**Zeitschrift:** Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique
**Herausgeber:** Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique
**Band:** - (2007)
**Heft:** 75

**Artikel:** Travail de détective pour débusquer les agents de la tuberculose
**Autor:** Fischer, Roland
**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-971284

**Nutzungsbedingungen**
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 17.07.2025

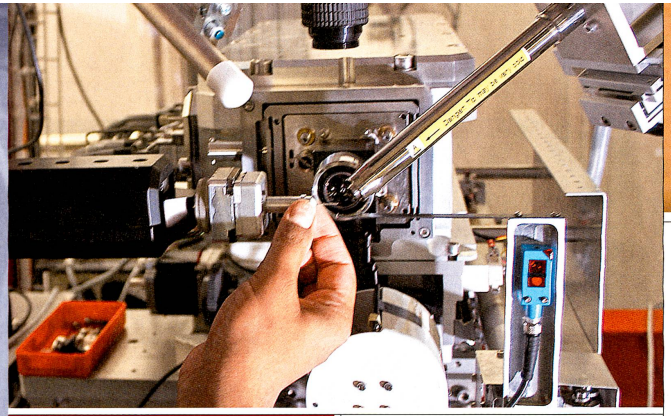
**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

# Travail de détective pour débusquer les agents de la tuberculose

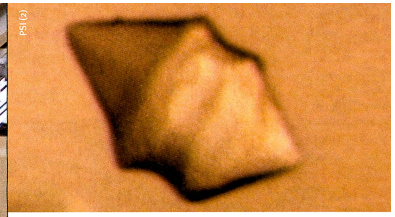
PAR ROLAND FISCHER

**Cette maladie n'existe pas que dans les vieux romans. Elle demeure un problème sanitaire préoccupant, d'autant plus que les souches bactériennes sont de plus en plus résistantes. A l'aide du synchrotron de l'Institut Paul Scherrer (PSI), le biochimiste Jean Pieters cherche avec succès de nouvelles voies thérapeutiques.**

Radiologie/Universitätsklinikum Aachen

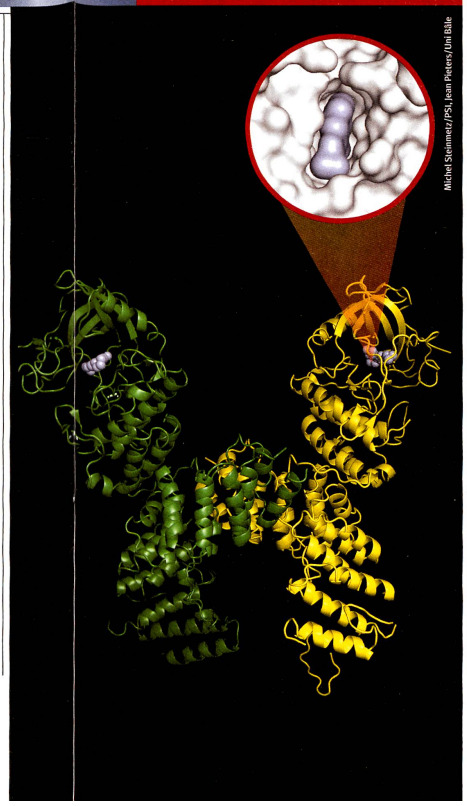


PSI (2)



La bactérie de la tuberculose utilise des astuces pour tromper le système immunitaire. Elle assure ainsi sa survie grâce à la protéine PknG (en bas). Le groupe de recherche de Jean Pieters a toutefois trouvé un inhibiteur qui limite fortement le fonctionnement des PknG et donc la multiplication des agents de la maladie. La structure de la molécule de PknG a été analysée en collaboration avec une équipe du PSI au moyen de rayons X de la source de lumière synchrotron (en haut) qui bombardent un cristal de protéine (en haut à droite). A gauche, des poumons atteints par la tuberculose.

Michel Steinmetz/PSI, Jean Pieters/Uni Bâle



La chose serait dans le fond très facile. Lorsque des agents pathogènes indésirables pénètrent dans le corps, ils sont rapidement identifiés et une défense en cascade se met en place. Le système immunitaire nous protège, la plupart du temps sans même que nous nous en rendions compte.

Quelques agents pathogènes de maladies ont toutefois trouvé le moyen de jouer au chat et à la souris avec le système immunitaire afin de le désorienter et d'éviter habilement ses patrouilles. Le virus HIV est précisément l'un de ces agents agissant de manière très astucieuse en terrain ennemi. L'agent pathogène de la tuberculose réussit également à tromper le système immunitaire (ainsi que les scientifiques) et comme les souches bactériennes sont de plus en plus résistantes aux médicaments, cette affection est à nouveau en progression depuis une vingtaine d'années.

La situation est particulièrement préoccupante dans les pays du Tiers Monde ainsi qu'en Russie. L'Europe occidentale connaît aussi parfois des infections, en particulier chez des personnes dont le système immunitaire est affaibli. Dans notre pays, la tuberculose est heureusement rarement mortelle. Plus de deux millions de personnes meurent néanmoins chaque année dans le monde des suites de cette maladie.

