

COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

CHAIRE DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES
Année académique 2019-2020

Philippe SANSONETTI

Ultima Verba...

Cours les mercredis de 16h à 17h30, suivis des séminaires
Amphithéâtre Maurice Halbwachs

04 décembre 2018

Cours : L'itinéraire d'un microbiologiste gâté

Séminaire : La saga du vaccin *Shigella*

Armelle PHALIPON, *Institut Pasteur*

Itinéraire d'un microbiologiste gâté



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—



INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Philippe Sansonetti
Professeur au Collège de France
Professeur à l'Institut Pasteur
Unité Pathogénie Microbienne Moléculaire



Leçon#1



1974-1979
Interne des Hôpitaux de Paris
1981-1985
Chef de Clinique-Assistant
des Hôpitaux de Paris
Médecine Interne,
Maladies Infectieuses et tropicales



Pourquoi la recherche ?



Sansonetti, si vous échouez dans votre carrière hospitalo-universitaire, vous pourrez toujours faire de la recherche, c'est pour cela qu'on a créé l'INSERM...

Un grand mandarin parisien

Pourquoi apprendre la microbiologie ?

Infections chez patients immunodéprimés:

- Hématologie (leucémies aiguës, neutropénie)
- Transplantation rénale



Antibiorésistance

JOURNAL OF BACTERIOLOGY
Vol. 88, No. 3, p. 716-726 September, 1964
Copyright © 1964 American Society for Microbiology
Printed in U.S.A.

EPISOME-MEDIATED TRANSFER OF DRUG RESISTANCE IN ENTEROBACTERIACEAE

VII. TWO TYPES OF NATURALLY OCCURRING R FACTORS

TSUTOMU WATANABE, HIROSHI NISHIDA, CHIZUKO OGATA, TOSHIHIKO
ARAI, AND SACHIKO SATO

Department of Microbiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received for publication 25 March 1964

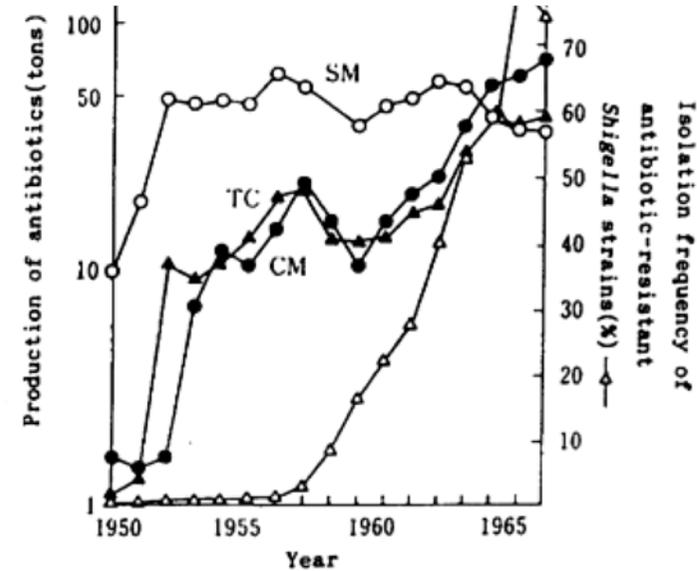


Fig. 1: Production of antibiotics and emergence of antibiotic-resistant bacteria. SM, streptomycin; TC, tetracycline; CM, chloramphenicol.

Où apprendre la microbiologie ?



Où apprendre la microbiologie ?



Jacques Monod
Yves-Achille Chabbert

Bis audaces fortuna juvat...

J. gen. Microbiol. (1969), 58, 107-113
Printed in Great Britain

107

Stable Coexistence of Three Resistance Factors (fi^-) in *Salmonella panama* and *Escherichia coli* $\kappa 12$

By D. H. BOUANCHAUD AND Y. A. CHABBERT
Institut Pasteur, Paris 15e, France

JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Nov. 1972, p. 666-675
Copyright © 1972 American Society for Microbiology

Vol. 112, No. 2
Printed in U.S.A.

Incompatibility Groups and the Classification of fi^- Resistance Factors

Y. A. CHABBERT, M. R. SCAVIZZI, J. L. WITCHITZ, G. R. GERBAUD, AND D. H. BOUANCHAUD
Service de Bactériologie Médicale, Institut Pasteur, Paris 75015, France

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 1980, p. 327-333
0066-4804/80/03-0327/07\$02.00/0

Vol. 17, No. 3

Parameters Controlling Interbacterial Plasmid Spreading in a Gnotoxenic Chicken Gut System: Influence of Plasmid and Bacterial Mutations

PHILIPPE SANSONETTI,¹ JEAN-PIERRE LAFONT,^{2*} ALINE JAFFÉ-BRACHET,¹
JEAN-FRANÇOIS GUILLOT,² AND ELISABETH CHASLUS-DANCLA²

*Institut Pasteur, Service de Bactériologie Médicale, 75015 Paris,¹ and Institut National de la Recherche
Agronomique, Centre de Recherches de Tours, Station de Pathologie Aviaire, Nouzilly 37380 Monnaie,²
France*

Où apprendre la microbiologie ?



1^{er} cours de « Microbie Technique » de l'Institut Pasteur, 1889
Futur « Grand Cours »

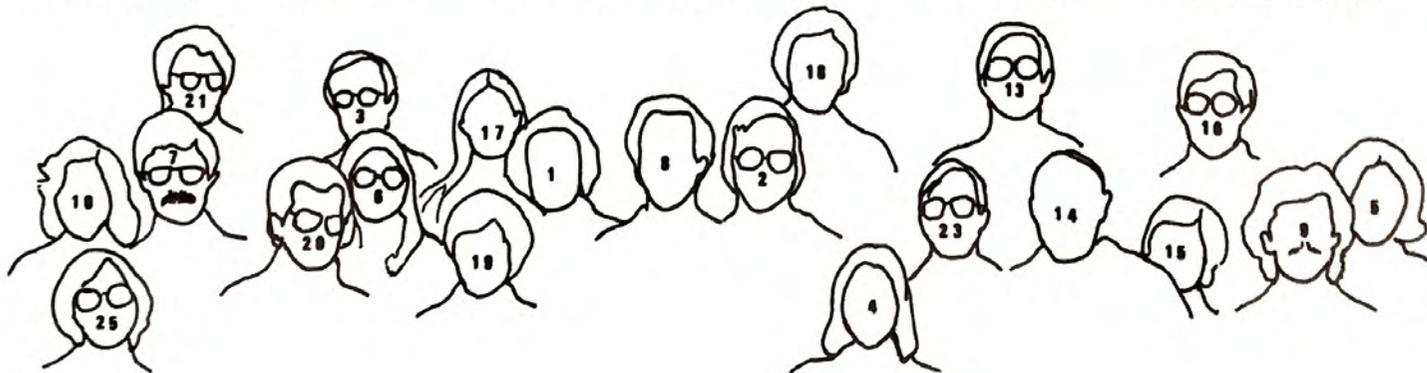
Grand Cours (1976-77)



COURS DE MICROBIOLOGIE GENERALE

1976 -1977

- | | | | | |
|---------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------|
| 1. M. A. ACHOUR | 6. Mlle M-C. BURGEVIN | 11. Mlle C. DAVID (abs) | 16. M. R. LONGIN | 21. M. P. SANSONETTI |
| 2. M. P. ARZOGLOU | 7. M. P. CHAZAL | 12. M. M. DEBARBOUILLE(abs) | 17. Mlle E. MAERTEN | 22. M. L. SIBOLD (abs) |
| 3. M. J. BALANDREAU | 8. M. P. LAUBAS | 13. M. H. DRUGEON | 18. M. P. PAUL | 23. M. J. VACHER |
| 4. Mme M-C BOUCHOT | 9. M. P. LAUBAS | 14. M. F. GASSER (IP) | 19. Mlle B. QUIVIGER | 24. M. T. VO QUANG (abs) |
| 5. Mlle S. BRIAUX | 10. Mme A. DAUTRY (IP) | 15. Mlle M. JANVIER(IP) | 20. M. M. SAGHI | 25. Mlle C. VU-THI |



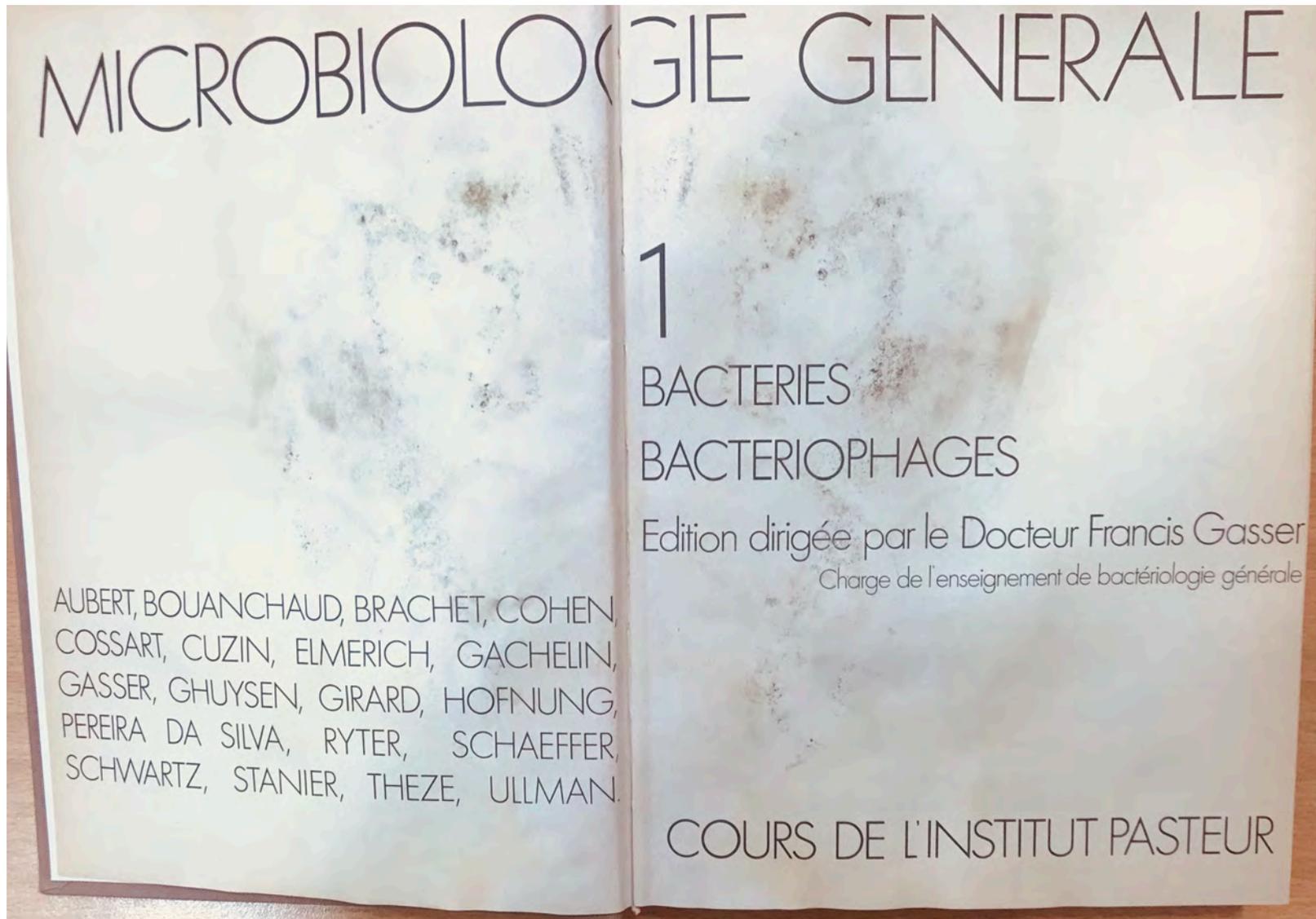
Agnès Ullmann

Où apprendre la microbiologie ?



Directeurs et chefs d'Unités et de Services, Institut Pasteur, début années 70

Où apprendre la microbiologie ?



Les «quinze glorieuses»

Contributions la génétique moléculaire bactérienne et... la biologie moléculaire



J. Lederberg



E. Tatum

1946: Joshua Lederberg et Edward Tatum démontrent la transmissibilité interbactérienne de l'information génétique. Bactéries portent un **Facteur de Fertilité (F)** assurant contact interbactérien et transfert de l'information génétique
Lederberg J & Tatum EL. 1946. Gene recombination in *Escherichia coli*. *Nature*, 158:558



W. Haynes

1953: William Hayes démontre l'unidirectionnalité du transfert génétique entre une bactérie « donneuse » et une bactérie « receveuse »
Il isole une souche d'*Echerichia coli* transférant ses marqueurs génétiques à haute fréquence (Hfr = high frequency of recombination)
Hayes, W. 1952. Recombination in *Bacterium coli* K12: unidirectional transfer of genetic material. *Nature*, 169: 118-119

Les « quinze glorieuses »

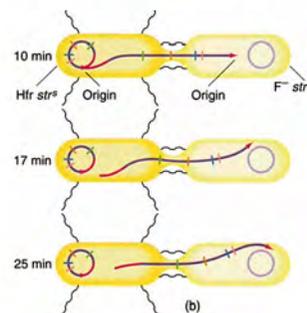
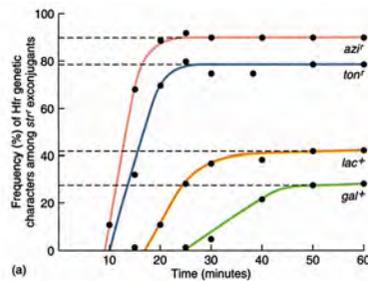


Elie Wolman François Jacob

1955-1959: François Jacob et Elie Wollman proposent la première « dissection génétique » d'une espèce bactérienne

GÉNÉTIQUE. — *Sur le mécanisme du transfert de matériel génétique au cours de la recombinaison chez Escherichia coli K12.* Note de MM. **ÉLIE L. WOLLMAN** et **FRANÇOIS JACOB**, présentée par M. Jacques Tréfouël.

Dans un croisement entre bactéries Hfr et F⁻, le transfert des caractères génétiques du parent Hfr qui pénètrent dans la bactérie F⁻ a lieu dans un ordre déterminé. Ce passage est assez lent pour qu'un traitement mécanique appliqué à temps variable permette de sectionner le segment chromosomique porteur de ces caractères et de régler ainsi la distribution, parmi les recombinants, des caractères transmis.



GÉNÉTIQUE. — *Analyse des groupes de liaison génétique de différentes souches donatrices d'Escherichia coli K12.* Note (*) de MM. **FRANÇOIS JACOB** et **ÉLIE L. WOLLMAN**, transmise par M. Jacques Tréfouël.

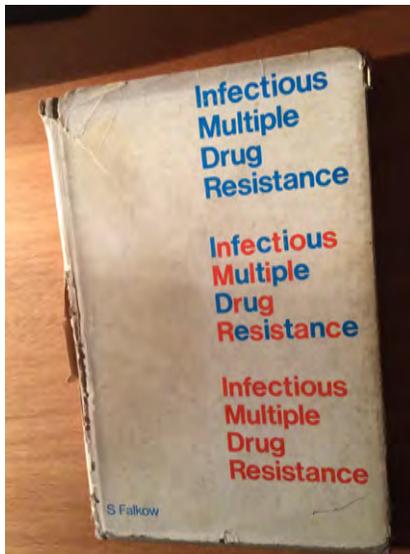
L'analyse génétique des caractères transférés à haute fréquence par différents mutants Hfr conduit à disposer l'ensemble des caractères génétiques d'*E. coli* K12 sur une courbe fermée. La mutation F⁺ → Hfr pourrait s'expliquer par l'ouverture de cette courbe fermée en un point et l'insertion du « facteur sexuel » à l'une des extrémités ainsi définies, l'autre extrémité devenant l'origine.



Les « quinze glorieuses »

"Americans discovered sex in bacteria but it took two Frenchmen to understand the subtleties of how it worked"...

Stanley Falkow



$$\frac{d\pi}{dt} = k\pi$$

↑
laux de croissance w/peu

$$\pi = \pi_0 e^{kt}$$

$$\eta = \pi_0 e^{\mu \log_2 t}$$

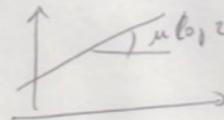
$$\pi = \pi_0 2^{\mu t}$$

$$\bar{m} = \text{constante} \Rightarrow N = \frac{M}{k}$$

$$N = N_0 2^{\mu t}$$

$$\frac{N}{N_0} = 2^{\mu t}$$

$$\Rightarrow \log N - \log N_0 = \mu t \log 2$$
$$\log N = \mu t \log 2 + \log N_0$$



Révision examen final du
Grand Cours (1976-77) pendant
une garde en réanimation...



J. Monod



F. Jacob

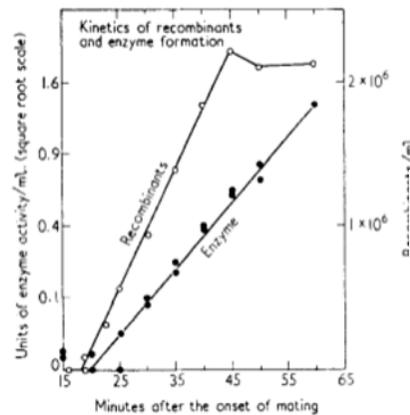
Les « quinze glorieuses »

1958-1961: PaJaMa (Pardee, Jacob, Monod), « expérience mytique » reconnaissant deux types de gènes: les uns codant pour des protéines structurales/enzymes, les autres régulant l'expression des protéines. Existence d'une région opératrice en amont du gène régulé à laquelle doit s'associer un répresseur; **Intuition existence du mRNA.**

C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., 1958 May 28; 246(21):3125-8.

[The role of the inducible alleles and the constitutive alleles in the synthesis of beta-galactosidase in zygotes of *Escherichia coli*].

[Article in French]
PARDEE AB, JACOB F, MONOD J.



J. Mol. Biol. (1961) 3, 318-350

REVIEW ARTICLE

Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins †

FRANÇOIS JACOB AND JACQUES MONOD

Services de Génétique Microbienne et de Biochimie Cellulaire,
Institut Pasteur, Paris

(Received 28 December 1960)

†The synthesis of enzymes in bacteria follows a double genetic control. The...

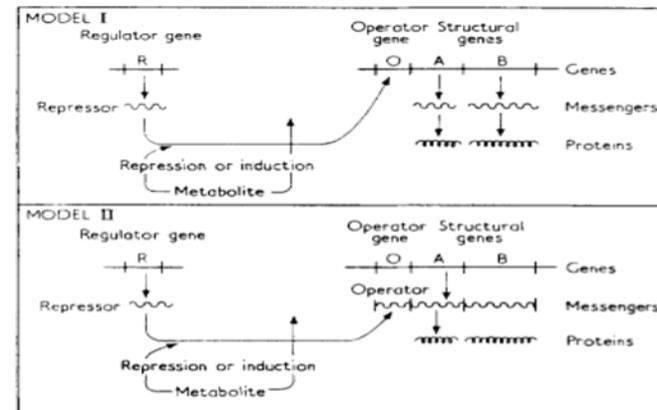


FIG. 6. Models of the regulation of protein synthesis.

- Brenner, S., Jacob, F., and Meselson, M. (1961). An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190, 576-581.
- Gros, F., Hiatt, H., Gilbert, W., Kurland, C.G., Risebrough, R.W., and Watson, J.D. (1961). Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nature* 190, 581-585.

Boîte à outils et à idées (coffre à jouets ?) pour généticien débutant

GÉNÉTIQUE. — *Transfert de caractères génétiques par incorporation au facteur sexuel d'Escherichia coli.* Note de MM. **FRANÇOIS JACOB** et **EDWARD A. ADELBERG**, présentée par M. Jacques Tréfouël.

De petits segments du chromosome bactérien peuvent être incorporés au facteur sexuel F. Ces unités sont transmissibles à haute fréquence aux bactéries F⁻ qui deviennent hétérogénètes pour le segment chromosomique considéré. Ce nouveau processus de transfert génétique, par incorporation d'un segment chromosomique bactérien dans l'épisome sexuel rappelle celui de la transduction par le phage.

GÉNÉTIQUE. — *Les épisomes, éléments génétiques ajoutés.* Note de MM. **FRANÇOIS JACOB** et **ÉLIE L. WOLLMAN**, présentée par M. Jacques Tréfouël.

Aux déterminants génétiques classiques peuvent être opposés certains éléments qui sont, soit présents, soit absents de la cellule et, lorsque présents, sont soit autonomes, soit intégrés. Ils sont alors fixés sur le génome cellulaire. Le terme d'épisome est proposé pour désigner ces éléments.

Jacob et Wollman avaient réalisé leurs expériences sur un microorganisme modèle, initialement commensal intestinal, *Escherichia coli* K12. Cependant, les concepts et techniques d'analyse qu'ils avaient développés pouvaient en théorie s'appliquer à toutes les bactéries, y compris pathogènes.

Ils nous ont donc offert la boîte à outils et à idées pour "attaquer" ce que l'on appelle aujourd'hui la pathogénèse microbienne, un des piliers de l'analyse des maladies infectieuses

Années 65-75: la génétique moléculaire bactérienne émergente investit la microbiologie clinique...

