



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: 2399

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—
Les toxines bactériennes de type bactériocine cibleraient les cellules tumorales. Une nouvelle stratégie de traitement anticancéreux ?

Présenté par Adam Laurine

Soutenu le 24 juin 2024 devant le jury constitué de

Ennahar Saïd, Directeur de thèse, Président

Casset Anne, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence

Golema Philippe, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Responsable Solvias

Ly Kelly, Docteur en Pharmacie, Responsable Adjointe Assurance Qualité Solvias

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Lime	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	ODIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Vyes	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	RABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-REATH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHBLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGÈS	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Raouline	SOUJAS-SPRAUJEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHBER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATODI	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélië	BOURDERIQUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNÉAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gléle	HAAN-ARCHIDOFF	Plantes médicinales
Céline	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHÖFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERBOTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REICH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Vaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TEBIBAND	Physiopathologie
Nassera	TOONSI	Chimie physique
Aurélië	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZEMOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PEET	Pharmacotechnie
Damien	BÉTA	Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Liste des figures et tableaux.....	6
Introduction	8
I) Les bactériocines, généralités concernant ces toxines bactériennes.....	10
1) Définition.....	10
2) La nomenclature	11
3) La biosynthèse des bactériocines.....	11
4) L'immunité et la résistance.....	14
5) La distinction entre bactériocines et antibiotiques.....	15
II) Les différentes types de bactériocines : classe, structure et mécanisme d'action.....	17
A) Les bactériocines de classe I : les lantibiotiques.....	18
1) La sous-classe Ia : les lantibiotiques linéaires.....	19
2) La sous-classe Ib : les lantibiotiques globulaires.....	20
B) Les bactériocines de classe II	22
1) La sous-classe IIa.....	22
2) La sous-classe IIb.....	23
3) La sous-classe IIc.....	24
4) La sous-classe IId.....	25
C) La purification des bactériocines.....	26
III) Applications des bactériocines.....	27
A) Les limites des toxines bactériennes.....	29
B) Les développements futurs.....	30
IV) Les cellules cancéreuses.....	32
A) Définition.....	32
B) Epidémiologie.....	33
C) Les traitements existants.....	34
D) La recherche de nouveaux traitements.....	36
E) L'intérêt des bactériocines en tant que traitement anticancéreux.....	37
F) Exemples de bactériocines ayant des effets anticancéreux.....	38
V) Etude expérimentale sur quelques bactériocines.....	42
1) Matériels et méthodes.....	42
2) Effets des cinq bactériocines extraites au laboratoire sur la lignée ASPC-1.....	47
3) Effets des cinq bactériocines extraites au laboratoire sur la lignée SW620.....	52
4) Détermination du volume minimal induisant un effet sur les cellules cancéreuses.....	57
VI) Conclusion.....	61
Bibliographie.....	62

Liste des abréviations

ACE = Antigène carcembryonnaire

ADN = Acide désoxyribonucléique

ARN = Acide ribonucléique

AMP = *Antimicrobial peptide*

CambaP = Chimie Analytique des molécules Bio-Actives et de Pharmacognosie

CAR-T = Récepteur d'antigènes chimériques des lymphocytes T

DMEM = Dulbecco/vogt modified Eagle's minimal essential medium

EDTA = Ethylène diamine tétra-acétique

FITC = Isothiocyanate de fluorescéine

HNSCC = *Head and neck squamous cell carcinoma*

IARC = *International agency for research on cancer*

INCa = Institut National du cancer

IPHC = Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien

MMP = Métalloprotéinase matricielle

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PBS = Phosphate-bufferet saline