Le professeur Jean Pieters du Biozentrum de l'Université de Bâle défriche depuis plus de dix ans de nouvelles voies pour venir à bout de l'agent pathogène de la tuberculose. A la base, ce n'est même pas par intérêt médical qu'il s'est attaqué à cette « mission spéciale ». Ce biochimiste essayait simplement de comprendre comment le système immunitaire humain s'activait.

Il a ainsi commencé à travailler avec des bactéries vivantes et c'est dans ce contexte qu'il a jeté son dévolu sur l'agent pathogène de la tuberculose, un « agitateur » particulièrement intéressant. Cette approche a été payante puisque le professeur et ses collaborateurs ont entre-temps découvert de nouveaux aspects du mécanisme de l'infection.

L'été dernier, ils ont pu annoncer deux succès en même temps. Leurs recherches sur les protéines coronine 1 et PknG ont pu montrer deux points faibles de la bactérie, ce qui a permis de franchir un pas supplémentaire dans le développement de médicaments plus efficaces.

## Camouflage parfait

Les agents pathogènes de la tuberculose utilisent une astuce très particulière dans leur jeu de cache-cache avec le système immunitaire. Ils n'essayent même pas d'échapper aux macrophages. Ils se laissent avaler puis, durant la digestion (lyse en biologie moléculaire), ils résistent à l'intérieur des cellules immunitaires. Ainsi camouflée, la bactérie s'aménage une cachette parfaite. Cette stratégie ne fonctionne toutefois que lorsque les agents pathogènes peuvent utiliser une protéine appelée coronine 1, dont on commence seulement à comprendre le rôle.

Depuis 1999, on soupçonnait déjà la coronine1 d'être impliquée dans le jeu de cache-cache de la tuberculose. L'équipe du professeur Pieters avait alors trouvé que les mêmes traces de protéine se trouvaient dans les cachettes des macrophages. Les coronines semblaient clairement impliquées dans les machinations de la tuberculose, mais elles avaient un bon alibi. On les considérait alors comme des protagonistes importants dans la constitution de la structure cellulaire sans qu'aucun lien avec la tuberculose ne puisse être constaté. La recherche semblait mener à l'inculpation d'un innocent. Pourtant les scientifiques ont insisté. Un examen approfondi mené par deux chercheurs post-doc de l'équipe a ainsi montré que si la coronine1 n'était pas nécessaire au bon fonctionnement des cellules humaines, elle était en revanche indispensable pour la survie des bactéries de la tuberculose.

## Digestion fatale

Une molécule-signal, appelée protéine kinase G, soit PknG en abrégé, est vitale pour la survie de l'agent pathogène de la tuberculose. Le groupe de recherche avait déjà trouvé en 2004 que les bactéries de la tuberculose pouvaient, dès qu'elles se trouvaient à l'intérieur de la cellule hôte, prendre le contrôle des fonctions de la cellule à l'aide de cette protéine et empêcher que la machinerie de la digestion, fatale à tout corps étranger, se mette en marche.

Les kinases peuvent d'ailleurs être bloquées par des médicaments appropriés. Mais il faut s'assurer de développer un bloquant très spécifique. Le corps humain contient nombre de kinases de toutes sortes et ces enzymes doivent également continuer à fonctionner sans difficulté après l'administration d'un médicament.

L'équipe de recherche a rapidement trouvé, avec une start-up active dans le domaine de la biotechnologie, une substance prometteuse (un inhibiteur) qui limitait fortement le fonctionnement des PknG et qui n'avait par ailleurs pratiquement aucun effet sur les kinases humaines.

Afin d'assurer des bases solides à cette observation, il a alors été décidé de faire la lumière sur la structure exacte de la molécule de PknG. Cette étape devait montrer si la substance trouvée était la clé entrant parfaitement dans la serrure de la PknG. L'architecture de la molécule de PknG a été analysée par cristallographie à rayons X, en collaboration avec le groupe de recherche de Michel Steinmetz de l'Institut Paul Scherrer (PSI) de Villigen. Un échantillon cristallisé est soumis aux rayons X et leur diffraction permet de connaître la constitution de l'échantillon. Le processus requiert un rayonnement très intense lorsqu'il s'agit de colosses moléculaires comme les PknG. L'analyse a été faite au synchrotron du PSI.

## Transport délicat de protéines

Le professeur Pieters travaille depuis longtemps avec le PSI. Pour déchiffrer la structure des grosses molécules, des connaissances pointues dans de nombreux domaines sont en effet requises, notamment en physique ou en mathématique. La préparation des échantillons est aussi une affaire délicate.

Deux chercheuses se sont efforcées pendant près de deux ans de nettoyer les protéines et de cultiver de petits cristaux à Villigen. Mais les protéines se décomposaient très vite, elles ne supportaient pas le voyage. Ce n'est que lorsque les biologistes ont amené elles-mêmes leur protéine fraîchement nettoyée dans les plus brefs délais à Villigen qu'une étape supplémentaire a pu être franchie.

Les spécialistes du PSI ont finalement analysé les cristaux et ils ont pu constater à l'écran ce qui avait déjà été observé en laboratoire. La substance trouvée, l'inhibiteur, se lie à une caractéristique particulière de la structure de la molécule de PknG et induit de ce fait un blocage très spécifique. Les détectives de l'équipe du professeur Pieters ont ainsi eu la confirmation qu'ils avaient, une fois de plus, suivi la bonne piste. ■