



## Tuberculose : découverte d'une molécule du système immunitaire essentielle à la lutte contre les mycobactéries

**Seules 10% des personnes infectées par la *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, vont développer la maladie. Pourquoi ? C'est une des questions que s'est posé Jean-Laurent Casanova et son équipe de l'Unité Inserm 980 « Génétique humaine des maladies infectieuses » / Université Paris Descartes avec leurs collaborateurs de l'Université Rockefeller de New York. Pour tenter d'y répondre, les chercheurs se sont penchés sur l'étude des composantes génétiques de la susceptibilité aux mycobactéries chez l'homme. Leurs travaux, qui paraissent cette semaine dans la revue *Science*, mettent en évidence l'importance d'une protéine spécifique, appelée ISG15, dans l'immunité contre les mycobactéries.**

La tuberculose est provoquée par une mycobactérie, principalement *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch). On estime qu'un quart de la population humaine est infectée par la tuberculose et 10 % de cette population (233 millions d'êtres humains) développera des signes cliniques de la maladie. A ce jour, 1,4 millions de morts par an sont attribués à la tuberculose. Les traitements antibiotiques actuels deviennent moins actifs et au moins 50% de ceux qui sont vaccinés ne développent aucune immunité, signant l'échec de la vaccination. De nouvelles stratégies sont donc nécessaires, pour lutter efficacement contre la tuberculose. L'enjeu des travaux de l'équipe de Jean-Laurent Casanova depuis plus de 15 années consiste à comprendre pourquoi l'ensemble de la population infectée ne déclare pas la maladie. Il y a un siècle, il a été montré que des vrais jumeaux, qui partagent un matériel génétique et un environnement identique, ont une plus forte chance de développer tous les deux la maladie, comparés

aux faux jumeaux qui vivent dans le même environnement. C'est pourquoi les chercheurs ont décidé de tester l'hypothèse de déterminants génétiques du développement de la maladie. Pour identifier ces composantes génétiques chez des enfants souffrant d'infections mycobactériennes, les dernières technologies de séquençage du génome entier humain ainsi que l'ensemble des moyens matériels de l'Université de Rockefeller ont été utilisés. En 2010, l'équipe a identifié l'étiologie génétique responsable de la maladie chez trois enfants issus de deux familles indépendantes : deux mutations du gène ISG15, aboutissant à une perte de fonction totale, ont été observées. Le rôle d'ISG15 avait été principalement décrit jusqu'alors *in vitro* et *in vivo* chez le modèle murin dans l'immunité antivirale. Les souris déficientes en ISG15 montrent une plus grande susceptibilité à l'infection par *M. tuberculosis*, comparées à des souris sauvages.

Dans l'article publié ce 2 août dans *Science*, l'équipe de Jean-Laurent Casanova détaille le mode d'action de la protéine ISG15. Les chercheurs montrent qu'il s'agit d'une molécule sécrétée en réponse à l'infection mycobactérienne, qui induit la production d'IFN- $\gamma$  (Un « messager » produit par le système immunitaire en présence d'une agression virale ou bactérienne dont le rôle crucial dans la lutte contre les mycobactéries a déjà été démontré.). Ces travaux mettent donc en lumière un nouvel acteur, ISG15, dans la lutte contre les maladies mycobactériennes. De nombreuses perspectives s'ouvrent grâce à cette découverte. Sur le plan médical, le dépistage de nouveaux patients est en cours, et une alternative thérapeutique pourrait être l'injection d'IFN- $\gamma$ .

Sur le plan scientifique, la compréhension fine du mécanisme d'action d'ISG15 et de ses régulations permettra certainement une meilleure connaissance de l'immunité antimycobactérienne, étape nécessaire à la lutte contre la tuberculose.