Alors que les travaux des pionniers de la génétique moléculaire bactérienne touchaient à leur apogée, la microbiologie prenait une autre dimension

Par hasard: génétique moléculaire naissante offre soudain la possibilité d'analyser génétiquement les bactéries pathogènes

Par nécessité: vague de l'antibiorésistance commence à submerger les bactéries pathogènes humaines et vétérinaires = problème de santé publique et défi à la recherche

Résistance et virulence largement liées à acquisition horizontale de gènes par conjugaison, transformation, voire transduction

Tsutomu Watanabe
Julian Davies
Naomi Datta
Gerhardt Lebeck
Yves-Achille Chabbert

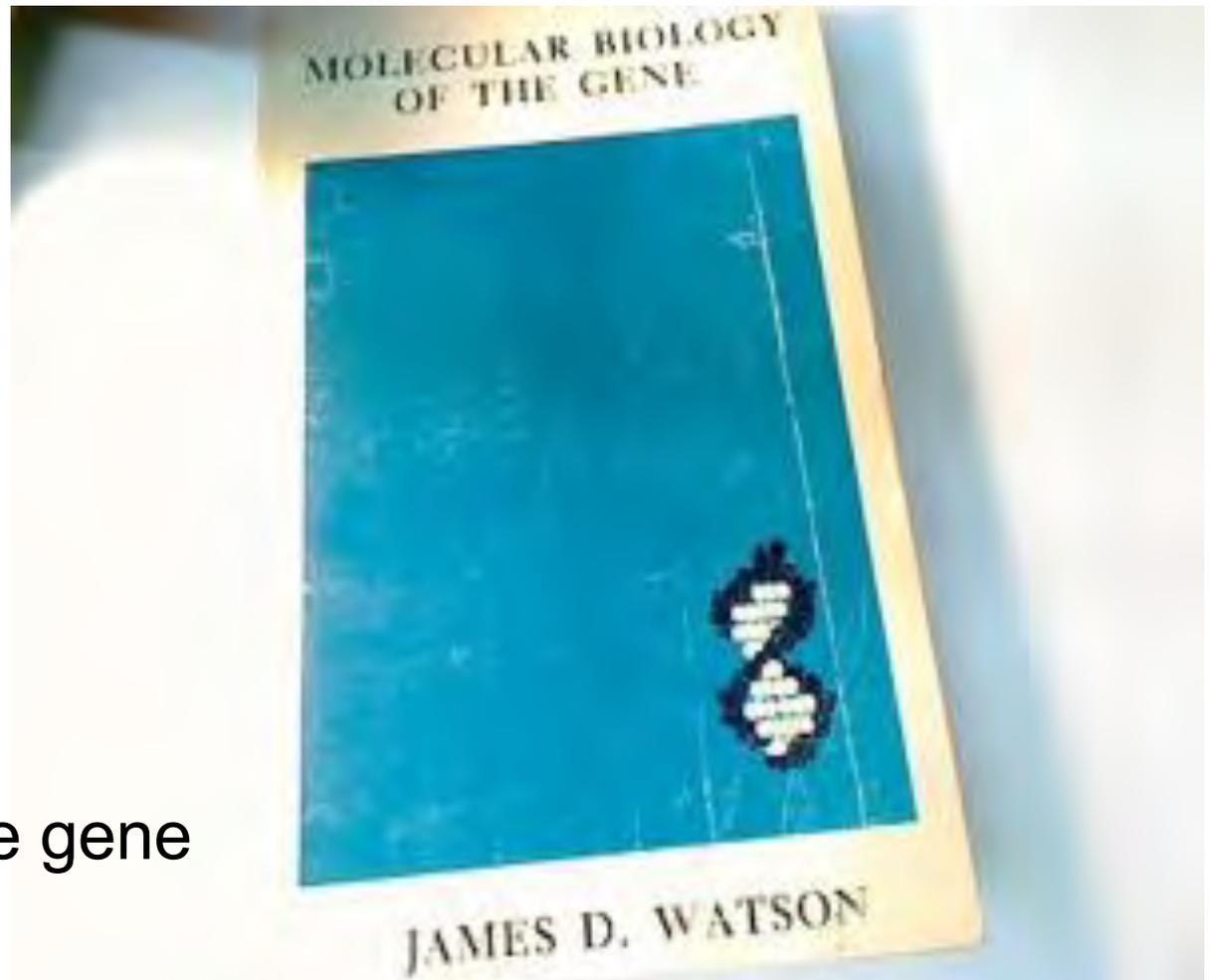
...



Travaux pratiques:
Couper le génome du phage λ avec EcoR1...



Pierre Tiollais



Molecular biology of the gene
by J. Watson

Où tout a commencé...



Charles Nicolle
1866-1936
Directeur de
l'Institut Pasteur
de Tunis
Professeur au
Collège de
France,
Prix Nobel de
Physiologie ou
Médecine, 1928

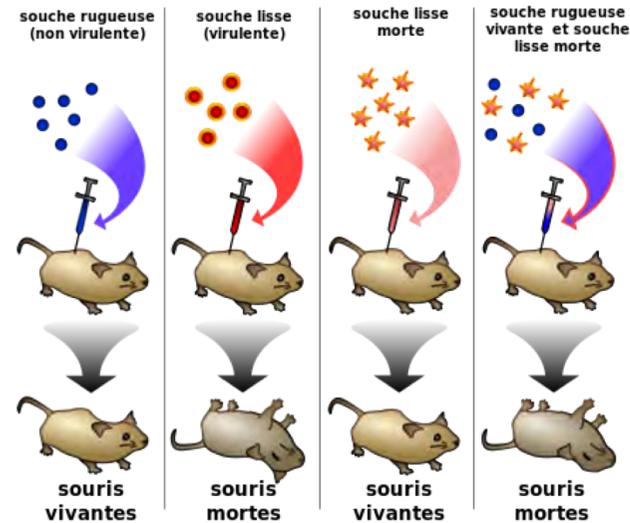
Il y a donc de bonnes raisons de penser que la virulence est liée à un support matériel. Ne la voyons nous pas subir parfois des variations brusques auxquelles on peut donner légitimement le sens et le nom de mutations et ces variations subites se traduire en dehors de l'adaptation à un être nouveau, par l'acquisition de propriétés pathogènes nouvelles vis-à-vis de l'espèce animale qu'elle infecte ordinairement ?

1932, Le Destin des Maladies Infectieuses

Tout y est ! Sauf l'essentiel...

Où tout a commencé...

Griffith F.: The significance of pneumococcal types.
 J. Hyg. 27 (1928) 113-159



Frederik Griffith



J. Exp. Med. 1944 Feb 1; 79(2): 137-158.

PMCID: PMC2



ADN

STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE
 INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES

INDUCTION OF TRANSFORMATION BY A DESOXYRIBONUCLEIC ACID FRACTION
 ISOLATED FROM PNEUMOCOCCUS TYPE III

BY OSWALD T. AVERY, M.D., COLIN M. MACLEOD, M.D., AND
 MACLYN McCARTY,* M.D.

(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research)



OT Avery



CM McLeod



M McCarty
 (+ J Watson & F Crick)

A D Hershey et M Chase. Independent functions of viral protein and
 nucleic acid in growth of bacteriophage

Journal of General Physiology, vol. 36, n° 1, mai 1952, p. 39-56

Quand la pathogénèse rencontre la génétique moléculaire microbienne naissante

Pili / Fimbriae *E. coli*



JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Jan., 1966
Copyright © 1966 American Society for Microbiology

Vol. 91, No. 1
Printed in U.S.A.

Episome-Carried Surface Antigen K88 of *Escherichia coli*

I. Transmission of the Determinant of the K88 Antigen and
Influence on the Transfer of Chromosomal Markers

IDA ØRSKOV AND FRITS ØRSKOV

International Escherichia Centre, Statens Seruminstitut, Copenhagen, Denmark

J Infect Dis. 1974 Jul;130(1):40-9.

The enterotoxin plasmids of *Escherichia coli*.

Gyles C, So M, Falkow S.

J. gen. Microbiol. (1967), 47, 153-161

With 1 plate

Printed in Great Britain

15

The Transmissible Nature of the Genetic Factor in *Escherichia coli* that Controls Haemolysin Production

By H. WILLIAMS SMITH AND SHEILA HALLS

The Animal Health Trust, Stock, Essex

(Accepted for publication 28 November 1966)

JOURNAL OF BACTERIOLOGY, May 1971, p. 311-317
Copyright © 1971 American Society for Microbiology

Vol. 106, No. 2
Printed in U.S.A.

Isolation and Characterization of Supercoiled Circular Deoxyribonucleic Acid from Beta- Hemolytic Strains of *Escherichia coli*

WERNER GOEBEL AND HILDGUND SCHREMPF

Institut für Mikrobiologie und Molekularbiologie, Universität Hohenheim, Stuttgart-Hohenheim, F.R. Germany

Received for publication 7 December 1970

E. coli hemolysin

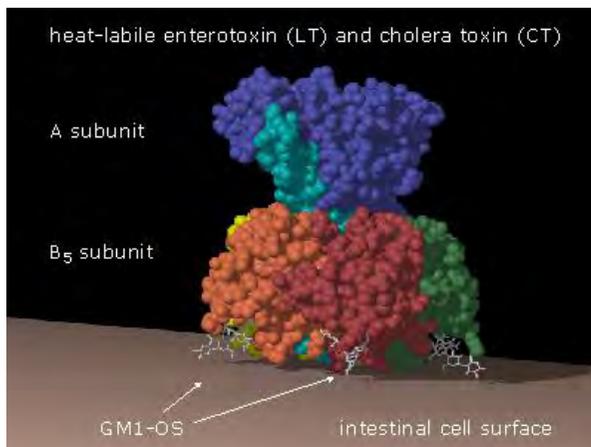


Werner Goebel

Quand la pathogénèse rencontre la génétique moléculaire microbienne naissante

Conjugal Transfer of a Chromosomal Gene Determining Production of Enterotoxin in *Vibrio cholerae*

Abstract. Matings between strains of Vibrio cholerae differing in toxinogenicity, nutritional requirements, and antibiotic susceptibilities were performed in order to determine the location of the gene tox that controls production of cholera enterotoxin. Segregation analysis shows that tox is linked to a gene required for histidine biosynthesis. Our data indicate that the tox gene is located on the bacterial chromosome and not on a plasmid in the strains of V. cholerae studied.



Toxine cholérique

MICHAEL L. VASIL
RANDALL K. HOLMES
RICHARD A. FINKELSTEIN

*Departments of Microbiology and
Internal Medicine, University of
Texas Southwestern Medical School,
Dallas 75235*

Quand la pathogénèse rencontre la génétique moléculaire microbienne naissante

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 75, No. 2, pp. 941-945, February 1978
Genetics

Affinity filters, a new approach to the isolation of *tox* mutants of *Vibrio cholerae*

(cholera toxin/gangliosides/immunoassay/hypertoxinogenic mutants)

JOHN J. MEKALANOS*, R. J. COLLIER*†, AND W. R. ROMIG*†

* Department of Bacteriology and the † Molecular Biology Institute, University of California, Los Angeles, California 90024

Communicated by A. M. Pappenheimer, Jr., November 21, 1977

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 81, pp. 3471-3475, June 1984
Genetics

Synthesis of cholera toxin is positively regulated at the transcriptional level by *toxR*

(molecular cloning/*lacZ* fusion/genetics of virulence)

VIRGINIA L. MILLER AND JOHN J. MEKALANOS*

Department of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School, 25 Shattuck Street, Boston, MA 02115

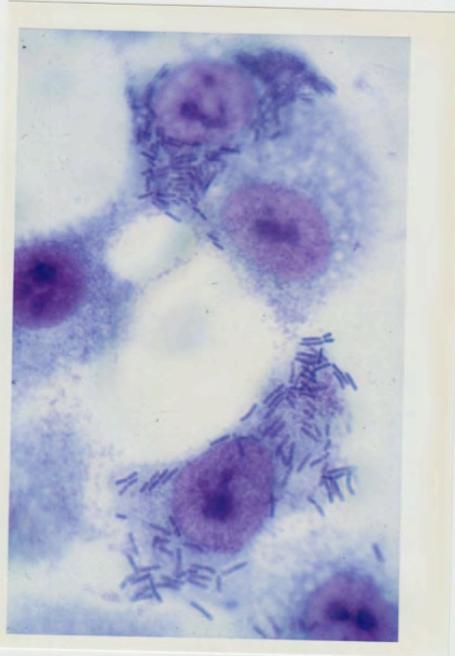


John J. Mekalanos

Francois Jacob's discovery that transcriptional regulation controlled protein production has greatly influenced my own research interests and indeed the entire field of microbial pathogenesis.

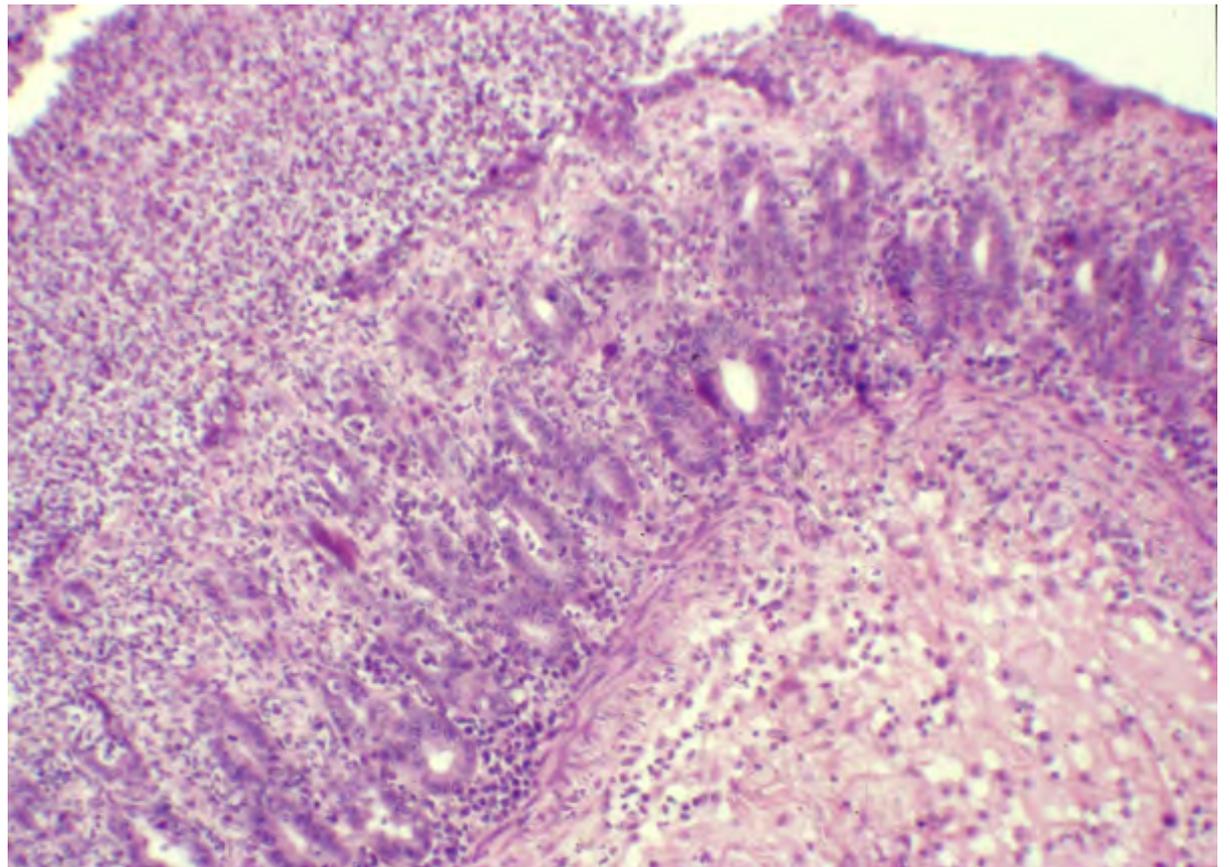
Prof. John J Mekalanos
Harvard Medical School
Jan. 2015

Shigella: un pathogène invasif des cellules épithéliales



Cellules HeLa

Lésions élémentaires de la shigellose
(colon humain)



Shigella flexneri

Shigella sonnei

***Shigella dysenteriae* 1**

Shigella boydii

Qu'est-ce qui rend *Shigella* pathogène en comparaison d'*Escherichia coli* ?

Falkow, S., H. Schneider, L. S. Baron, and S. B. Formal. 1963. Virulence of *Escherichia-Shigella* genetic hybrids for the guinea pig. *J. Bacteriol.* **86**:1251–1258.

Formal, S. B., P. Gemski, Jr., L. S. Baron, and E. H. LaBrec. 1970. Genetic transfer of *Shigella flexneri* antigens to *Escherichia coli* K-12. *Infect. Immun.* **1**:279–287.

Formal, S. B., P. Gemski, Jr., L. S. Baron, and E. H. LaBrec. 1971. A chromosomal locus which controls the ability of *Shigella flexneri* to evoke keratoconjunctivitis. *Infect. Immun.* **3**:73–79.

Formal, S. B., and R. B. Hornick. 1978. Invasive *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* **137**:641–644.

Nature of the missing piece ?

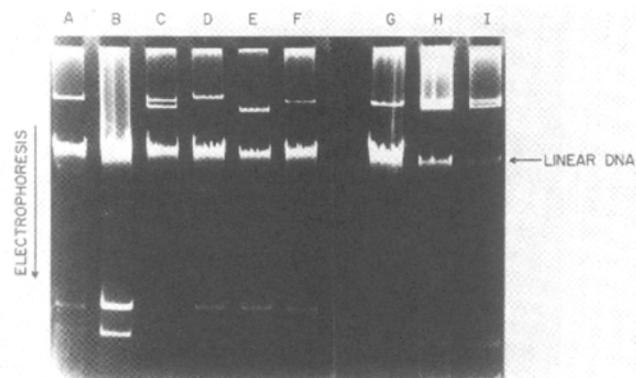
Identification des segments chromosomiques codant pour la virulence de *Shigella* par transfert conjugatif interrompu « à la Wollman-Jacob » et transfert du plasmide de virulence chez *E. coli*

Involvement of a Plasmid in the Invasive Ability of *Shigella flexneri*

P. J. SANSONETTI,¹ D. J. KOPECKO,^{2*} AND S. B. FORMAL¹

Departments of Bacterial Diseases¹ and Bacterial Immunology,² Division of Communicable Diseases and Immunology, Walter Reed Army Institute of Research, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C. 20012

Received 9 July 1981/Accepted 23 October 1981



Samuel Formal

FIG. 3. Demonstration of the physical transfer of the virulence plasmid pWR110 to avirulent *S. flexneri* variants, by comparison of plasmid DNA profiles of parental and transconjugant strains. Lanes: A, parent strain M90T (pWR110), serotype 5, virulent; B, recipient strain M25-8ANal^r, serotype 1b, avirulent; C, donor strain M90T (pWR110 + R64drd11), serotype 5, virulent; D, transconjugant strain M25-8A Nal^r (pWR110-R64drd11), serotype 1b, virulent; E, transconjugant strain M25-8ANal^r (R64drd11), serotype 1b, avirulent; F, transconjugant strain M25-8ANal^r (pWR110), serotype 1b, virulent; G, recipient strain M4243A₁Nal^r, serotype 2a, avirulent (see also Fig. 2C and D); H and I, transconjugant strains M4243A₁Nal^r (pWR110 + R64drd11), serotype 2a, virulent. Plasmid DNA isolation and gel electrophoresis procedures are given in the text. The gel position of fragmented plasmid or chromosomal DNA, generated during DNA isolation, has been labeled "linear DNA."

