

Des bactéries génotoxiques dans le tube digestif

THÉMATIQUE DE RECHERCHE :

Connaissance des flores
digestives et de
l'environnement

Les chercheurs de l'Inra de Toulouse, en collaboration avec les universités allemandes de Würzburg et de Göttingen et l'Institut Pasteur à Paris, ont montré pour la première fois que des Escherichia coli commensales de la flore intestinale et des E. coli pathogènes produisent une substance toxique pour l'ADN des cellules eucaryotes : la colibactine. Ces bactéries induisent des cassures dans l'ADN des cellules hôtes et perturbent le cycle cellulaire. En l'absence de réparation, ces cassures pourraient produire un taux élevé de mutations, causes principales de l'initiation des cancers chez l'homme.

CONTEXTE

Escherichia coli est une bactérie commensale qui vit pacifiquement dans notre tube digestif. Cependant, certaines souches sont pathogènes et sont fréquemment impliquées dans un large spectre d'infections à la fois en élevage et en santé humaine (diarrhée, infection urinaire, toxi-infection alimentaire, septicémie, méningite néonatale...). *E. coli* est à ce titre une espèce modèle pour étudier le continuum entre bactéries commensales et bactéries pathogènes.

DÉMARCHE DE RECHERCHE

La colibactine, une nouvelle toxine qui agit sur le cycle cellulaire

Certaines souches d'*E. coli* produisent une toxine qui induit sur les cellules de l'hôte un effet toxique caractérisé par un grossissement cellulaire progressif suite à un arrêt de la prolifération des cellules. Ces souches bactériennes ont dans leur génome un "îlot génomique" qui contient l'ensemble des gènes permettant la biosynthèse d'une nouvelle toxine que les chercheurs de l'Inra ont appelée "colibactine". Les bactéries produisant cette toxine induisent de graves lésions de l'ADN des cellules hôtes, entraînant le blocage du cycle cellulaire des cellules infectées. La colibactine fait partie d'une nouvelle famille de toxines bactériennes capables d'agir sur le cycle cellulaire des cellules eucaryotes. Nous avons proposé de nommer cette famille de toxines "cyclomodulines".



➤ La colibactine est une toxine non protéique. Les gènes portés par l'îlot génomique codent pour plusieurs enzymes appartenant à la famille des polykétide synthétases (PKS) et des synthétases polypeptidiques non ribosomales (NRPS). Les composés issus de ces voies de biosynthèse forment une large famille de produits naturels avec une gamme très diverse d'activités biologiques et de propriétés pharmacologiques. Cette famille comprend de nombreuses molécules d'importance agronomique (antiparasitaires comme l'ivermectine) et médicale (immunosuppresseurs comme la cyclosporine, hypocholestérolémiants comme la lovastatine, anticancéreux comme la bléomycine ou antibiotiques comme l'érythromycine...). C'est la première fois qu'un système enzymatique de ce type produisant une molécule active sur des cellules eucaryotes est caractérisé chez *E. coli*, une espèce bactérienne pour laquelle le génie génétique est bien maîtrisé. Cette découverte fournit une clé biotechnologique pour produire de nouvelles molécules d'intérêt et ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques mais aussi préventives.

Pathologie infectieuse et cancer : rôle des bactéries produisant des cyclomodulines ?

Les cassures double brin de l'ADN sont des lésions dangereuses pour les cellules eucaryotes qui, en absence de réparation, produisent un taux élevé de mutations, qui sont les causes principales de l'initiation des cancers chez l'homme.

La colibactine est produite à la fois par des *E. coli* commensales de la flore intestinale et par des souches pathogènes responsables de septicémies, d'infections urinaires et de méningites. La présence de ces bactéries dans la flore commensale pourrait donc constituer un facteur prédisposant au développement de certains cancers. Les flores bactériennes participeraient ainsi au développement, à la différenciation et à l'homéostasie des muqueuses et au développement ou à la protection de l'hôte vis-à-vis de certains cancers.

Genotoxic bacteria in the digestive tract

RESEARCH AREA:

Knowledge of digestive
and environmental flora

INRA researchers in Toulouse, in collaboration with German universities in Würzburg and Göttingen and the Institut Pasteur in Paris, have demonstrated for the first time that commensal Escherichia coli in the intestinal flora and pathogenic E. coli both produce a substance that is toxic to the DNA of eukaryote cells: colibactin. These bacteria induce breaks in the DNA of host cells and disturb the cell cycle. In the absence of any repair, these breaks can generate a high level of mutations, the principal reason for cancer onset in humans.

CONTEXT

Escherichia coli is a commensal bacterium that lives peacefully in our digestive tract. However, some strains are pathogenic and are frequently implicated in a broad range of infections found in both livestock and humans (diarrhoea, urinary tract infection, food poisoning, septicaemia, neonatal meningitis, etc.). In this context, *E. coli* is thus a model species that is used to study the continuum between commensal and pathogenic bacteria.

RESEARCH APPROACH

Colibactin, a new toxin that acts on the cell cycle

Some strains of *E. coli* produce a toxin that exerts a toxic effect on the host, characterised by gradual cell enlargement following the arrest of cell proliferation. These bacterial strains have a "genomic island" in their genome containing all the genes that permit the biosynthesis of a new toxin that the INRA scientists have called "colibactin". The bacteria producing this toxin induce severe damage to the DNA of host cells, causing blockade of the cell cycle in infected cells. Colibactin belongs to a new family of bacterial toxins that are able to act on the cell cycle of eukaryote cells. We have proposed calling this family of toxins "cyclomodulins".



↳ Colibactin is a non-protein toxin. The genes carried by the genomic island code for several enzymes belonging to the family of polyketide synthases (PKS), as well as non-ribosomal polypeptide synthases (NRPS). Compounds arising from these biosynthetic pathways form a large family of natural products with a very diverse range of biological and pharmacological activities. This family includes numerous compounds of agronomic importance (anti-parasite agents such as avermectin) and medical value (immunosuppressants such as cyclosporine, cholesterol-lowering agents such as lovastatin, anti-cancer agents such as bleomycin or antibiotics such as erythromycin, etc.). This is the first time that an enzymatic system of this type, producing a compound active on eukaryote cells, has been characterised in *E. coli*, a bacterial species whose genetic engineering is well mastered. This discovery provides a biotechnological key to the production of new compounds of interest and opens the way to novel approaches for both therapy and prevention.

Infectious diseases and cancer: a role for cyclomodulin-producing bacteria?

Double-strand breaks in DNA are lesions that are dangerous to eukaryote cells which, if there is no repair, produce a high level of mutations that are the principal reason for the onset of cancer in humans.

Colibactin is produced by both commensal *E. coli* in the intestinal flora and by pathogenic strains that cause septicaemia, urinary tract infections and meningitis. The presence of these bacteria in the commensal flora may therefore be a factor that predisposes an individual to the development of certain cancers. Bacterial flora may thus participate in the development, differentiation and homeostasis of mucous membranes and the development of cancer, or in protecting the host against certain cancers.