### Sources

#### Mycobacterial disease and impaired IFN- $\gamma$ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency

Dusan Bogunovic<sup>1</sup>, Minji Byun<sup>1</sup>, Larissa A. Durfee<sup>2</sup>, Avinash Abhyankar<sup>1</sup>, Ozden Sanal<sup>3</sup>, Davood Mansouri<sup>4</sup>, Sandra Salem<sup>5</sup>, Irena Radovanovic<sup>5</sup>, Audrey V. Grant<sup>6</sup>, Parisa Adimi<sup>4</sup>, Nahal Mansouri<sup>1,4</sup>, Satoshi Okada<sup>1</sup>, Vanessa L. Bryant<sup>1</sup>, Xiao-Fei Kong<sup>1</sup>, Alexandra Kreins<sup>1</sup>, Marcela Moncada Velez<sup>1</sup>, Bertrand Boisson<sup>1</sup>, Soheila Khalilzadeh<sup>4</sup>, Ugur Ozcelik<sup>3</sup>, Ilad Alavi Darazam<sup>4</sup>, John W. Schoggins<sup>7</sup>, Charles M. Rice<sup>7</sup>, Saleh Al-Muhsen<sup>8,9</sup>, Marcel Behr<sup>10</sup>, Guillaume Vogt<sup>1,6</sup>, Anne Puel<sup>6</sup>, Jacinta Bustamante<sup>6,11</sup>, Philippe Gros<sup>5,\*</sup>, Jon M. Huibregtse<sup>2,\*</sup>, Laurent Abel<sup>1,6,\*</sup>, Stéphanie Boisson-Dupuis<sup>1,6</sup> and Jean-Laurent Casanova<sup>1,6,12,\*</sup>

1. St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY, USA
2. Section of Molecular Genetics and Microbiology, Institute for Cellular and Molecular Biology, The University of Texas at Austin, Austin, TX 78712, USA
3. Immunology Division, and Pediatric Chest Disease Department, Hacettepe University Children's Hospital, 06100 Ankara, Turkey
4. Division of Infectious Diseases and Clinical Immunology, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Department of Biochemistry, McGill University, Montreal, Canada
  6. Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U980, University Paris Descartes, Necker Medical School, 75015 Paris, France, EU
  7. Center for the Study of Hepatitis C, Laboratory of Virology and Infectious Disease, The Rockefeller University, New York, New York, USA
  8. Prince Naif Center for Immunology Research, Department of Pediatrics, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, 11211, Saudi Arabia
  9. Department of Pediatrics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, 11211, Saudi Arabia
  10. Research Institute, McGill University Health Center, Montreal, Canada
  11. Center for the Study of Primary Immunodeficiencies, AP-HP, Necker Hospital, Paris, France, EU
  12. Pediatric Hematology-Immunology Unit, Necker Hospital, 75015 Paris, France, EU
- & correspondence (casanova@rockefeller.edu)  
 #,\* these authors contributed equally to this study

**Science Express, 2 août 2012**  
<http://www.sciencemag.org/content/early/2012/08/01/science.1224026.abstract>

### Contact chercheur

**Jean-Laurent Casanova**  
 Unité Inserm 980 « Génétique humaine des maladies infectieuses » / Université Paris Descartes  
[jean-laurent.casanova@inserm.fr](mailto:jean-laurent.casanova@inserm.fr)  
 06 83 18 54 66

**Solutions pour les mesures océanographiques, hydrologiques et en aquaculture**

**CastAway™ CTD:**

- ❖ Profils instantanés en T°C, salinité, conductivité et profondeur (CTD)
- ❖ Design compact pour une utilisation dans tous les environnements
- ❖ Aucun Étalonnage utilisateur nécessaire
- ❖ Date, Heure et géolocalisation GPS
- ❖ Interface étanche

**Sonde Hydrologique CastAway™ CTD**

**Sondes Multi-paramètres EXO1 & EXO2**

**Sondes EXO\*:**

- ❖ Capteurs en Titane plug-and-play
- ❖ Étalonnage simple et rapide
- ❖ Géolocalisation GPS via Terminal
- ❖ Protection Antifouling
- ❖ Communication  $\times$  Sondes/Terminal
- ❖ Connecteurs pour 4 ou 6 capteurs (15 paramètres différents)

\* Plus d'informations sur [www.cxwater.com](http://www.cxwater.com)