INFECTION AND IMMUNITY, Mar. 1983, p. 1392-1402
0019-9567/83/031392-11\$02.00/0
Copyright © 1983, American Society for Microbiology

Vol. 39, No. 3

Alterations in the Pathogenicity of *Escherichia coli* K-12 After Transfer of Plasmid and Chromosomal Genes from *Shigella flexneri*

PHILIPPE J. SANSONETTI,^{1†} THOMAS L. HALE,¹ GUSTAVE J. DAMMIN,² CHRISTINE KAPFER,¹ HUGH H. COLLINS, JR.,¹ AND SAMUEL B. FORMAL^{1*}

Department of Bacterial Diseases, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C. 20012,¹ and Department of Pathology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115²

Received 8 October 1982/Accepted 20 December 1982

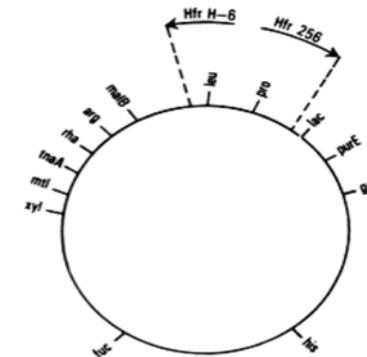
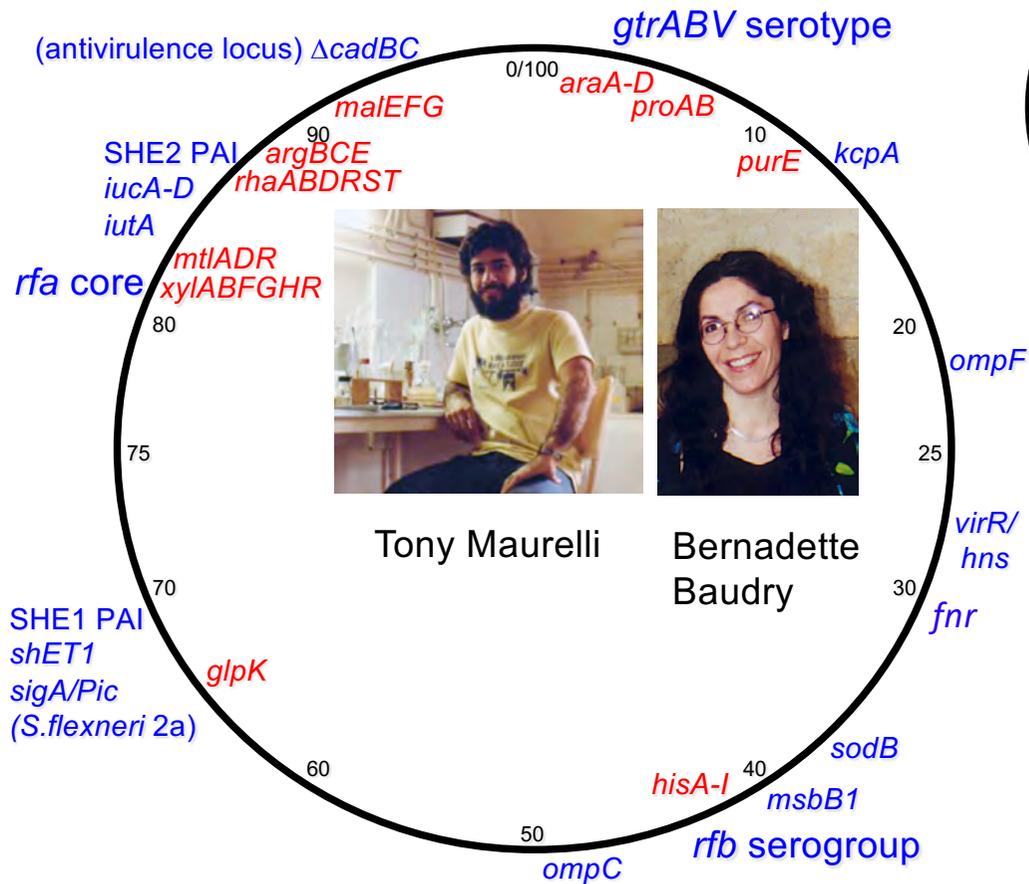


FIG. 1. Chromosomal map of *E. coli* K-12. Loci include *pro* (proline), *leu* (leucine), *malB* (maltose), *arg* (arginine), *rha* (rhamnose), *tnaA* (tryptophanase), *mtl* (mannitol), *xyl* (xylose), *fuc* (fucose), *his* (histidine), *gal* (galactose), *purE* (purine), and *lac* (lactose).

« You did more in 20 months than we did in 20 years... »
Samuel Formal

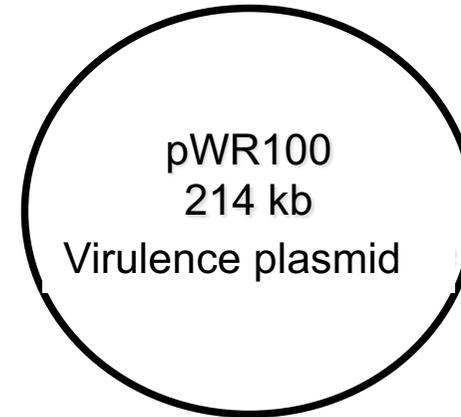
(Proto)génomique fonctionnelle de *Shigella flexneri*



Tony Maurelli



Bernadette Baudry



Epithelial invasion



Hélène d'Hauteville



Joëlle Mounier



Length of LPS O-side chains

De la génétique à la microbiologie I-moléculaire et cellulaire

INFECTION AND IMMUNITY, Nov. 1987, p. 2681-2688
0019-9567/87/112681-08\$02.00/0
Copyright © 1987, American Society for Microbiology

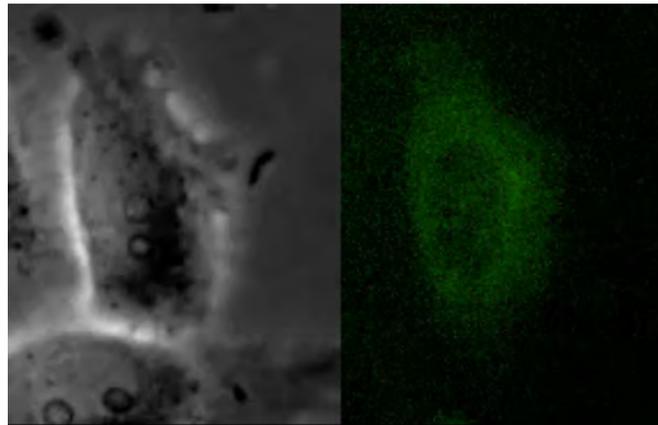
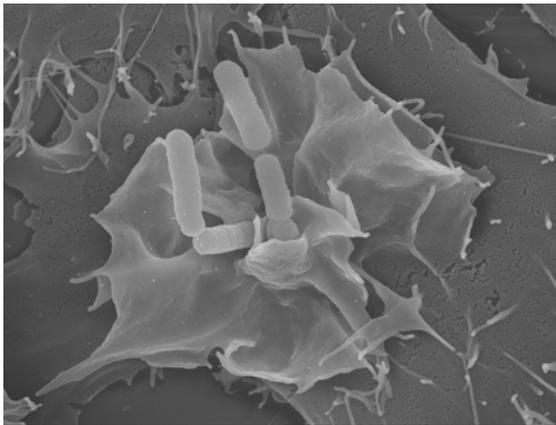
Vol. 55, No. 11

Entry of *Shigella flexneri* into HeLa Cells: Evidence for Directed Phagocytosis Involving Actin Polymerization and Myosin Accumulation

PHILIPPE CLERC* AND PHILIPPE J. SANSONETTI

Service des Entérobactéries, Unité 199, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France

Received 1 May 1987/Accepted 13 August 1987



Philippe Clerc



Fluorescent actin

De la génétique à la microbiologie I-moléculaire et cellulaire

INFECTION AND IMMUNITY, Feb. 1986, p. 461-469
0019-9567/86/020461-09\$02.00/0
Copyright © 1986, American Society for Microbiology

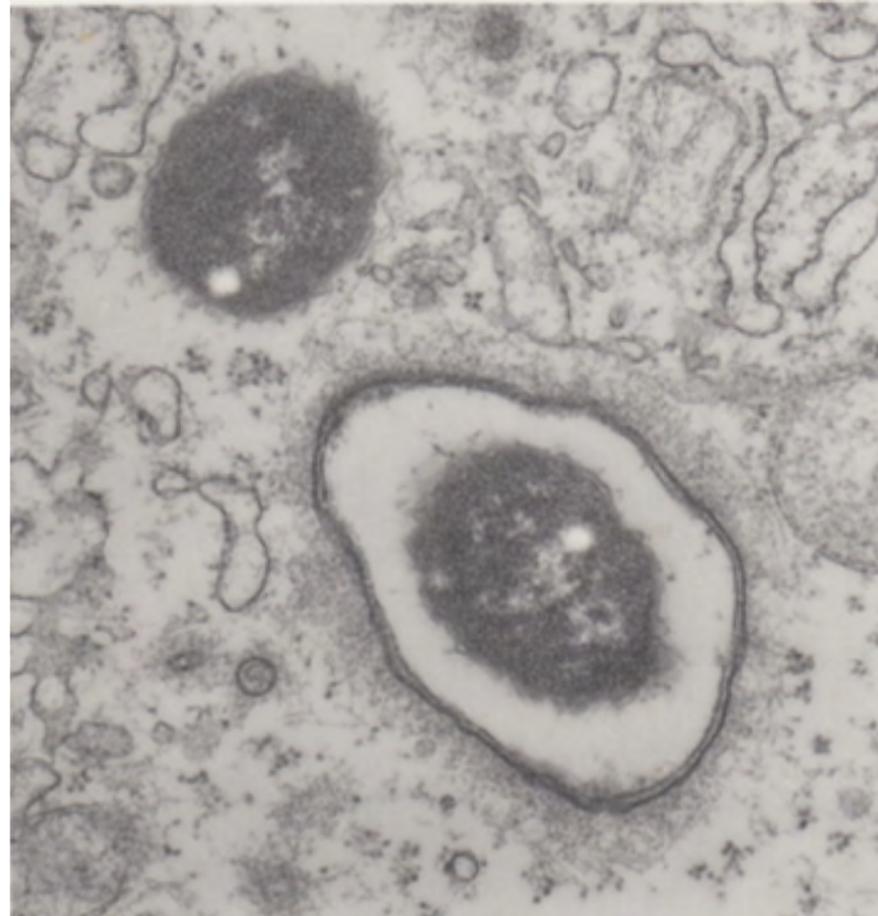
Vol. 51, No. 2

Multiplication of *Shigella flexneri* within HeLa Cells: Lysis of the Phagocytic Vacuole and Plasmid-Mediated Contact Hemolysis

PHILIPPE J. SANSONETTI,^{1*} ANTOINETTE RYTER,² PHILIPPE CLERC,¹ ANTHONY T. MAURELLI,¹
AND JOELLE MOUNIER¹

Service des Entérobactéries, Unité INSERM 199,¹ and Unité de Microscopie Electronique, Département de Biologie Moléculaire,² Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France

Received 24 June 1985/Accepted 14 October 1985



De la génétique à la microbiologie moléculaire et cellulaire

The most beautiful artifact in cell biology...

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 86, pp. 3867–3871, May 1989
Microbiology

Identification of *icsA*, a plasmid locus of *Shigella flexneri* that governs bacterial intra- and intercellular spread through interaction with F-actin

(pathogenicity/intracellular movement)

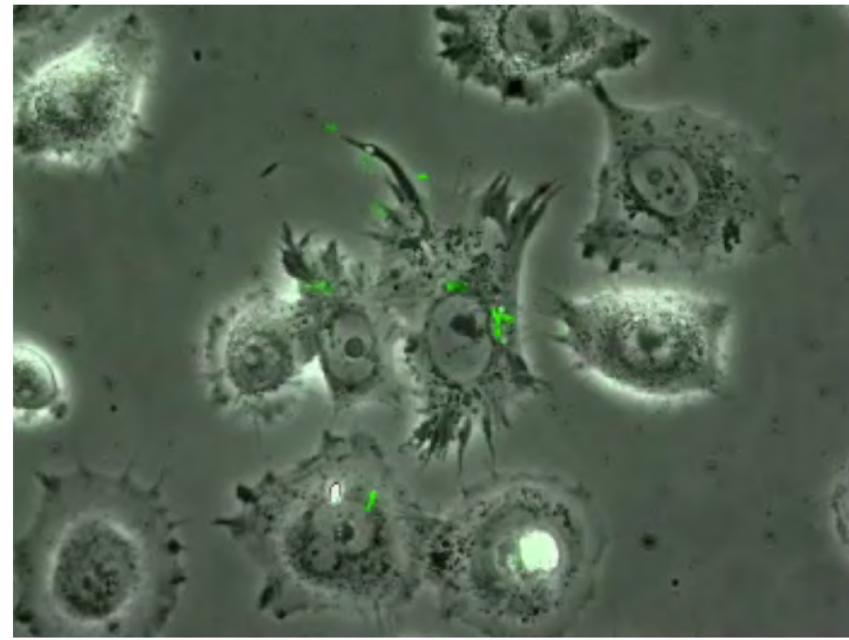
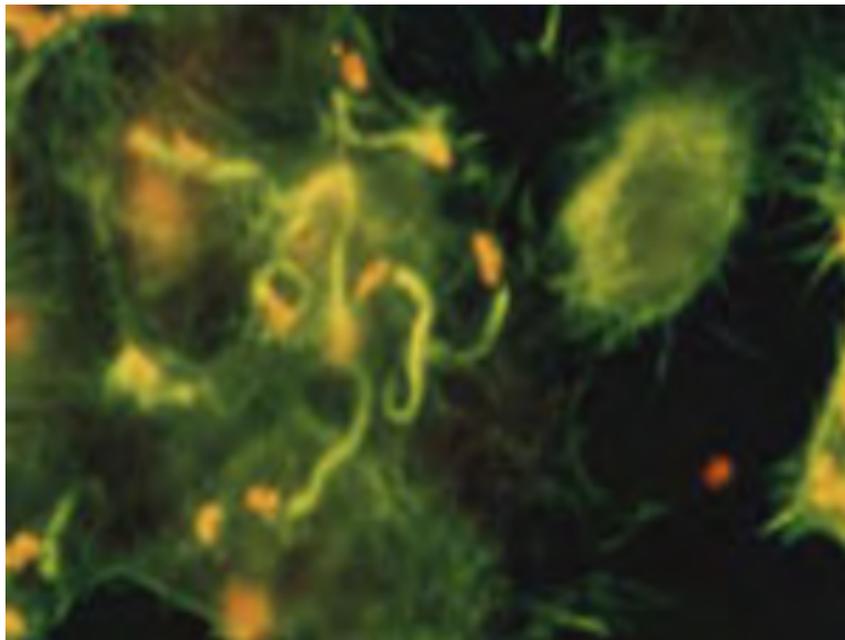
MARIA L. BERNARDINI*, JOELLE MOUNIER*, HÉLÈNE D'HAUTEVILLE*, MIGUEL COQUIS-RONDON†, AND PHILIPPE J. SANSONETTI*‡

*Service des Entérobactéries, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 199, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France; and †Station Centrale de Microscopie Electronique, Institut Pasteur, Paris, France

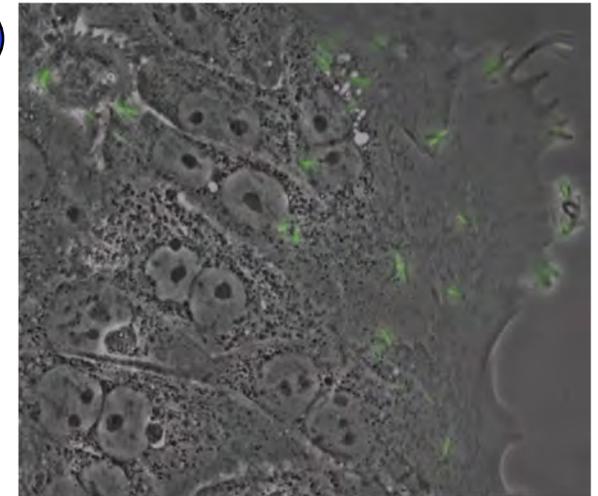
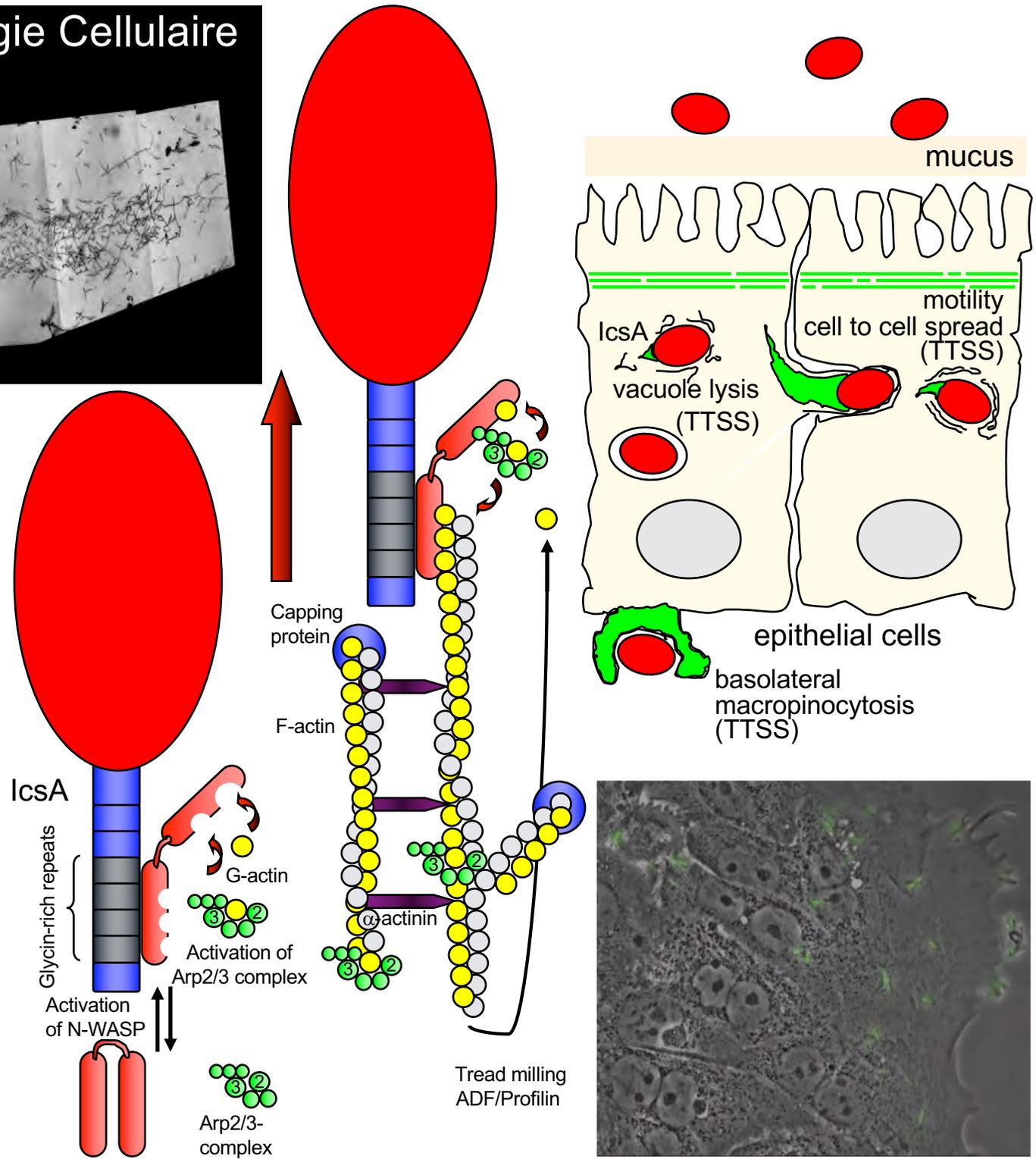
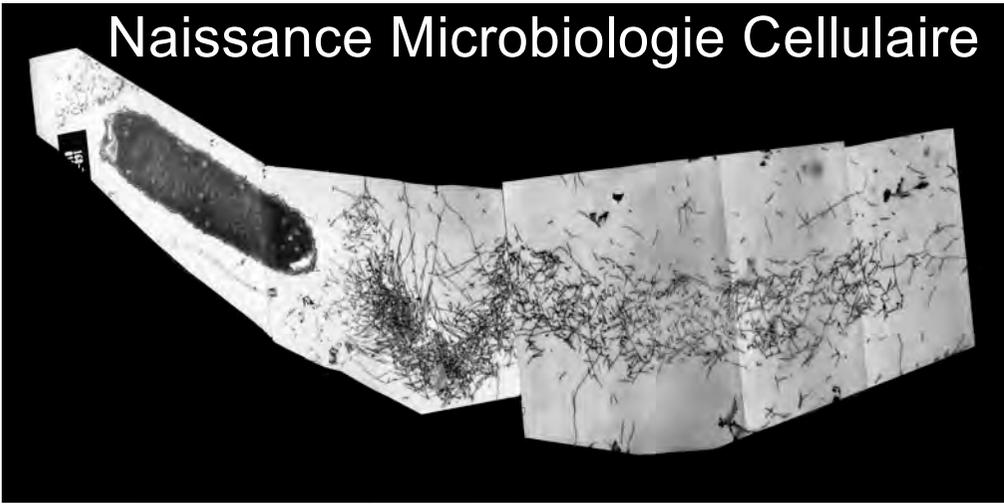
Communicated by François Jacob, January 25, 1989 (received for review July 11, 1988)



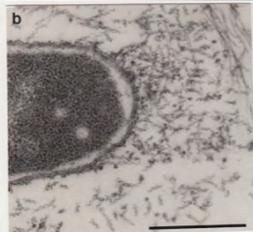
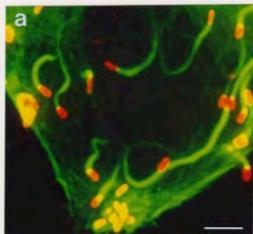
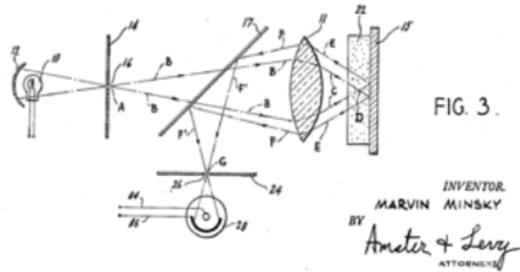
Lina Bernardini



Naissance Microbiologie Cellulaire



Microbiologie Cellulaire



Un **microscope confocal** est un microscope optique qui réalise des images de très faible profondeur de champ (environ 400 nm) appelées « sections optiques ».

En positionnant le plan focal de l'objectif à différents niveaux de profondeur dans l'échantillon, il est possible de réaliser des séries d'images à partir desquelles on peut obtenir une représentation tridimensionnelle de l'objet.

