoph Dehio, ce mélange de recherche biomédicale fondamentale, de modélisation de relations complexes et de développement d'approches thérapeutiques innovantes représente un bon exemple de recherche dans le domaine de la biologie des systèmes: «La collabo-

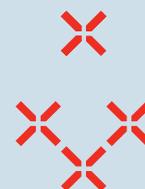
ration entre différentes spécialités et institutions rend possible l'étude d'un domaine aussi vaste et la découverte de nouvelles données potentiellement intéressantes pour l'industrie.»

Ce projet est en outre porteur de l'espoir justifié que d'ici quelques années peut-être, notre vie ne sera plus menacée par des pathogènes devenus résistants.

L'équipe d'InfectX

InfectX regroupe un consortium de 11 groupes de recherche dont dix basés en Suisse.

- **Prof. Christoph Dehio**, Biozentrum, Université de Bâle – Coordination, infections bactériennes (*Brucella* et *Bartonella*)
- **Prof. Cécile Arrieumerlou**, Biozentrum, Université de Bâle, infections bactériennes (*Shigella*)
- **Prof. Niko Beerenwinkel**, ETHZ, D-BSSE à Bâle, modélisation
- **Prof. Peter Bühlmann**, ETHZ, Zurich, modélisation
- **Prof. Pascale Cossart**, Institut Pasteur, Paris, infections bactériennes (*Listeria*)
- **Prof. Urs Greber**, Université de Zurich, infections virales (adénovirus et rhinovirus)
- **Prof. Wolf-Dietrich Hardt**, ETHZ, Zurich, infections bactériennes (*Salmonella*)
- **Prof. Ari Helenius**, ETHZ, Zurich, infections virales (virus vaccinia)
- **Prof. Lucas Pelkmans**, Université de Zurich, infections virales (rotavirus)
- **Prof. Christian von Mering**, Université de Zurich, modélisation
- **Prof. Bernd Wollscheid**, ETHZ, Zurich, protéomique



InfectX
Systems Biology
of Pathogen
Entry into Human Cells

InfectX en un coup d'œil

Directeur: Prof. Christoph Dehio (Biozentrum, Université de Bâle)

Nombre de groupes de recherche: 11

Rapport chercheurs:administrateurs 56:2

Rapport biologistes:non-biologistes 40:18 (administrateurs inclus)

Budget total (2010–2013): 10,3 millions CHF, dont 5,1 millions CHF de SystemsX.ch