## Un procédé innovant pour l'élaboration de particules Janus

Des chercheurs de l'Institut des Sciences Moléculaires (Université Bordeaux 1, Institut Polytechnique de Bordeaux, CNRS) viennent de mettre au point une nouvelle technique permettant de synthétiser de façon simple des particules asymétriques. Ces particules, appelées particules Janus d'après la divinité romaine possédant deux visages, sont caractérisées par deux faces ayant des propriétés physico-chimiques différentes. Ce nouveau procédé de synthèse breveté, contrairement à une large majorité d'approches, se déroule en solution et en présence d'un champ électrique élevé. Le champ électrique permet de briser simultanément la symétrie d'une grande quantité de particules, et peut par conséquent, conduire à une production industrielle. Les applications de ces objets asymétriques sont



**multiples, allant de l'encre électronique jusqu'à la catalyse.**

### Les particules JANUS et leur synthèse actuelle

Briser la symétrie et synthétiser des micro- ou nanoparticules asymétriques s'avère être une opération très complexe. Les scientifiques cherchent depuis longtemps à obtenir ce type d'objets car l'asymétrie leur confère des propriétés nouvelles, qui intéressent des domaines d'application allant de l'électronique à la nanomécanique, en passant par la chimie analytique et la catalyse. Jusqu'à présent, cette asymétrie était généralement obtenue en adsorbant l'objet symétrique sur une surface pour protéger un de ses côtés. La modification chimique de l'autre face de l'objet était ensuite réalisée, lui ôtant ses propriétés de symétrie. Un des inconvénients de cette méthode, qui fait intervenir une surface ou interface pour briser la symétrie (2D), est qu'elle ne permet pas d'envisager la production de grandes quantités de particules.

### L'innovation

L'équipe bordelaise vient pour la première fois de montrer qu'il est possible de modifier de façon parfaitement contrôlée une seule face de micro- et nanoobjets en suspension dans une solution en utilisant une approche originale appelée « électrochimie bipolaire ». L'avantage de cette méthode en 3D est qu'aucune interface n'est nécessaire pour protéger une extrémité. Les objets étant simplement en suspension dans l'eau ou dans un autre solvant, ce procédé permet d'envisager la synthèse d'importantes quantités de particules Janus. De plus, cette technique peut

être étendue à d'autres types de dépôts comme des polymères ou des semi-conducteurs.

Cette technologie s'appuie sur un brevet venant d'être publié. L'accompagnement d'Aquitaine Valo, le service de valorisation de l'Université de Bordeaux, a permis le financement d'un poste d'ingénieur maturation pour le développement d'un prototype de réacteur et la labellisation d'un dossier ANR Emergence. Les premiers résultats de l'étude de marché ont ainsi permis de valider l'intérêt de ces particules dans certains domaines : le médical pour le ciblage et le diagnostic, l'énergie pour la production d'hydrogène, l'optique, ou encore le textile pour la production de vêtements innovants à double fonctionnalité.

\*Gabriel Loget, Jérôme Roche and Alexander Kuhn - True bulk synthesis of Janus objects by bipolar electrochemistry, 16 juillet 2012, Advanced Materials

\*Gabriel Loget, Alexander Kuhn - Bulk synthesis of Janus objects and asymmetric patchy particles, Août 2012, Journal of Materials Chemistry, Page de couverture (Article de revue)

### En savoir plus sur la technologie :

[www.janus-particles.com](http://www.janus-particles.com)

### Contact :

Claire MORAS - chargée de communication  
Aquitaine Valo - service de valorisation de  
l'Université de Bordeaux

T33 (0)5 56 46 20 73 ou Mobile 33 (0)6 19 57 48 66  
[www.aquitaine-valo.fr](http://www.aquitaine-valo.fr)

## Un code-barres pour les champignons

**Des scientifiques\* ont déterminé un gène type permettant l'identification moléculaire standardisée à très large échelle («barcoding») des champignons. Fruit de recherches d'un consortium international, le « Fungal Barcoding Consortium », rassemblant près de 160 scientifiques dont des chercheurs de l'Inra et du Muséum National d'Histoire Naturelle, cette avancée offrira la possibilité à court terme de dénombrer et d'identifier automatiquement l'ensemble des espèces présentes dans un habitat donné.**