INFECTION AND IMMUNITY, Jan. 1992, p. 237-248
0019-9567/92/010237-12\$02.00/0
Copyright © 1992, American Society for Microbiology

Vol. 60, No. 1

Shigella flexneri Enters Human Colonic Caco-2 Epithelial Cells through the Basolateral Pole

JOËLLE MOUNIER,¹ THIERRY VASSELON,¹ RAYMOND HELLIO,² MAURICE LESOURD,³
AND PHILIPPE J. SANSONETTI^{1*}

Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire et Unité 199, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale,¹
Unité de Biologie des Membranes,² and Station Centrale de Microscopie Electronique,³
Institut Pasteur, 28, Rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

Molecular Microbiology (1997) 23(5), 1063–1073

SopA, the outer membrane protease responsible for polar localization of IcsA in *Shigella flexneri*

Coumaran Egile, Hélène d'Hauteville, Claude Parsot and Philippe J. Sansonetti^{1*}
Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Unité 389
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale,
Institut Pasteur, 28 Rue du Docteur Roux, 75724 Paris
Cédex 15, France.

and from cell to cell (Makino *et al.*, 1986; Bernardini *et al.*, 1989; Sansonetti *et al.*, 1994).

Whereas entry into epithelial cells requires many different proteins, most of which are encoded by a 200 kb virulence plasmid (for a review, see Parsot and Sansonetti 1995), the ability to spread within the intracellular compartment and from cell to cell (the Ics phenotype) is mai



Journal of Cell Science 112, 2069-2080 (1999)
Printed in Great Britain © The Company of Biologists Limited 1999
JCS9944

206

Rho family GTPases control entry of *Shigella flexneri* into epithelial cells but not intracellular motility

Joëlle Mounier¹, Valérie Laurent², Alan Hall³, Philippe Fort⁴, Marie-France Carlier², Philippe J. Sansonetti¹ and Coumaran Egile^{1,*}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U 389, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cédex 15, France

²Dynamique du Cytosquelette, Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurale, CNRS, UPRA9063, 91198 Gif sur Yvette, France

³Medical Research Council Laboratory for Molecular Cell Biology and Department of Biochemistry, University College London, Gower Street, London, WC1E 6BT, UK

⁴CRBM, CNRS-UPR 1086, Route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 05, France

*Author for correspondence (e-mail: marcou@pasteur.fr)

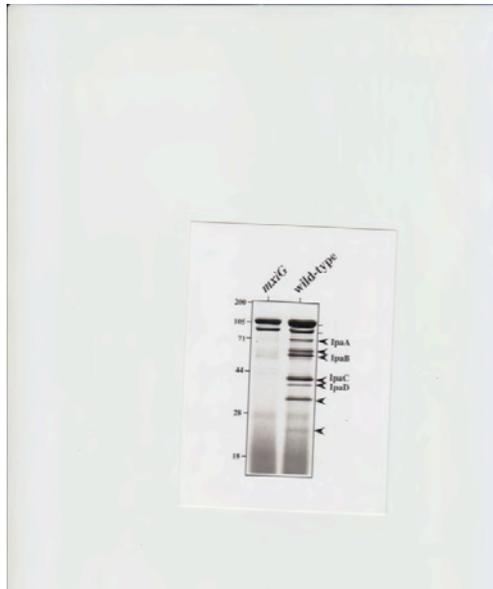
Published Online: 20 September, 1999 | Supp Info: <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.145.6.1319>
Downloaded from jcb.rupress.org on November 23, 2019

Activation of the CDC42 Effector N-WASP by the *Shigella flexneri* IcsA Protein Promotes Actin Nucleation by Arp2/3 Complex and Bacterial Actin-based Motility

Coumaran Egile,¹ Thomas P. Loisel,³ Valérie Laurent,³ Rong Li,^{4*} Dominique Pantaloni,⁵ Philippe J. Sansonetti,² and Marie-France Carlier¹

¹Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115; ²Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U 389, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15; and ³Dynamique du Cytosquelette, Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurale, Centre National de la Recherche Scientifique, Gif-sur-Yvette, 91198 France

De la génétique à la microbiologie I-moléculaire et cellulaire

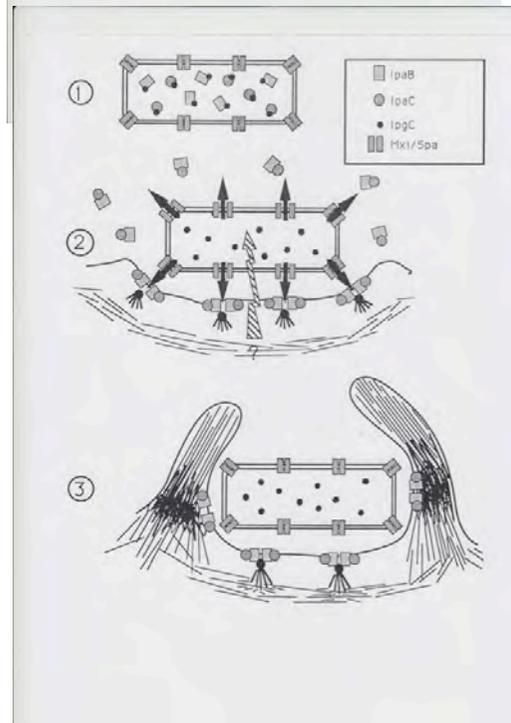


JCB Home » 1999 Archive » 1 November » 147 (3): 683

Original Article

The Tripartite Type III Secretion of *Shigella flexneri* Inserts Ipab and Ipac into Host Membranes

Ariel Blocker, Pierre Gounon, Eric Larquet, Kirsten Niebuhr, Véronique Cabiliaux, Claude Parsot, Philippe Sansonetti



Molecular Microbiology (2001) 39(3), 652–663

Structure and composition of the *Shigella flexneri* 'needle complex', a part of its type III secretion

Ariel Blocker,^{1*} Nouredine Jouihri,^{2†} Eric Larquet,^{3‡} Pierre Gounon,³ Frank Ebel,⁴ Claude Parsot,¹ Philippe Sansonetti¹ and Abdelmounaïm Allaoui²

major needle component. MxiI may cap at the external needle tip.

De la génétique à la microbiologie I-moléculaire et cellulaire

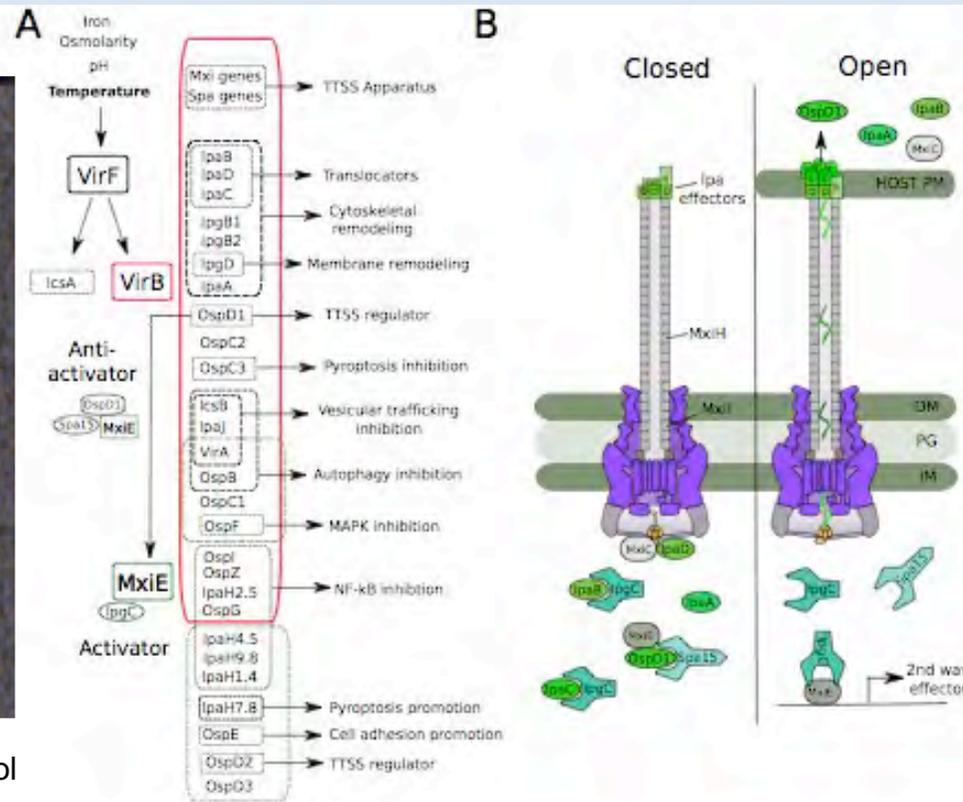
Appareil de sécrétion de type 3 (T3SA)



Claude Parsot



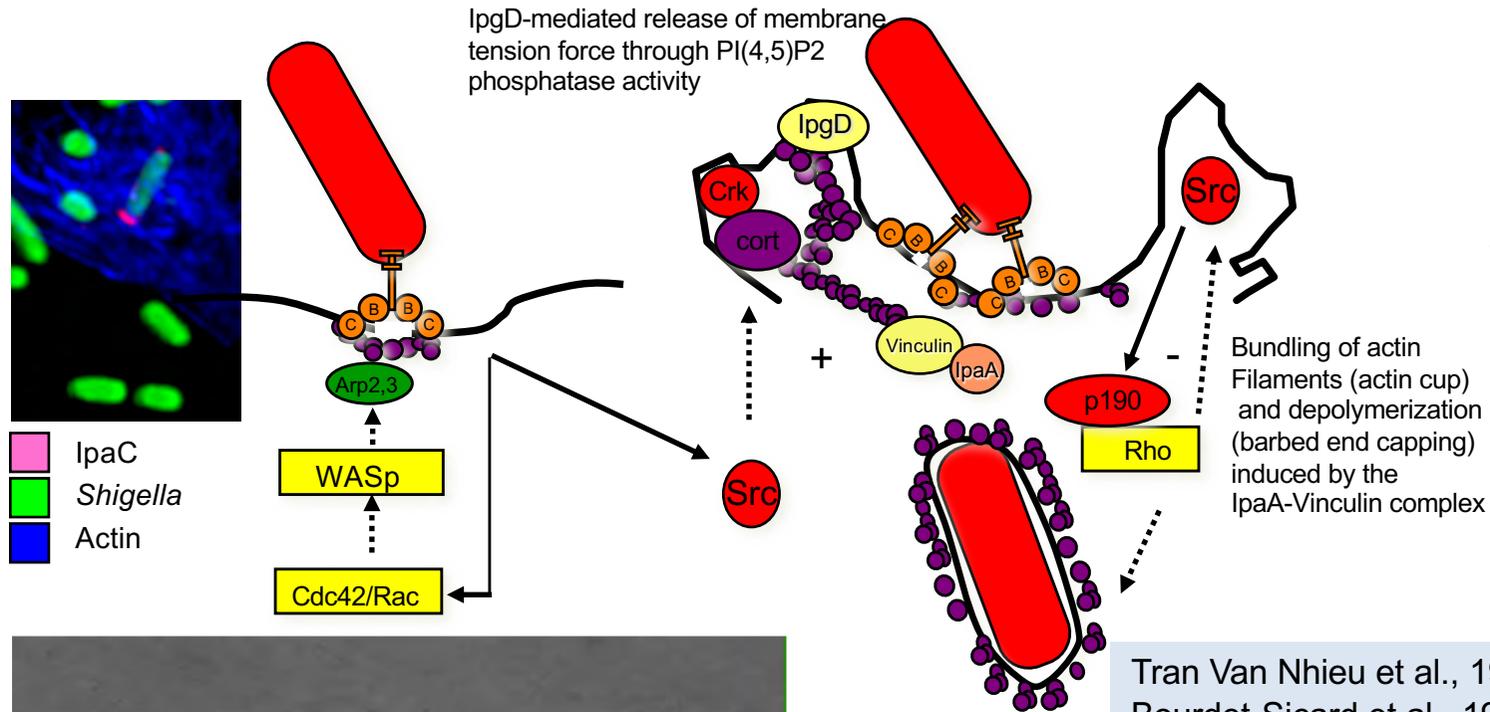
Blocker et al. 1999. J Cell Biol



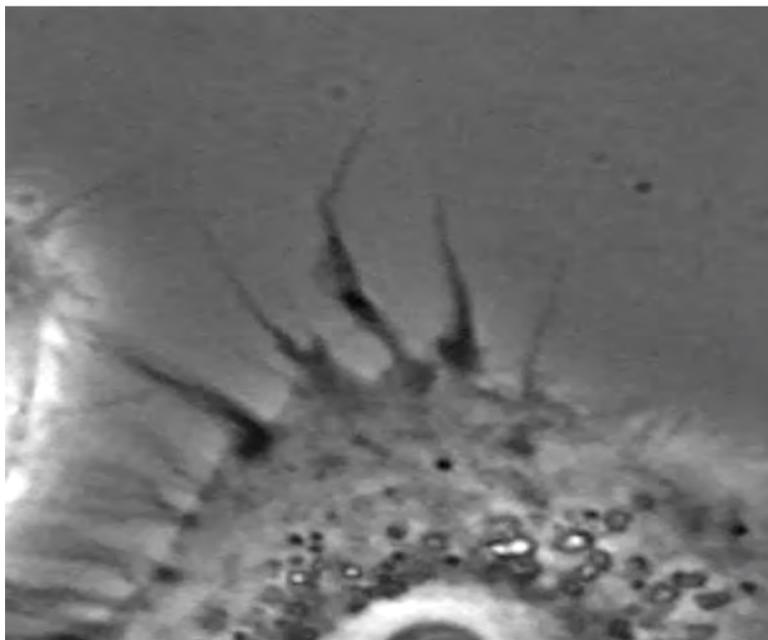
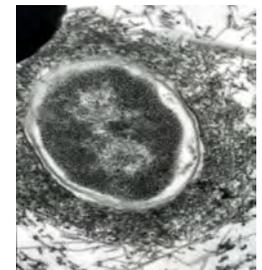
Allaoui et al. 1993. Mol Microbiol
 Ménard et al. 1993. J Bacteriol
 Ménard et al. 1994. Cell
 Ménard et al. 1994. EMBO J
 Demers et al. 1998 EMBO J
 Buchrieser et al. 2000. Mol Microbiol
 Page et al. 2002. Mol Microbiol
 Mavris et al. 2002. Mol Microbiol
 Mavris et al. 2002. J Bacteriol
 Parsot et al. 2005. Mol Microbiol
 Campbell-Valois et al. 2014

De la génétique à la microbiologie I-moléculaire et cellulaire

Signalisation et amplification de la polymérisation de l'actine aux sites d'entrée de *Shigella*



Guy Tran Van Nhieu



Tran Van Nhieu et al., 1998, EMBO J.
 Bourdet-Sicard et al., 1999, EMBO J.
 Niebühr et al., 2002, EMBO J.
 Tran Van Nhieu et al. 2003. Nat Cell Biol
 Bougnères et al., 2004, J.Cell Biol.
 Enninga et al., 2005, Nat.Methods
 Ramarao et al., 2007, FEBS Letters
 Jaumouillé et al., 2008, EMBO J.
 Mounier et al., PLoS Pathogens, 2009
 Romero et al. 2011. Cell Host Microbe

De la génétique à la microbiologie moléculaire et cellulaire

Un premier pas vers l'inflammation...

LETTERS TO NATURE

Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages

Arturo Zychlinsky, Marie Christine Prevost* & Philippe J. Sansonetti†

Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U199 and
* Station Centrale de Microscopie Electronique, Institut Pasteur,
25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

JCI The Journal of Clinical Investigation

Interleukin 1 is released by murine macrophages during apoptosis induced by *Shigella flexneri*.

A Zychlinsky, ... , J M Cavaillon, P J Sansonetti

J Clin Invest. 1994;94(3):1328-1332. <https://doi.org/10.1172/JCI117452>.

Trends in Microbiology

Trends in Microbiology

REVIEW | VOLUME 5, ISSUE 5, P201-204, MAY 01, 1997

Apoptosis as a proinflammatory event: What can we learn from bacteria-induced cell death?

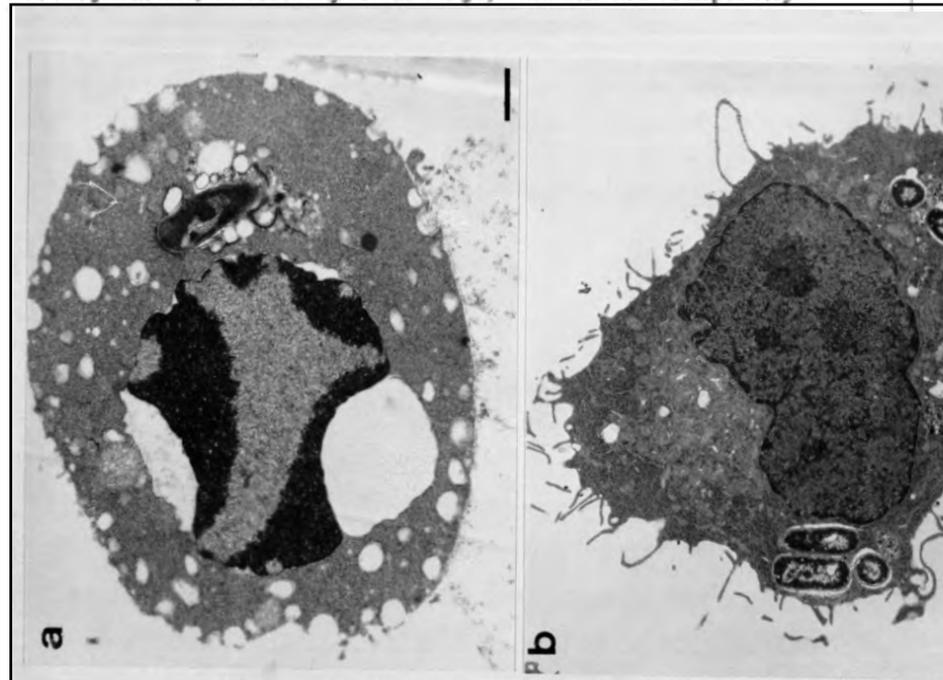
Arturo Zychlinsky • Philippe J. Sansonetti • Show footnotes

than M90T-induced killing, implying a more immediate mechanism of toxicity (Fig. 1a).

To determine whether the bacteria needed to be within the cytoplasm to induce cell death, we prevented phagocytosis by pretreating J774 macrophages with cytochalasin D, an inhibitor of actin polymerization¹³. Under these conditions, cell death caused by M90T, but not by BS176-hyl, was almost completely



Arturo Zychlinsky



De la génétique à la microbiologie moléculaire et cellulaire

Science

Nod1 Detects a Unique Muropeptide from Gram-Negative Bacterial Peptidoglycan

Stephen E. Girardin, Ivo G. Boneca, Leticia A. M. Carneiro, Aude Antignac, Muguette Jéhanno, Jérôme Viala, Karsten Tedin, Muhamed-Kheir Taha, Agnès Labigne, Ulrich Zähringer, Anthony J. Coyle, Peter S. DiStefano, John Bertin, Philippe J. Sansonetti and Dana J. Philpott

Science 300 (5625), 1584-1587.
DOI: 10.1126/science.1084677

Accelerated Publication

Nod2 Is a General Sensor of Peptidoglycan through Muramyl Dipeptide (MDP) Detection*

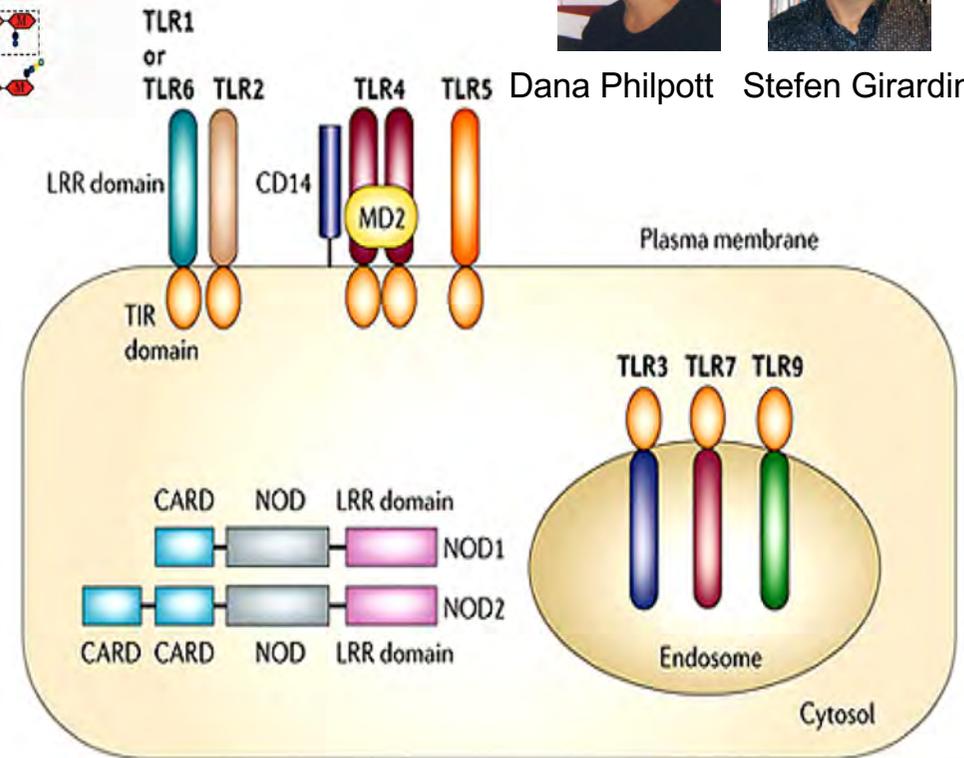
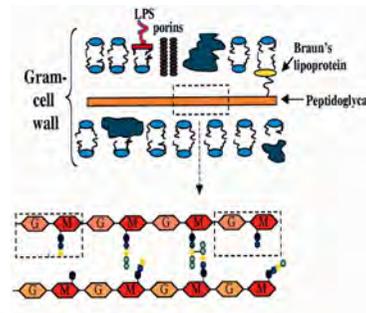
Received for publication, November 21, 2002,
and in revised form, January 13, 2003
Published, JBC Papers in Press, January 13, 2003,
DOI 10.1074/jbc.C200651200

Stephen E. Girardin^{‡§}, Ivo G. Boneca[¶],
Jérôme Viala^{**}, Mathias Chamillard^{‡§§},
Agnès Labigne[¶], Gilles Thomas^{‡‡},
Dana J. Philpott^{**¶¶},
and Philippe J. Sansonetti^{‡¶¶¶}

From the [‡]Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U389, [¶]Unité de Pathogénie Bactérienne des Muqueuses, ^{**}Groupe d'Immunité Innée et Signalisation, Institut Pasteur, 28, Rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, France and the ^{‡‡}INSERM U434, Fondation Jean Dausset/CEPH, Paris, France

Nod1/CARD4 and Nod2 detect bacterial products to activate of proinflammatory signaling pathways, such as NF- κ B pathway (2, 5, 6), while others like Nalp1 and cryopyrin have no known ligands but are also involved in inflammation (7, 8). The critical importance of these inflammatory processes is further reinforced by the characterization of Nod2 and Nalp3 as susceptibility factors for five hereditary inflammatory disorders (1, 2, 8–10).

Since bacterial products have been shown to activate these pathways (2, 6), the implication of Nod2 in Crohn's disease may be the hypothesis that enteric bacteria-host interactions have an etiological role in this disorder. However, the characterization of the bacterial motifs detected by these sensors remains to be addressed. In this study, we aimed to examine the sensitivity of Nod2 toward different peptidoglycans (PG) and cell wall products common to both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Our results show that Nod2 senses a unique dipeptide (MDP), which is the minimal PGN motif detected by both Gram-positive and Gram-negative bacteria. These findings



Copyright © 2005 Nature Publishing Group

Philpott and Sansonetti. 2000. J Immunol
Girardin et al. 2001. EMBO Repts
Girardin et al. 2003. Science
Girardin et al. 2003. JBC
Chamillard et al. 2003. PNAS
Foster et coll. 2003. Nat Immunol



Dana Philpott Stephen Girardin

Challenge to the immune system: identifying a harmful pathogen hidden amidst a herd of harmless symbionts



De la génétique à la microbiologie moléculaire et cellulaire... et à l'inflammation

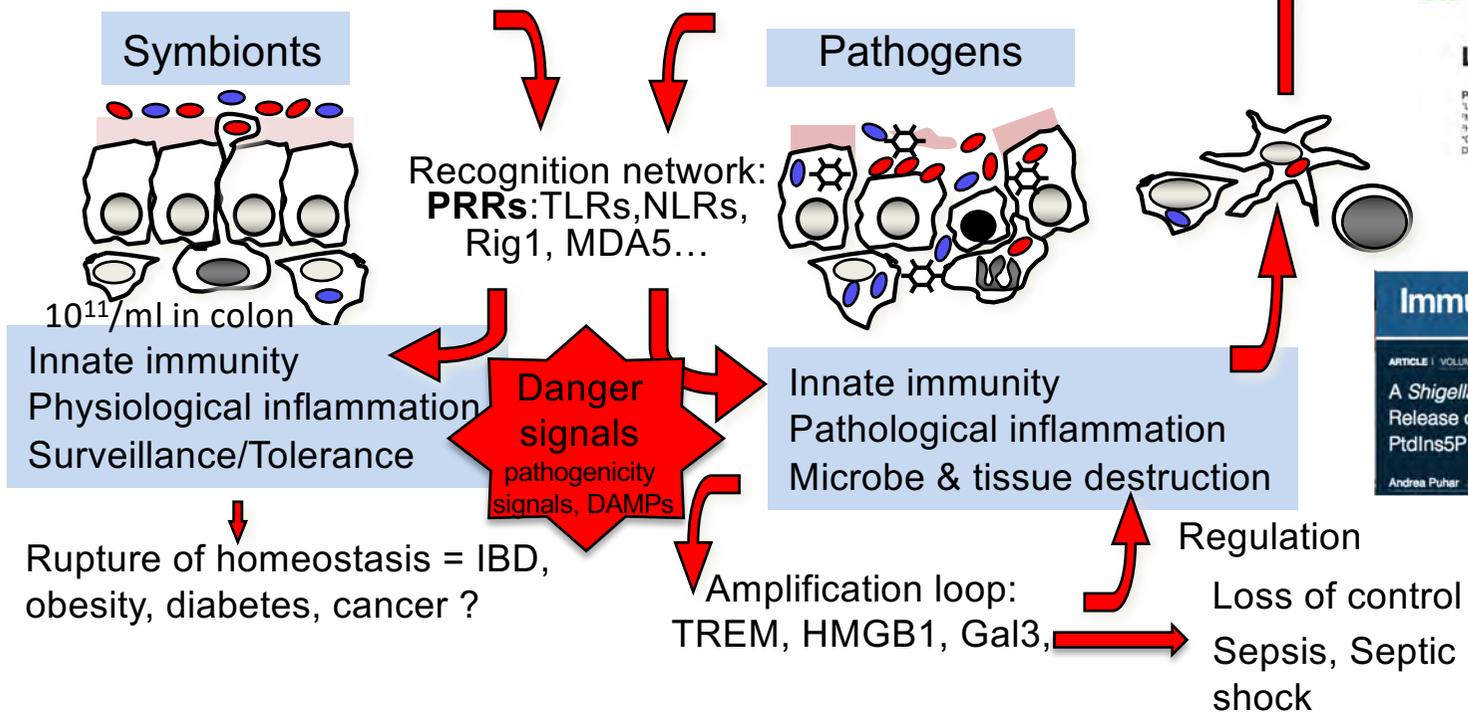
Perception et signalement du danger...

molecular
microbiology

IpaB mediates macrophage apoptosis induced by *Shigella flexneri*

Arturo Zychlinsky, Brendan Kenny, Robert Ménard, Marie-Christine Prévost,
I. Barry Holland, Philippe J. Sansonetti

First published: February 1994 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb00341.x>



Trends in Microbiology

REVIEW | VOLUME 10, ISSUE 4, P193-199, APRIL 01, 2002
Intracellular vs extracellular recognition of pathogens – common concepts in mammals and flies

Stephen E Girardin • Philippe J Sansonetti • Dana J Philpott

Cell

Leading Edge
Essay

Learning Tolerance while Fighting Ignorance

Philippe J. Sansonetti^{1,2*} and Ruslan Medzhitov¹
¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France
²Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 75231 Paris Cedex 05, France
³Howard Hughes Medical Institute and Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510, USA
*Correspondence: psanson@pasteur.fr
DOI 10.1016/j.cell.2009.07.024

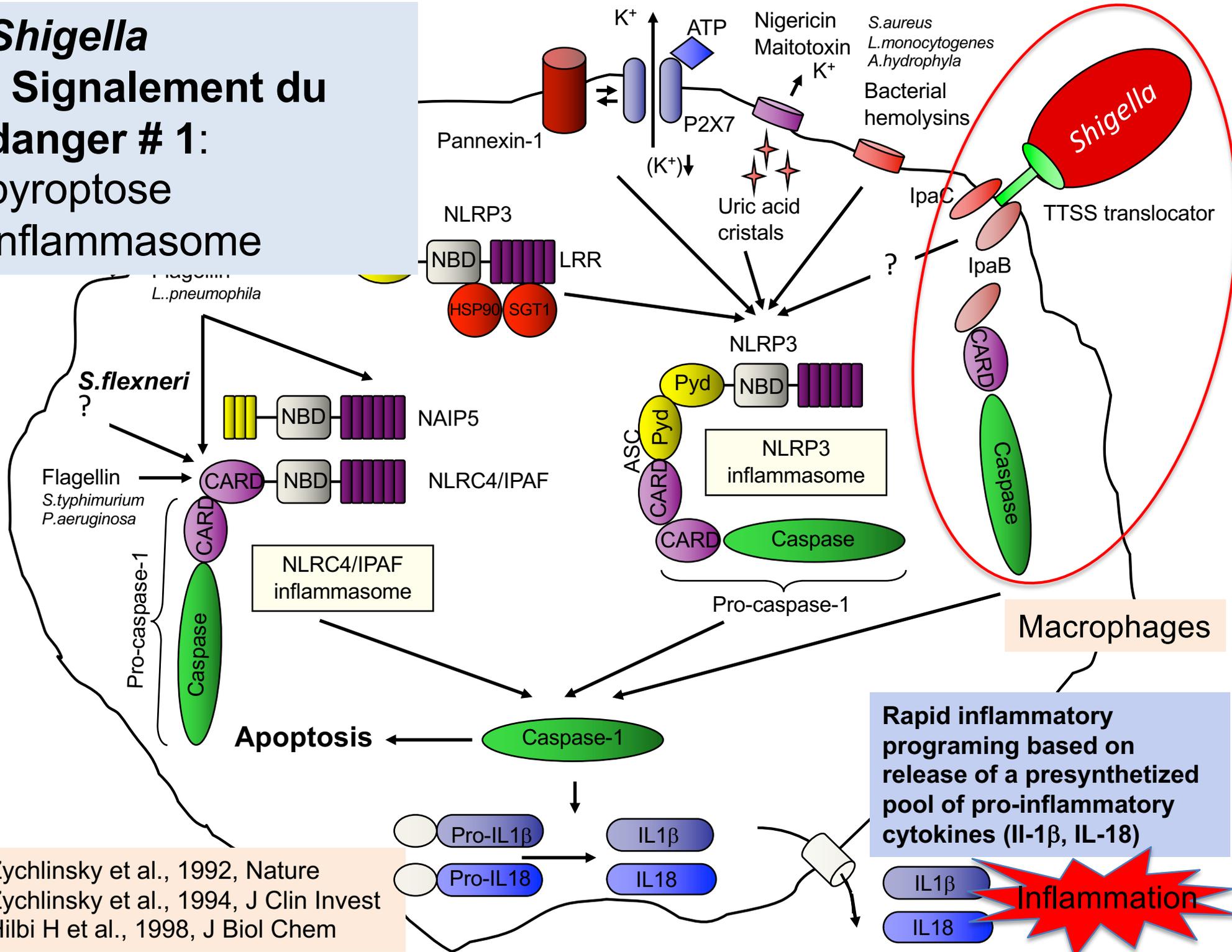
Immunity

ARTICLE | VOLUME 39, ISSUE 5, P1121-1131, DECEMBER 12, 2013
A *Shigella* Effector Dampens Inflammation by Regulating Epithelial Release of Danger Signal ATP through Production of the Lipid Mediator PtdIns5P

Andrea Puhar • Hélène Tronchère • Bernard Payastre • Guy Tran Van Nhieu • Philippe J. Sansonetti

Shigella

- Signalement du danger # 1: pyroptose inflammasome

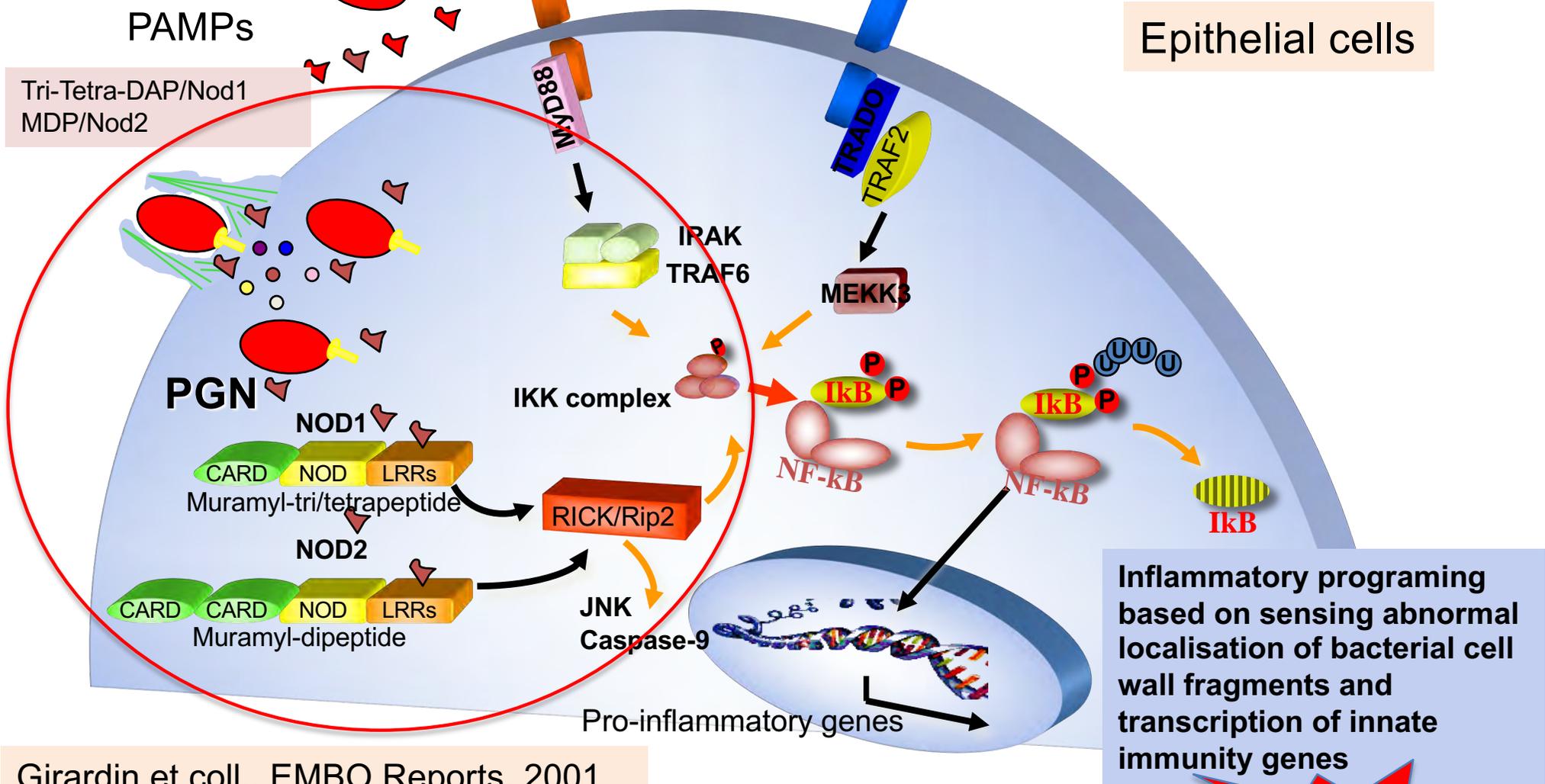
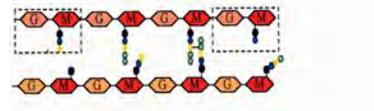
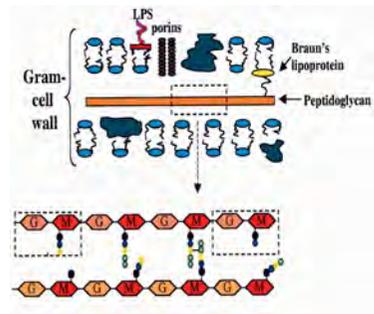


Zychlinsky et al., 1992, Nature
 Zychlinsky et al., 1994, J Clin Invest
 Hilbi H et al., 1998, J Biol Chem

Rapid inflammatory programming based on release of a presynthesized pool of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-18)



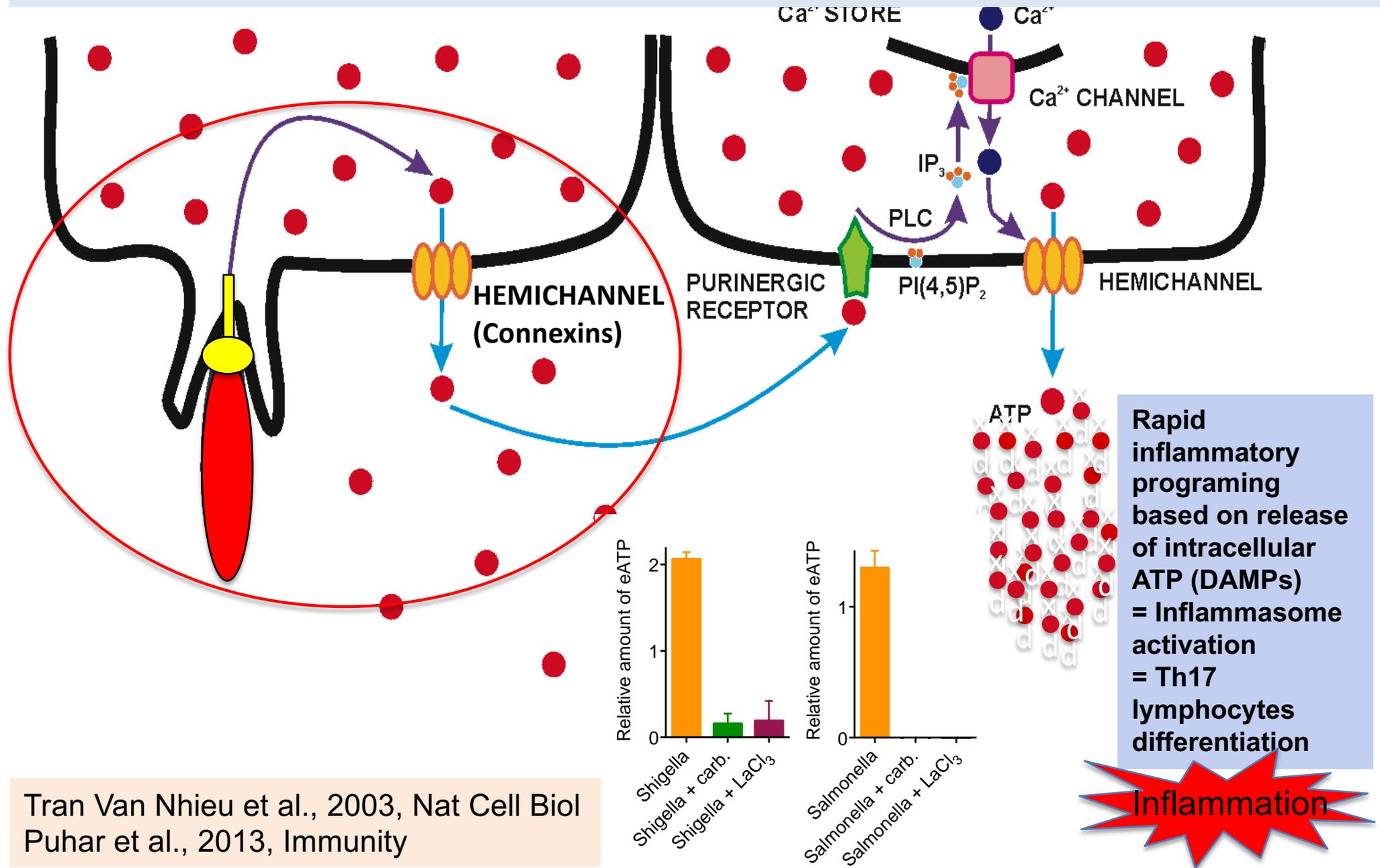
Shigella – signalement du danger #2: Perception cytosolique du PGN



Girardin et coll., EMBO Reports, 2001
Girardin et coll., Science, 2003
Girardin et coll., J.Biol.Chem., 2003