Des efforts similaires avaient déjà été entrepris pour les animaux et les plantes, pour lesquels on avait choisi d'autres gènes de référence. Le «barcoding» permettra d'analyser facilement la biodiversité des organismes en déterminant des séquences de l'ADN présentes dans un échantillon donné. Une telle approche est particulièrement utile pour les champignons, parce qu'ils se développent pour la plus grande partie de leur vie sous forme de filaments microscopiques, cachés dans le sol ou dans d'autres substrats, donc difficiles à identifier et à quantifier. En utilisant des techniques de biologie moléculaire, les séquences ADN d'un échantillon sont mises en présence des gènes type répertoriés, chacun étant spécifique d'une espèce (Internal Transcribed Spacers, ITS). La correspondance entre séquences permet l'identification d'une espèce présente.

L'équipe de l'Inra Dijon est spécialiste d'un groupe de champignons, les Gloméromycètes, qui s'associent en symbioses bénéfiques avec des plantes pour former les mycorhizes. Les mycorhizes sont extrêmement importantes pour la croissance des plantes car elles améliorent la nutrition minérale (azote, phosphore, eau...) de leurs plantes-hôtes. Grâce à leurs filaments

interconnectés entre individus, leur action peut s'étendre à tout un écosystème, et ainsi réguler les flux de carbone et de minéraux sur une large zone.

La contribution des chercheurs de l'Inra a été la production de séquences d'ADN de Gloméromycètes. Ce groupe comporte 200 espèces connues et ainsi ne représente qu'une relativement petite partie de la diversité des champignons, mais très importante d'un point de vue écologique. Les séquences d'ADN de souches fongiques ont été fournies par les experts en mycologie. Les travaux du groupe de recherche de l'Inra ont été soutenus par le Fonds National de Recherche Suisse et le Conseil Régional de Bourgogne.

\* Travail dirigé par le Dr. Conrad Schoch du National Center for Biotechnology Information (USA), et réalisé par le «Fungal Barcoding Consortium» qui réunit 74 laboratoires (25 pays) dont deux laboratoires français : le Muséum National d'Histoire Naturelle à Paris et l'UMR 1347 Agroécologie (INRA/AgroSup/Université de Bourgogne) de Dijon.

### Référence :

Conrad L. Schoch et al. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. PNAS, 17 avril 2012. doi/10.1073/pnas.1117018109

Source : Service Presse INRA - [presse@inra.fr](mailto:presse@inra.fr) - 01 42 75 91 86

### Contact :

Dirk REDECKER  
03 80 69 36 42 - [dirk.redecker@dijon.inra.fr](mailto:dirk.redecker@dijon.inra.fr)  
UMR 1347 Agroécologie, AgroSup/INRA/uB  
Pôle Interactions Plantes-Microorganismes - ERL  
CNRS 6300  
Département scientifique « Santé des plantes et environnement »  
Centre Inra de Dijon

## thermorégulation de haute précision

### Solutions de thermorégulation

- Plus de 250 modèles standards pour les laboratoires et la production
- Des solutions sur mesure
- Pour toutes les applications de contrôle de température de -120 à +425 °C
- Technologie de pointe dans des appareils puissants et compacts
- Réfrigérants naturels respectueux de l'environnement
- Meilleur rapport qualité-prix
- Faibles coûts d'exploitation



Plus d'informations sur [www.huber-online.com](http://www.huber-online.com) ou scanner le code QR ou demandez notre dernier catalogue.



Rejoignez-nous sur Facebook & Twitter !

Les appareils de thermorégulation Huber font en sorte que tous les process s'exécutent exactement comme requis - avec rapidité, précision, fiabilité et avec un maximum de stabilité et de reproductibilité.

# huber

high precision thermoregulation

Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH  
Werner-von-Siemens-Strasse 1 • 77656 Offenburg  
Téléphone +49 (0)781 9603-0 • [www.huber-online.com](http://www.huber-online.com)

Hotline: +49 (0)781 9603-123