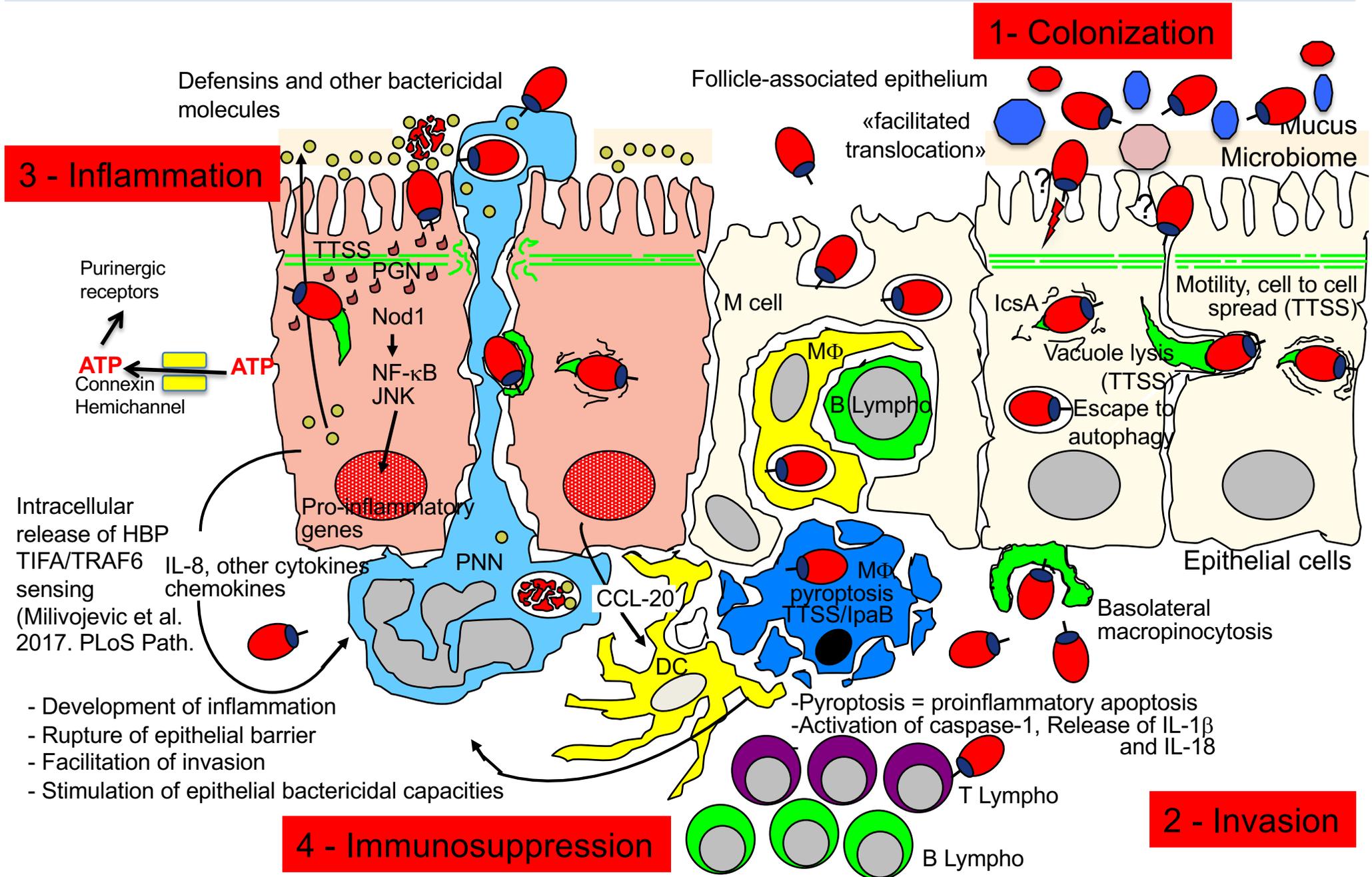
Shigella – Signalement du danger #3:

early epithelial cell release of ATP across connexin-based hemichannels
(Danger-associated molecular patterns)

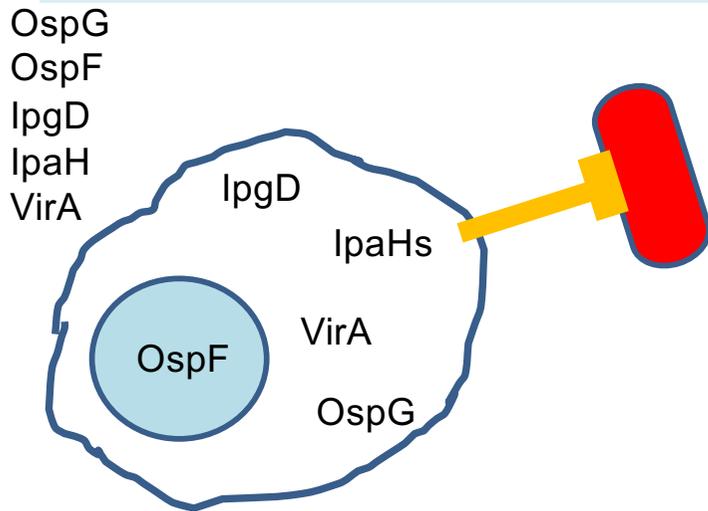


Tran Van Nhieu et al., 2003, Nat Cell Biol
Puhar et al., 2013, Immunity

Pathogénèse de l'infection de la barrière épithéliale intestinale par *Shigella*: « the big picture »



Shigella assure la subversion des défenses immunitaires innées de la barrière intestinale



nature immunology

PNAS

The *Shigella flexneri* effector OspG interferes with innate immune responses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes

Dong Wook Kim^{*1}, Gerlinde Lenzen^{1,5}, Anne-Laure Page^{*1}, Pierre Legrain¹, Philippe J. Sansonetti^{*}, and Claude Parsot^{*1,2,3,4}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 389, Institut Pasteur, 28 Rue du Dr. Roux, 75015 Paris, France; and ²Hybrigenics, 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris, France

Edited by Stanley Falkow, Stanford University, Stanford, CA, and approved July 22, 2005 (received for review May 30, 2005)

An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF- κ B to alter transcription of host genes involved in immune responses

Laurence Arbibe^{1,2}, Dong Wook Kim^{1,2,4}, Eric Batsche³, Thierry Pedron^{1,2}, Bogdan Mateescu³, Christian Muchardt³, Claude Parsot^{1,2} & Philippe J Sansonetti^{1,2}

Immunity

ARTICLE | VOLUME 39, ISSUE 6, P1121-1131, DECEMBER 12, 2015

A *Shigella* Effector Dampens Inflammation by Regulating Epithelial Release of Danger Signal ATP through Production of the Lipid Mediator PtdIns5P

Andrea Puhar, Hélène Tronchère, Bernard Payraastre, Guy Tran Van Nhieu, Philippe J. Sansonetti

Cell PRESS

Cell Host & Microbe Article

Cell Host & Microbe Short Article

Cell PRESS

Type III Secretion Effectors of the IpaH Family Are E3 Ubiquitin Ligases

John R. Rohde^{1,2}, Ashton Breikreutz³, Alexandre Chenai^{4,5}, Philippe J. Sansonetti^{1,2} and Claude Parsot^{1,2,*}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

²Unité INSERM U786, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

³Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto M5G 1X5, Canada

⁴Unité Biochimie des Interactions Macromoléculaires, Institut Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

⁵Unité CNRS URA2185, 28 rue du Dr. Roux, F-75724 Paris, Cédex 15, France

*Correspondence: cparsot@pasteur.fr

DOI 10.1016/j.chom.2007.02.002

Calpain Activation by the *Shigella flexneri* Effector VirA Regulates Key Steps in the Formation and Life of the Bacterium's Epithelial Niche

Jean Bergounioux^{1,2}, Ruben Eliseo^{1,2}, Anne-Laure Prunier^{1,2}, Françoise Donnadieu^{1,2}, Brice Sperandio^{1,2}, Philippe Sansonetti^{1,2,3} and Laurence Arbibe^{1,2,4}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Département de Biologie Cellulaire et Infection

²Unité INSERM 786

Institut Pasteur, 75015 Paris, France

³Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France

*Correspondence: arbibe@pasteur.fr

DOI 10.1016/j.chom.2012.01.013

JEM Journal of Experimental Medicine

SEARCH []
Advanced Search

Home Articles Reviews & Opinions Alerts About Submit Subscriptions

JEM Home • 2008 Archives • 12 May • 255 (5) 1121

Article

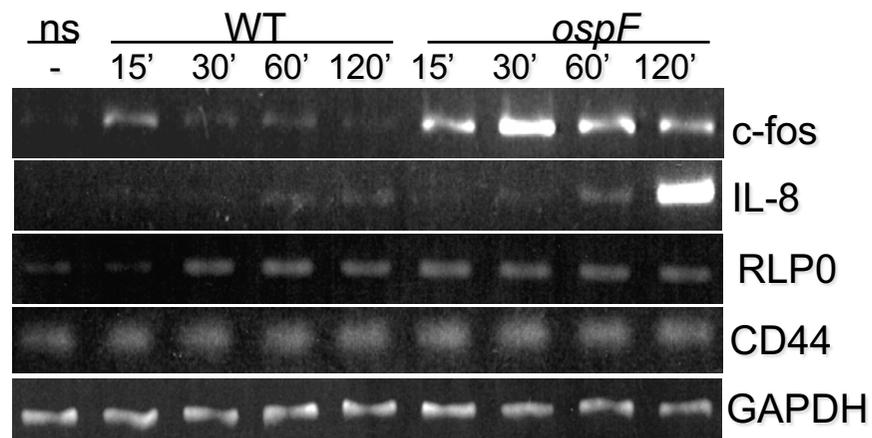
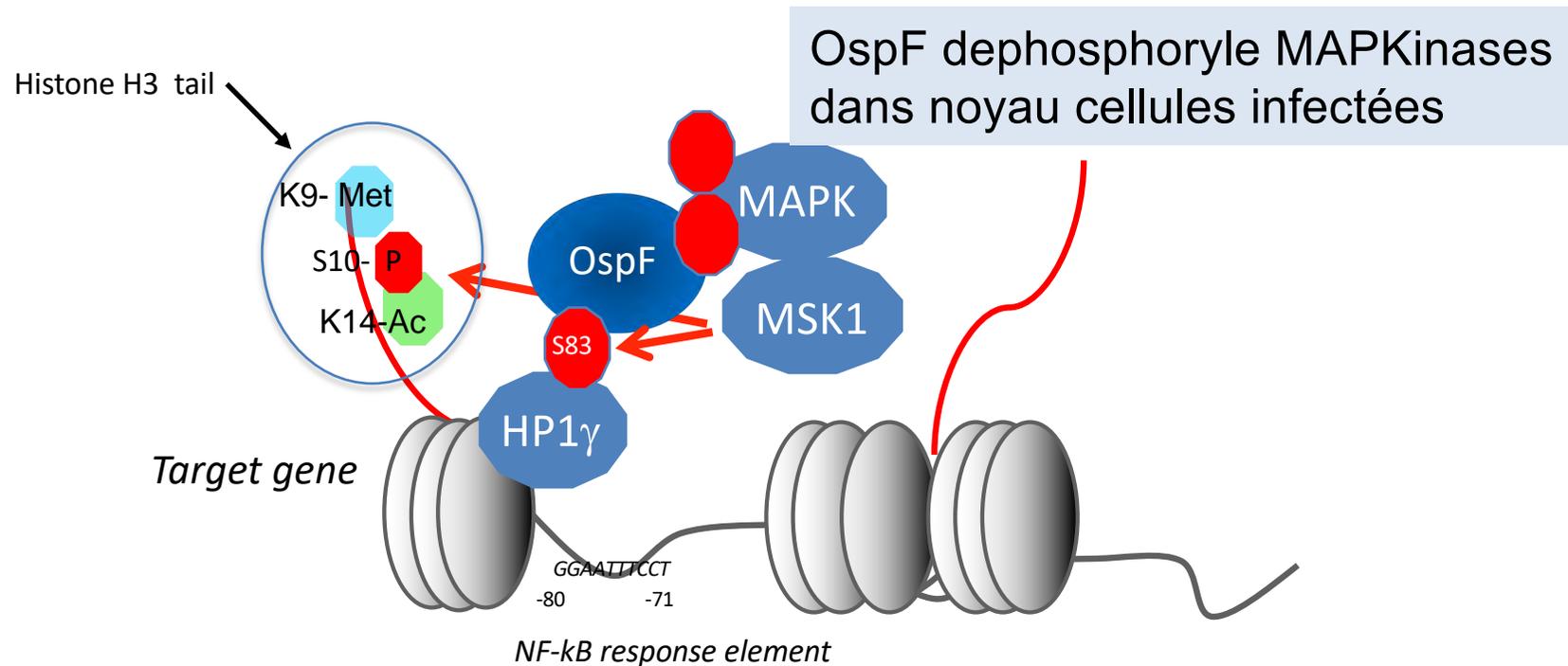
Virulent *Shigella flexneri* subverts the host innate immune response through manipulation of antimicrobial peptide gene expression

Brice Sperandio, Béatrice Regnault, Jianhua Guo, Zhi Zhang, Samuel L. Stanley, Philippe J. Sansonetti, Thierry Pedron

OspF cible relaxation chromatine = réprime transcription gènes pro-inflammatoires dépendant de NF- κ B



Laurence Arbibe

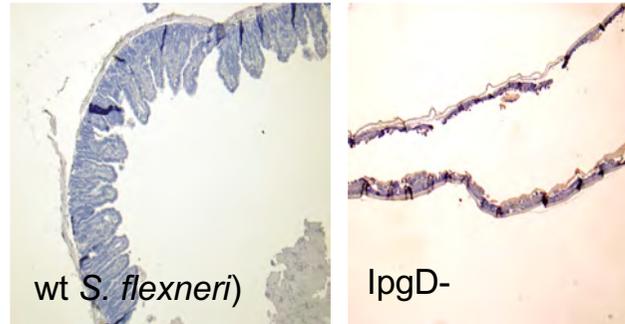


Arbibe et al. 2007. Nature Immunol.
Harouz et al. 2014. EMBO J.

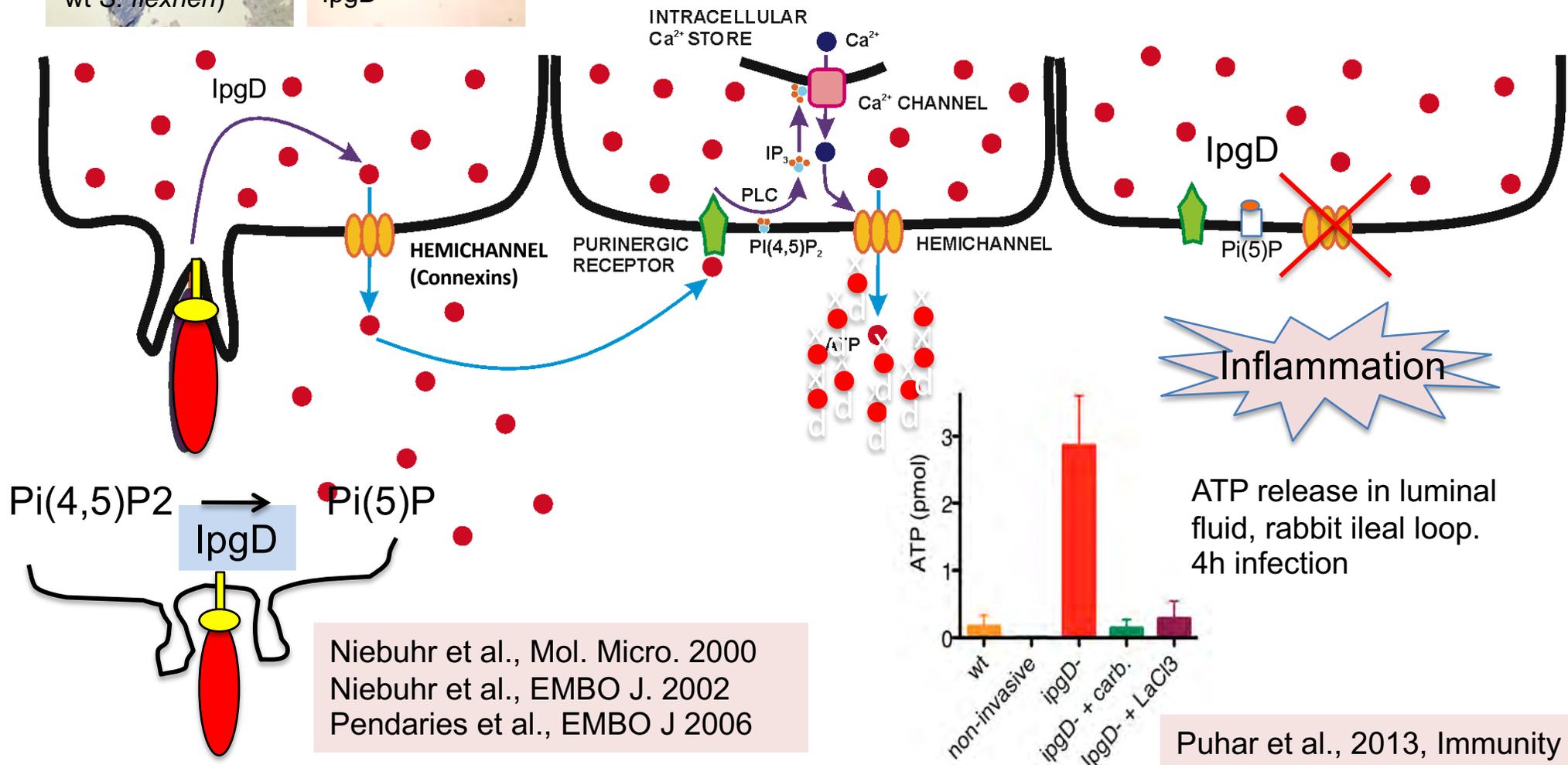
IpgD atténue les signaux de danger générés par ATP extracellulaire



Andrea Puhar

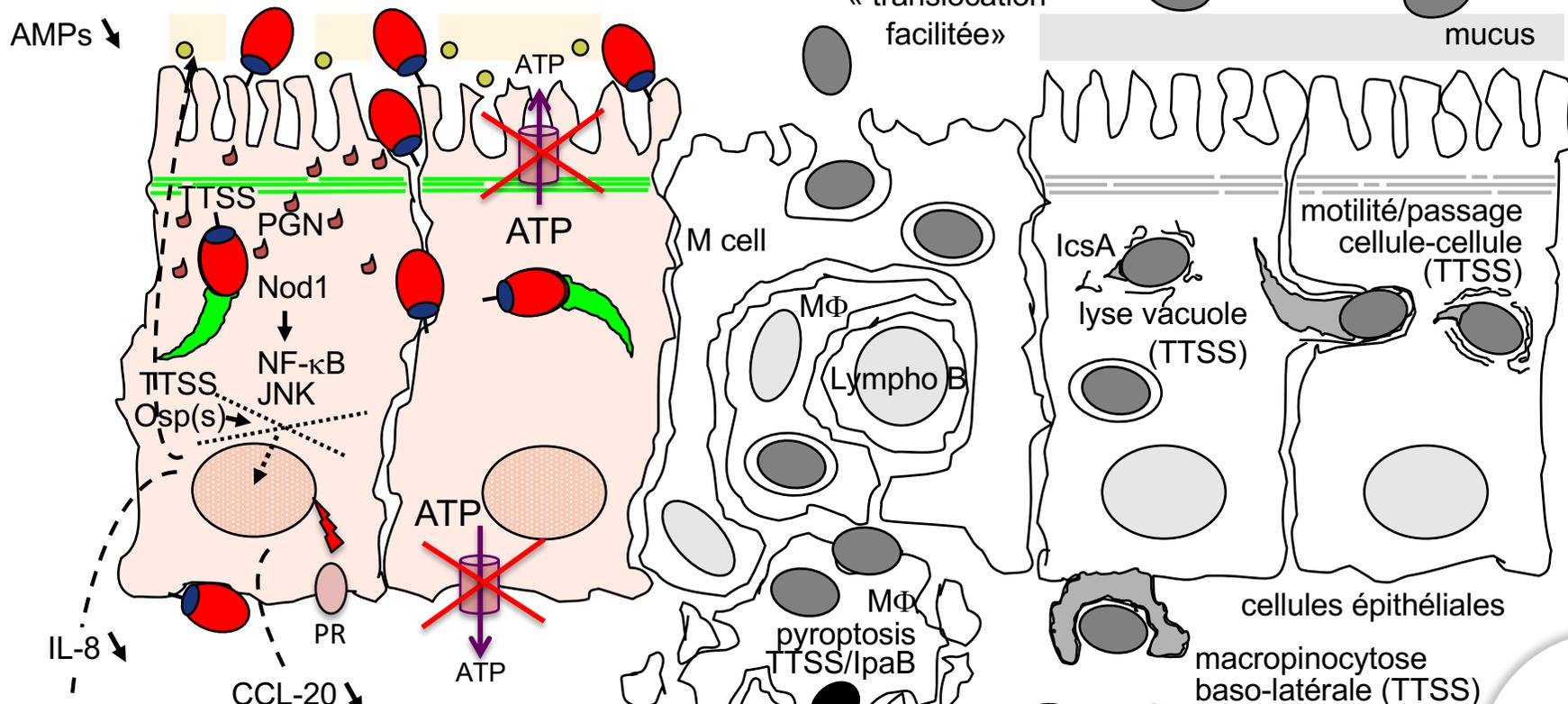


Histopathologie, HES
Anse iléale ligaturée lapin
8 h infection



Environnement immunosuppresseur créé par Shigella (immunité innée)

Suppression mécanismes défense humoraux



- activation of caspase-1
- pyroptosis = pro-inflammatory apoptosis
- release of IL-1 β et IL-18

Kim et al. 2005. PNAS

Arbibe et al. 2007. Nat Immunol

Sperandio et al. 2008. J Exp Med

Bergounioux et al. 2012. Cell Host Microbe

Sperandio et al. 2013. Infect Immun

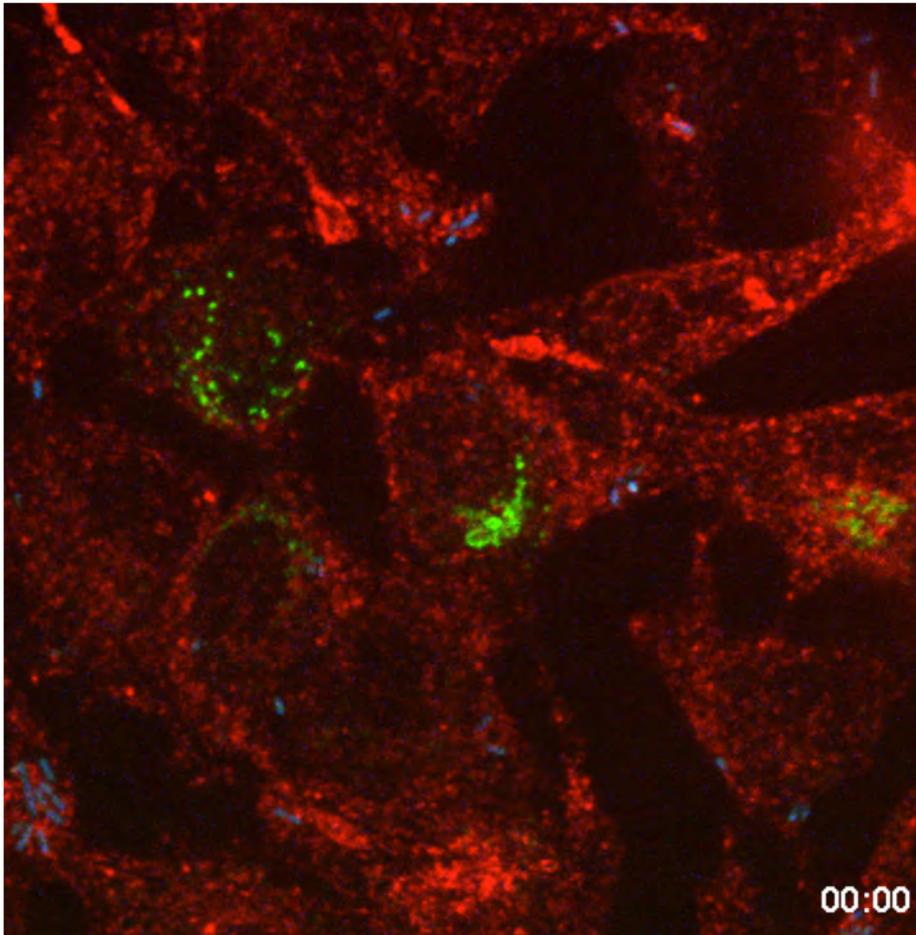
Puhar et al. 2013. Immunity,

Suppression mécanismes cellulaires défense



Nathalie Sauvonnnet

Shigella assure la subversion des Fonctions de sécrétion et polarisation épithéliale



Cell Host & Microbe
Short Article



Shigella Effector IpaB-Induced Cholesterol Relocation Disrupts the Golgi Complex and Recycling Network to Inhibit Host Cell Secretion

Joëlle Mounier,^{1,2} Gaëlle Boncompain,^{6,7,13} Lidija Senerovic,^{8,13,15} Thibault Lagache,^{5,9,13} Fabrice Chrétien,^{10,11,12} Franck Perez,^{6,7} Michael Kolbe,⁸ Jean-Christophe Olivo-Marin,^{5,9} Philippe J. Sansonetti,^{1,2,3,14,*} and Nathalie Sauvonnnet^{4,5,14,*}

¹Institut Pasteur, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France
²INSERM, Unité 786, Institut Pasteur, Cedex 15, France

Shigella promotes major alteration of gut epithelial physiology and tissue invasion by shutting off host intracellular transport



Mariana L. Ferrari, Valérie Malardé, Alexandre Grassart, Laura Salavessa, Giulia Nigro, Stéphane Descorps-Declere, John R. Rohde, Pamela Schnupf, Vanessa Masson, Guillaume Arras, Damarys Loew, Philippe J. Sansonetti, and Nathalie Sauvonnnet

PNAS July 2, 2019 116 (27) 13582–13591; first published June 17, 2019 <https://doi.org/10.1073/pnas.1902922116>
Add to Cart (\$10)

Contributed by Philippe J. Sansonetti, May 16, 2019 (sent for review February 19, 2019; reviewed by James E. Casanova, Sergio Grinstein, and Hubert Hilbi)

Cell Host & Microbe

Log in Register Subs

SHORT ARTICLE | VOLUME 26, ISSUE 3, P435–444.E4, SEPTEMBER 11, 2019

Purchase Subscribe Save

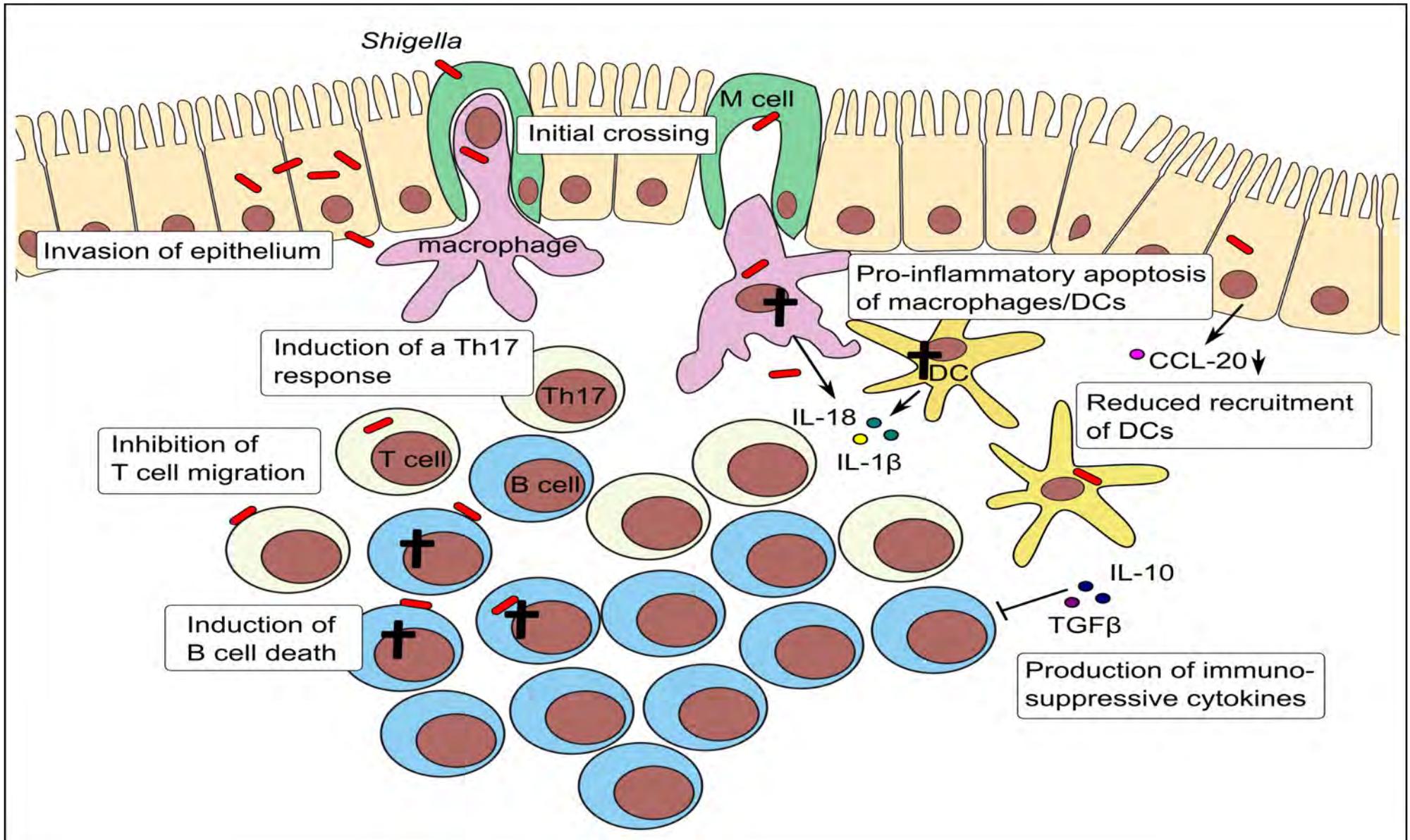
Bioengineered Human Organ-on-Chip Reveals Intestinal
Microenvironment and Mechanical Forces Impacting *Shigella* Infection

Alexandre Grassart • Valérie Malardé • Samy Gobaa • ... Benoit Marteyn • Philippe Sansonetti
Nathalie Sauvonnnet • Show all authors • Show footnotes

Subversion de l'immunité adaptative par *Shigella*



Armelle Phalipon



The *Shigella flexneri* Type Three Secretion System Effector IpgD Inhibits T Cell Migration by Manipulating Host Phosphoinositide Metabolism

Christoph Konrad,^{1,2} Elisabetta Frigimelica,^{1,2} Katharina Nothelfer,^{1,2} Andrea Puhar,^{1,2} Wilmar Salgado-Pabon,^{1,2} Vincenzo di Bartolo,^{3,4} Daniel Scott-Algara,⁵ Cristina D. Rodrigues,⁶ Philippe J. Sansonetti,^{1,2,7} and Armelle Phalipon^{1,2,*}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire

²INSERM U786

³Unité de Biologie Cellulaire des Lymphocytes

⁴CNRS-URA1961

⁵Unité des Régulations des Infections Rétrovirales

⁶GS Dynamique des Interactions Hôte-Pathogènes

Institut Pasteur, 25–28 Rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

⁷Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France

*Correspondence: armelle.phalipon@pasteur.fr

DOI 10.1016/j.chom.2011.03.010

Review Article | Published: 09 February 2015

Pathogen manipulation of B cells: the best defence is a good offence

Katharina Nothelfer, Philippe J. Sansonetti & Armelle Phalipon

Nature Reviews Microbiology 13, 173–184(2015) | Cite this article

Published Online: 26 May, 2014 | Supp Info: <http://doi.org/10.1084/jem.20130914>

Downloaded from jem.rupress.org on November 24, 2019

Arti

Shigella impairs T lymphocyte dynamics in vivo

Wilmar Salgado-Pabón^{a,b,1}, Susanna Celli^c, Ellen T. Arena^{a,b}, Katharina Nothelfer^{a,b}, Pascal Roux^d, Gernot Sellge^{a,b,2}, Elisabetta Frigimelica^{a,b,3}, Philippe Bousso^c, Philippe J. Sansonetti^{a,b,4}, and Armelle Phalipon^{a,b}

^aMolecular Microbial Pathogenesis Unit, Department Cell Biology and Infection, ^bInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale U786, ^cPlatform Dynamic Imaging Studies, and ^dDynamics of Immune Responses Unit, Department of Immunology, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France

This contribution is part of the special series of Inaugural Articles by members of the National Academy of Sciences elected in 2012.

Contributed by Philippe J. Sansonetti, January 17, 2013 (sent for review September 12, 2012)

The Gram-negative enteroinvasive bacterium *Shigella flexneri* is responsible for the endemic form of bacillary dysentery. An acute infection (12). Information is also scant regarding *Shigella's* capacity to subvert the host acquired immune responses by direct

B lymphocytes undergo TLR2-dependent apoptosis upon *Shigella* infection

Katharina Nothelfer,^{1,2} Ellen T. Arena,^{1,2} Laurie Pinaud,^{1,2,3} Michel Neunlist,⁴ Brian Mozeleski,^{5,6} Iliia Belotserkovsky,^{1,2} Claude Parsot,^{1,2} Premkumar Dinadayala,⁷ Anke Burger-Kentischer,⁸ Rubhana Raqib,⁹ Philippe J. Sansonetti,^{1,2,10} and Armelle Phalipon^{1,2}

¹Institut Pasteur, INSERM U786, ²Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 75015 Paris, France

³Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Cellule Pasteur UPMC, 75013 Paris, France

⁴INSERM U913, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, 44093 Nantes, France

⁵Institut Pasteur, ⁶INSERM U1041, Unité de Régulation Immunitaire et Vaccinologie, 75015 Paris, France

⁷Discovery Department, Sanofi Pasteur, 69280 Marcy l'Etoile, France

⁸Molekulare Biotechnologie, Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, 70569 Stuttgart, Germany

⁹Laboratory Sciences Division, International Centre for Diarrhoeal Diseases Research, Bangladesh (ICDDR,B), Dhaka 1000, Bangladesh

¹⁰Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 75005 Paris, France

Trends in Microbiology

Log in Register Subscribe

REVIEW SPECIAL ISSUE: BROAD CONCEPTS IN MICROBIOLOGY | VOLUME 26
ISSUE 4, P286-293, APRIL 01, 2018

Purchase Subscribe Save Share

Host Cell Targeting by Enteropathogenic Bacteria T3SS Effectors

Laurie Pinaud · Philippe J. Sansonetti · Armelle Phalipon

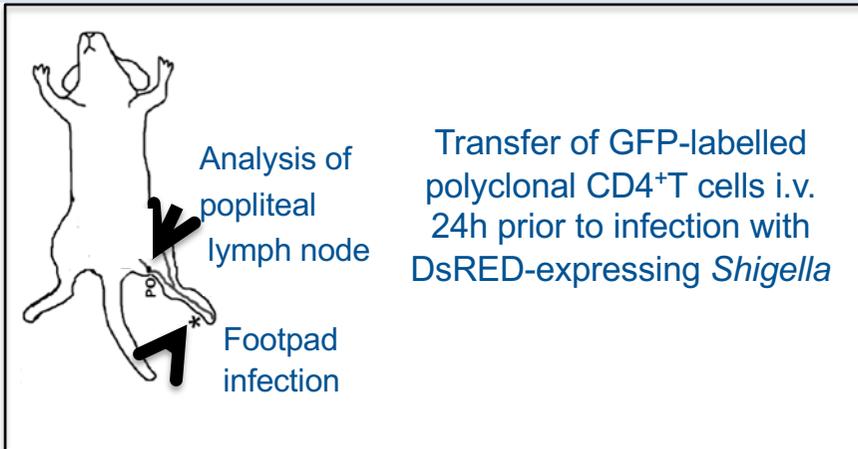
Published: February 21, 2018 · DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.01.010> · Check for updates

Injection of T3SS effectors not resulting in the main targeting mechanism of *Shigella* 1 human lymphocytes

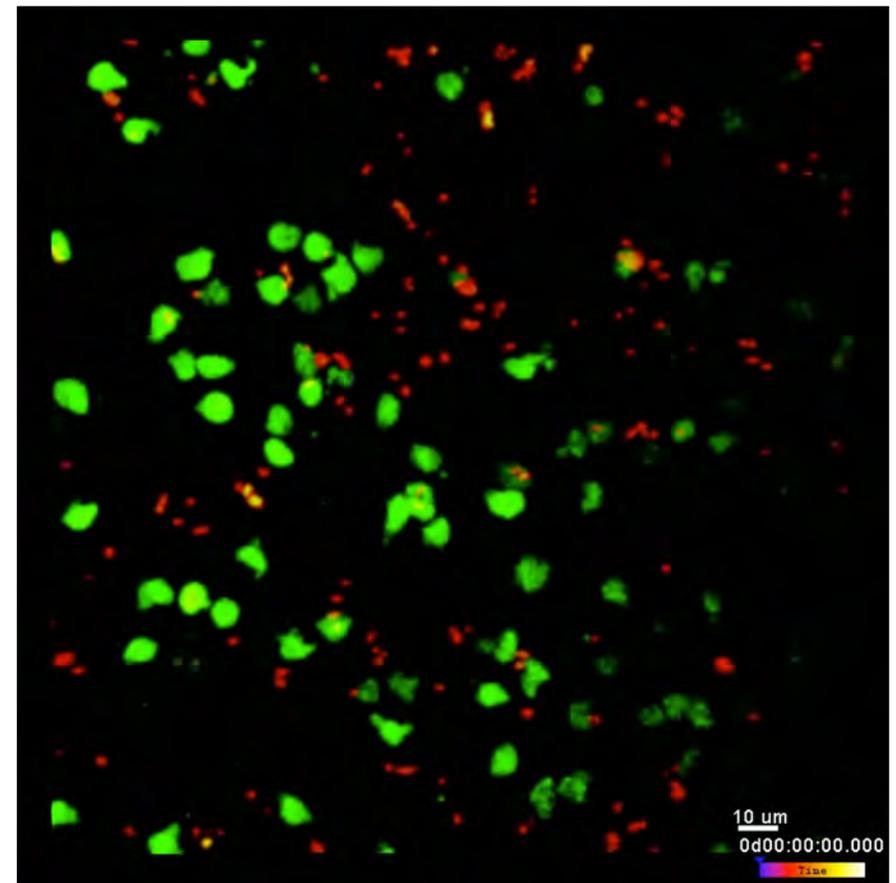
Laurie Pinaud^{a,b}, Fatoumata Samassa^{a,b}, Ziv Porat^c, Mariana L. Ferrari^{a,b}, Iliia Belotserkovsky^{a,b}, Philippe J. Sansonetti^{a,b,d,1}, François-Xavier Campbell-Valois^{a,b,2}, and Armelle Phalipon^{a,b,1}

^aMolecular Microbial Pathogenesis Unit, Department of Cellular Biology of Infection, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^bFrance; ^cFlow Cytometry Unit, Life Sciences Core Facilities, Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel; and ^dMaladies Infectieuses, Collège de France, 75005 Paris, France

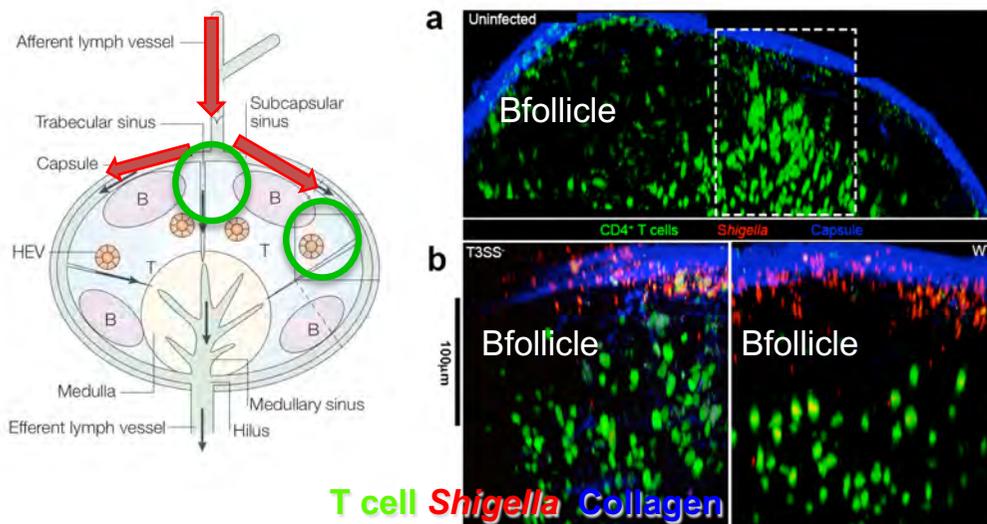
Alteration dynamique lymphocytes T par *Shigella* *in vivo*



Cellules T envahies immobilisées dans sinus cortical ganglionnaire par invasion *Shigella*

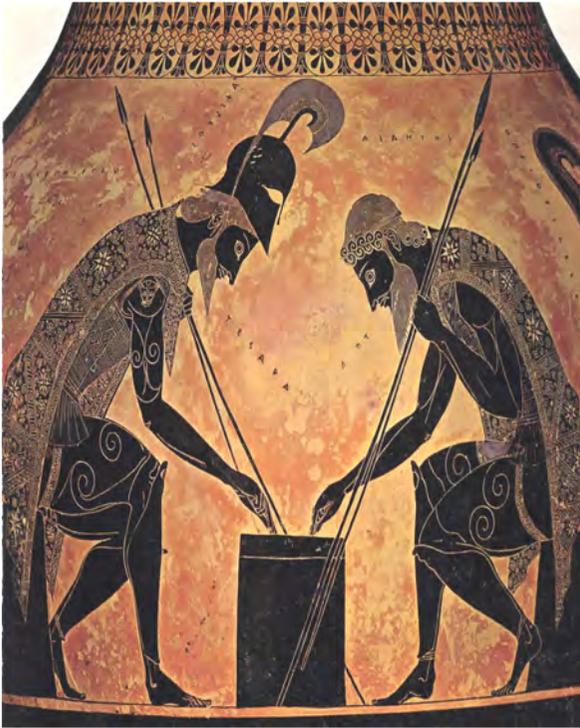


T cells /Subcapsular sinus /interfollicular regions

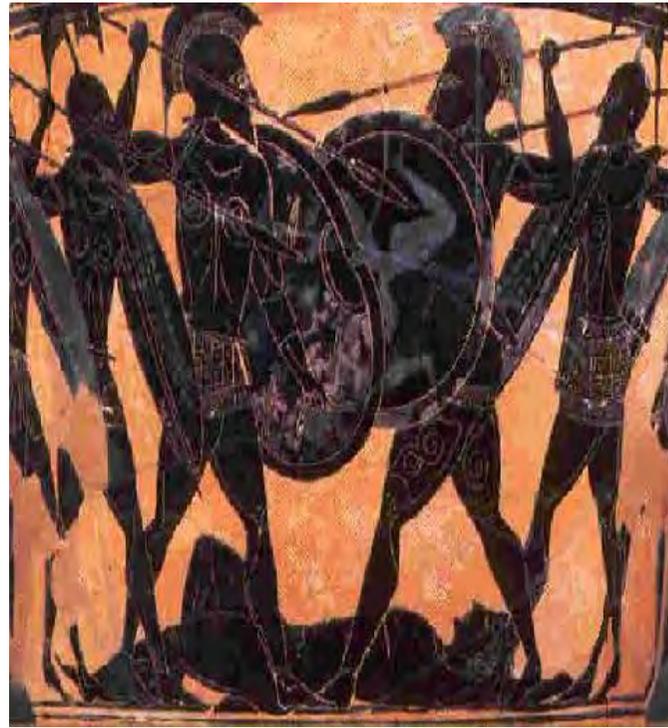


Salgado-Pabon et al., 2013. PNAS

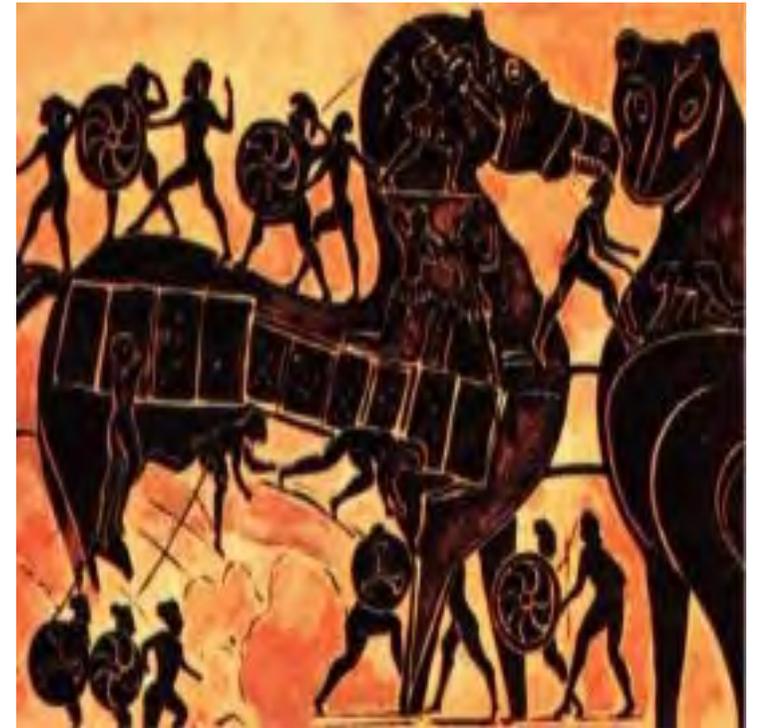
Version homérique dialogue hôte-pathogène



Ειρηνη
La paix



Πολεμος
La guerre



Μητις
La ruse

Où va la microbiologie moléculaire et cellulaire ? (1)

Exploration avancée des co-infections et de la « zone grise » des pathobiontes

Exploration pangénome des pathogènes/pathobiontes et leur évolution

Exploration de la vie environnementale des pathogènes (« écopathologie »)

Renforcement analyse interaction microbes – immunité innée et adaptative

Accroissement résolution microbiologie moléculaire et cellulaire échelon subcellulaire et étude des régulations dans environnement infectieux

- Microscopie photonique (haute résolution), électronique (cryo-électro-tomographie)
- Systèmes régulateurs: sRNAs vs miRNAs, épigénétique
- Protéomique (modifications post-traductionnelles) et métabolisme
- Analyse « single cell » (résolution stochasticité processus et évolution individuelle)
- « Editing » génomes pathogènes et cellules cibles
- Accroissement de l'interface physique- et chimie-biologie = biologie quantitative
- Développement « machine learning » et intelligence artificielle pour renforcer recueil et analyse non biaisés des (big)data

Où va la microbiologie moléculaire et cellulaire ? (2)

Vers des approches supramoléculaires et supracellulaires plus larges

= *in vivo veritas*

= microbiologie tissulaire

= régénération tissulaire après infection, interactions avec cellules souches

Développement modèles animaux innovants et « genome editing » des animaux d'expérience

Développement modèles intermédiaires = organoïdes, microfluidique, « organs on chip »

Développement systèmes pour sonder environnement pathogènes/symbiotes, en temps réel dans cellules/tissus = bactéries rapporteurs, sondes chimiques, métabolomique ciblée

Développement approches pour identifier gènes de « fitness » bactériens à différents stades
Infection = colonisation / invasion (tn-seq...)

Développement d'outils d'imagerie pour analyser les processus infectieux dans tissus et organes (profondeur d'observation)

Développement AI et « deep learning » dans approche non biaisée analyse tissus et organes infectés via méthodes à haute résolution et haut débit

Développement systèmes non- ou microinvasifs pour analyser processus infectieux au cours études cliniques/vaccinales/thérapeutiques

Où va la microbiologie moléculaire et cellulaire ? Quelques exemples...

Vol 465/20 May 2010 | doi:10.1038/nature08970

nature

LETTERS

Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen *in vivo*

Benoit Marteyn¹, Nicholas P. West^{1†}, Douglas F. Browning², Jeffery A. Cole³, Jonathan G. Shaw³, Fredrik Palm⁴, Joelle Mounier⁵, Marie-Christine Prévost⁶, Philippe Sansonetti^{1,7} & Christoph M. Tang¹

Cryptic T6SS

Cell Host & Microbe
Short Article

Shigella sonnei Encodes a Functional T6SS Used for Interbacterial Competition and Niche Occupancy

Mark C. Anderson^{1,2}, Pascale Vonaesch^{1,2}, Azadeh Saffarian^{1,2}, Benoit S. Marteyn^{1,2,3} and Philippe J. Sansonetti^{1,2,4}

¹Institut Pasteur, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 75724 Paris, France

²Unité 1202, INSERM, U1202, 75015 Paris, France

³Institut Gustave Roussy, Laboratoire de Thérapie Cellulaire, 94800 Villejuif, France

⁴Collège de France, 75005 Paris, France

⁵Lead Contact

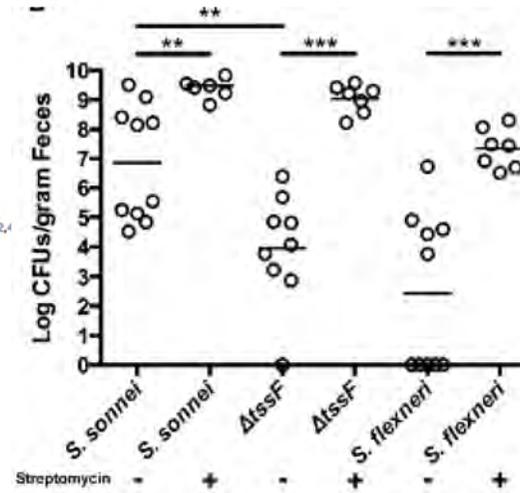
*Correspondence: philippe.sansonetti@pasteur.fr

Cell Host & Microbe
Article

A Fluorescent Reporter Reveals On/Off Regulation of the Shigella Type III Secretion Apparatus during Entry and Cell-to-Cell Spread

François-Xavier Campbell-Valois^{1,2,3}, Pamela Schnupp^{1,4}, Giulia Nigro^{1,5}, Martin Sachse¹, Philippe J. Sansonetti^{1,6,7} and Claude Pasco^{1,8}
¹Institut Pasteur, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 75724 Paris, France
²INSERM, U1760, 75015, Paris, France
³Institut Pasteur, Plateforme de Microscopie Ultrastructurale, 75724 Paris, France
⁴Collège de France, Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, 75005 Paris, France
*Correspondence: scampval@pasteur.fr

CellPress



Cell

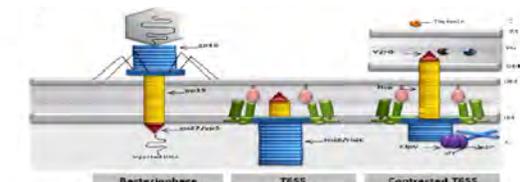
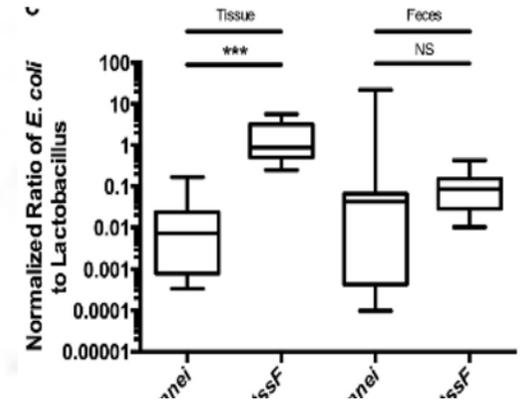
Bioimage analysis of *Shigella* infection reveals targeting of colonic crypts

Ellen T. Arena^{1,2,3}, François-Xavier Campbell-Valois^{1,2,3}, Jean-Yves Tinevez¹, Giulia Nigro^{1,2,3}, Martin Sachse¹, Maryse Moya-Nilges¹, Katharina Nothelfer^{1,3}, Benoit Marteyn^{1,3}, Spencer L. Shorte⁴, and Philippe J. Sansonetti^{1,2,3,5,6,7}

¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ²INSERM, U1202, 75015 Paris, France; ³Center for Innovation & Technological Research, Imagerie-Plateforme d'Imagerie Dynamique, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ⁴Center for Innovation & Technological Research, Ultrascope, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; and ⁵Collège de France, 75005 Paris, France

Contributed by Philippe J. Sansonetti, May 13, 2015 (sent for review February 10, 2015; reviewed by Duncan J. Maskell, Virginia L. Miller, and Agneta Richter-Dutilleul)

PNAS



T6SS

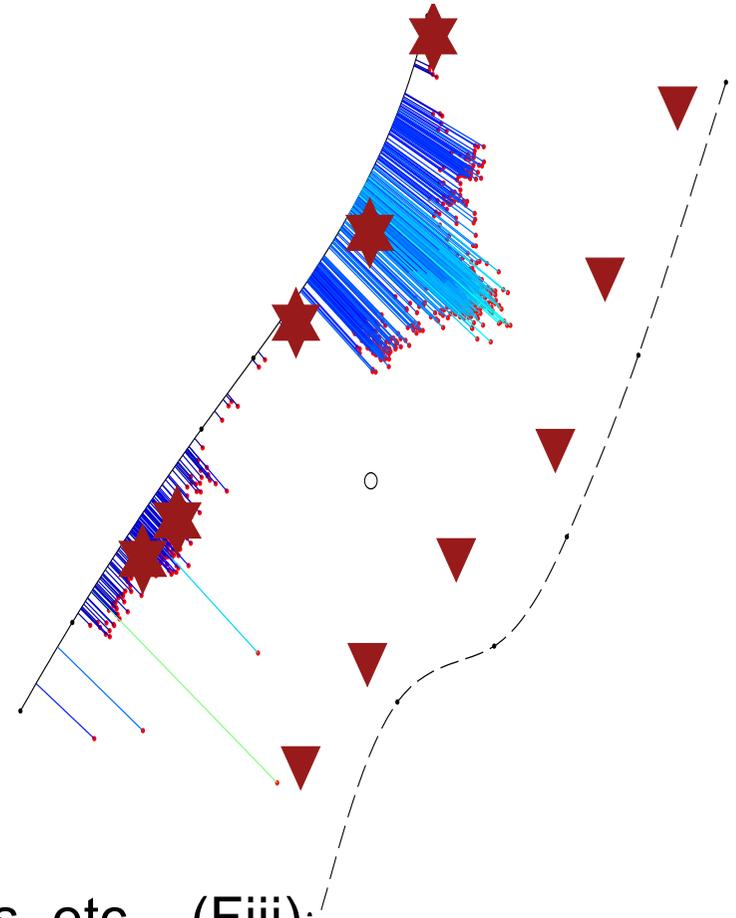
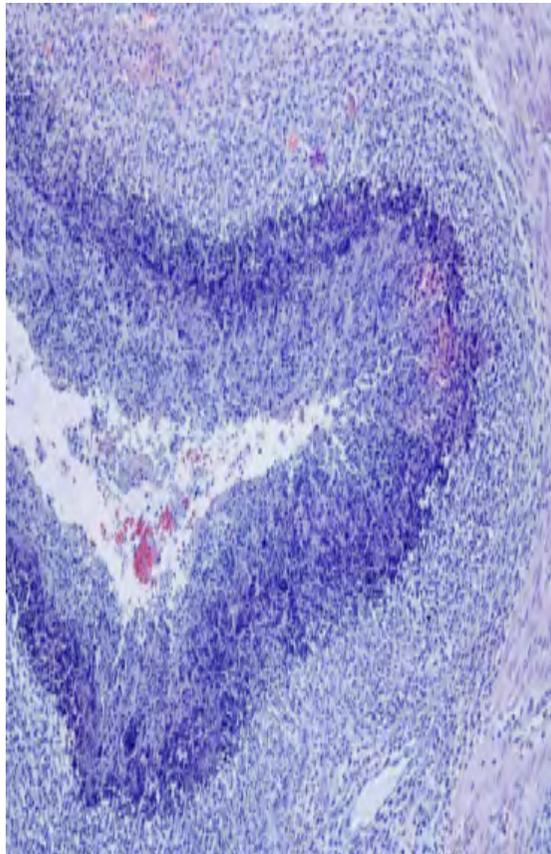
Modèle pertinent de shigelloses: infection colique du cobaye



Ellen Arena



Jean-Yves
Tinevez

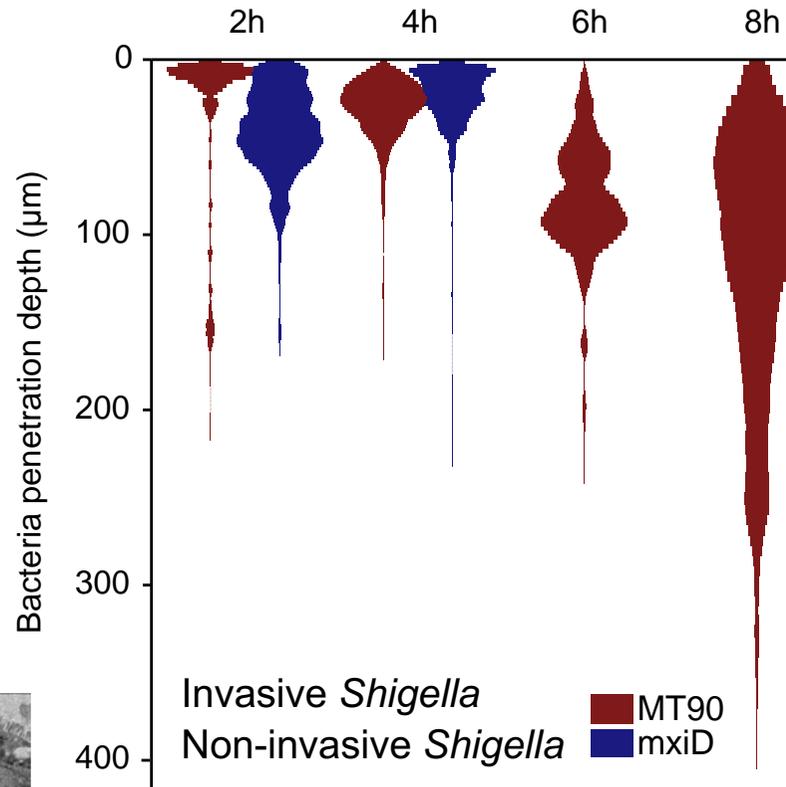
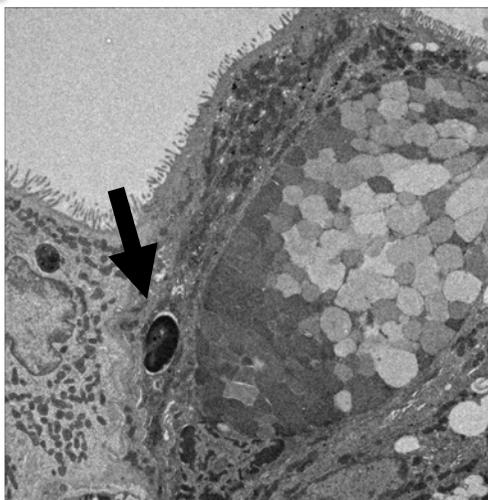
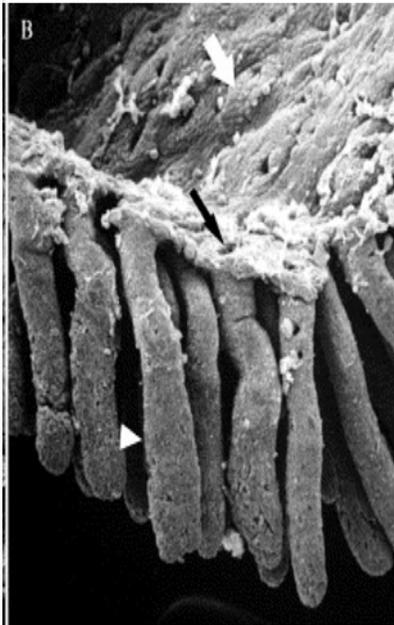


- Annotation manuelle surface muqueuse, cryptes, etc... (Fiji)
- Segmentation des bactéries individuelles(TrackMate)
- Stockage dans OMERO database

Répétition = 229 x

Arena et al, 2015, PNAS

Profondeur de pénétration de *Shigella* dans les cryptes coliques en fonction temps d'infection



Main "wave" of penetration
 (2h → 4h: ~ 7 µm/h)
 (4h → 6h: ~ 33 µm/h)

Non-invasive *Shigella* – 'cleared'
 (2h → 4h: ~ -18 µm/h)

407µm:
 average
 thickness of
 the mucosa



Bioimage analysis of *Shigella* infection reveals targeting of colonic crypts

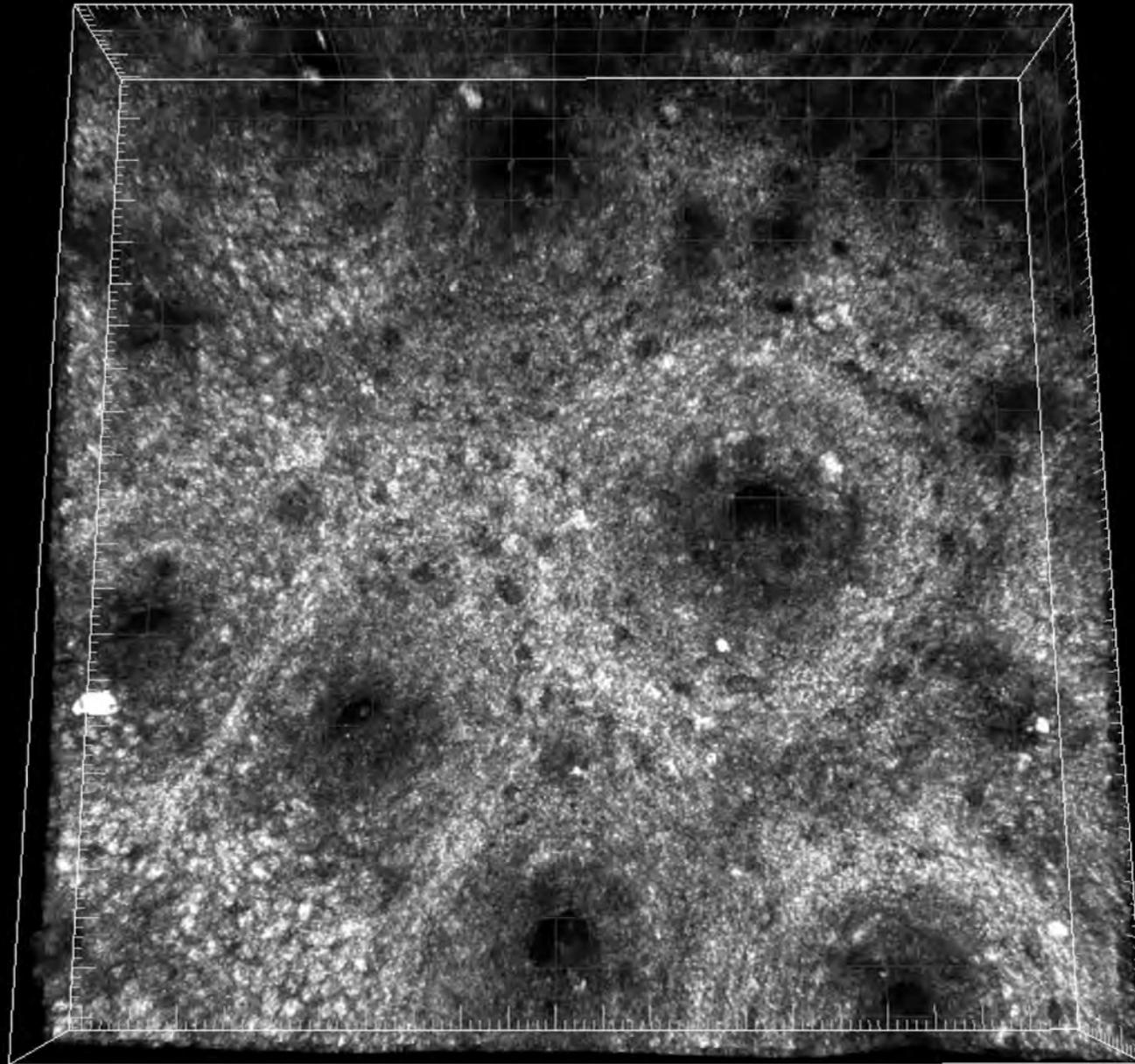
Ellen T. Arena^{a,b,1}, Francois-Xavier Campbell-Valois^{a,b,1}, Jean-Yves Tinevez^{c,1}, Giulia Nigro^{a,b,1}, Martin Sachse^d, Maryse Moya-Nilges^d, Katharina Nothelfer^{a,b}, Benoit Marteyn^{a,b}, Spencer L. Shorte^c, and Philippe J. Sansonetti^{a,b,e,2}

^aUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^bINSERM, U1202, 75015 Paris, France; ^cCenter for Innovation & Technological Research, Imagopole-Plateforme D'Imagerie Dynamique, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ^dCenter for Innovation & Technological Research, Ultrapole, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; and ^eCollège de France, 75005 Paris, France

Contributed by Philippe J. Sansonetti, May 13, 2015 (sent for review February 10, 2015; reviewed by Duncan J. Maskell, Virginia L. Miller, and Agneta Richter-Dahlfors)



Shigella flexneri



50 μ m

Human colonic tissue explant infected with GFP-expressing *Shigella*