SARM = Staphylococcus aureus multi-résistantes à la méthicilline

Liste des tableaux et des figures

<u>Figure 1</u> : Cibles thérapeutiques selon les caractéristiques du cancer ^[1]	8
<u>Figure 2</u> : Nombre et pourcentage de décès par cancer en France en 2018 (Panorama des cancers en France - Édition 2022 Édité par l'Institut national du cancer (INCa))......	9
<u>Figure 3</u> : Organisation générale des opérons permettant la production des bactériocines ^[21]	13
<u>Figure 4</u> : Représentation des opérons pour la divergicine A (A), la lactococcine A (B), la mésentéricine Y105 (C) et la nisine A (D) ^[22]	14
<u>Figure 5</u> : Classification universelle des bactériocines reprise avec quelques modifications ^[36] . (a) Classification proposée par Klaenhammer (1993), (b) Classification proposée par Cotter et al. (2005) et (c) Classification proposée par Heng et Tagg (2006).....	17
<u>Figure 6</u> : Formation de la Lanthionine et de la Méthyl Lanthionine par déshydratation et cyclisation ^[42]	19
<u>Figure 7</u> : Structures des lantibiotiques de la classe Ia ^[46]	19
<u>Figure 8</u> : Structures des lantibiotiques Ib ^[46]	20
<u>Figure 9</u> : Mécanisme d'action de la nisine par formations de pore ^[49]	21
<u>Figure 10</u> : Structure de la pédiocine ^[56]	22
<u>Figure 11</u> : Mécanisme d'action des bactériocines de classe IIa ^[59]	23
<u>Figure 12</u> : Représentation de la lactococcine G et de ses deux peptides ^[62]	24
<u>Figure 13</u> : Structure de l'entéroïcine AS-48 ^[66]	25
<u>Figure 14</u> : Mécanisme d'action de l'entéroïcine AS-48 sous forme d'homodimère ^[67]	25
<u>Figure 15</u> : Structure tridimensionnelle de la lacticine Q ^[69]	26
<u>Figure 16</u> : Représentation schématique du mécanisme d'action de la lacticine Q ^[70]	26
<u>Figure 17</u> : Représentation de l'encapsulation des bactériocines dans les nanoliposomes ^[92]	30
<u>Figure 18</u> : Représentation de l'encapsulation des bactériocines dans les nanoparticules de Chitosan ^[92]	31
<u>Figure 19</u> : Exemple de lecture des résultats.....	46
<u>Figure 20</u> : Exemple de lecture de cytogrammes.....	46
<u>Figure 21</u> : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules ASPC-1 à un volume de 150 μ L.....	47
<u>Figure 22</u> : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1b à un volume de 150 μ L à gauche et un cytotogramme des cellules non traitées sur la lignée ASPC-1.....	48
<u>Figure 23</u> : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules ASPC-1 à des volumes de 50 μ L et 100 μ L.....	49
<u>Figure 24</u> : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume de 50 μ L à gauche et un cytotogramme des cellules par la pédiocine PA-1a à un volume de 100 μ L sur la lignée ASPC-1.....	50
<u>Figure 25</u> : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules ASPC-1 à un volume de 50 μ L et de 100 μ L.....	51
<u>Figure 26</u> : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume de 50 μ L à gauche, un cytotogramme des cellules par la bactériocine B à un volume de 100 μ L et un cytotogramme des cellules non traités sur la lignée ASPC-1.....	52

<i>Figure 27 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à des volumes de 100 et 200 µL de solutions de bactériocines.</i>	53
<i>Figure 28 : Cytogramme des cellules traitées par la bactériocine O à un volume de 200 µL à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée SW620</i>	54
<i>Figure 29 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à un volume de 150 µL</i>	55
<i>Figure 30 : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume solution de 150 µL à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée SW620</i>	55
<i>Figure 31 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à un volume de 50 µL et 100 µL</i>	56
<i>Figure 32 : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume de 50 µL à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée SW620</i>	57
<i>Figure 33 : Plaque du test de la bactériocine G et de la pédiocine PA-1 sur des cellules SW620 à un volume de 5 µL, 10 µL, 20 µL et 40 µL</i>	58
<i>Figure 34 : Plaque du test de la de la pédiocine PA-1 (B), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à un volume de 5 µL, 10 µL, 20 µL et 40 µL</i>	60
<i>Tableau 1 : Localisations des gènes de structure de quelques bactériocines ^[16]</i>	12
<i>Tableau 2 : Comparaison entre les bactériocines et les antibiotiques^[16]</i>	16
<i>Tableau 3 : Classification des bactériocines selon leurs classes, sous-classes et propriétés^[41]</i>	18
<i>Tableau 4 : Quelques applications des bactériocines dans l'industrie agro-alimentaire^[80]</i>	28
<i>Tableau 5 : Utilisations des nanoparticules pour encapsuler les bactériocines et leurs effets^[92]</i>	31
<i>Tableau 6 : Bactériocines possédant une activité anticancéreuse^[111]</i>	39
<i>Tableau 7 : Référence des bactériocines utilisées</i>	43
<i>Tableau 8 : Résultat du test sur la lignée SW620</i>	59

Introduction

Le cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une ou plusieurs tumeurs malignes formées à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique d'une cellule initialement saine, et qui devient par définition une cellule cancéreuse. Les cellules cancéreuses sont définies par dix caractéristiques identifiées par Hanahan et Weinberg^[1] comme le maintien des signaux de proliférations, l'échappement au contrôle de croissance, l'échappement au système immunitaire, l'activation incontrôlée de la réplication, la favorisation de l'inflammation de la tumeur, l'activation et l'invasion par les métastases, l'induction d'angiogenèse, l'instabilité génomique et les mutations, la résistance à la mort cellulaire, et enfin le dérèglement de l'énergie cellulaire (*Figure 1*).

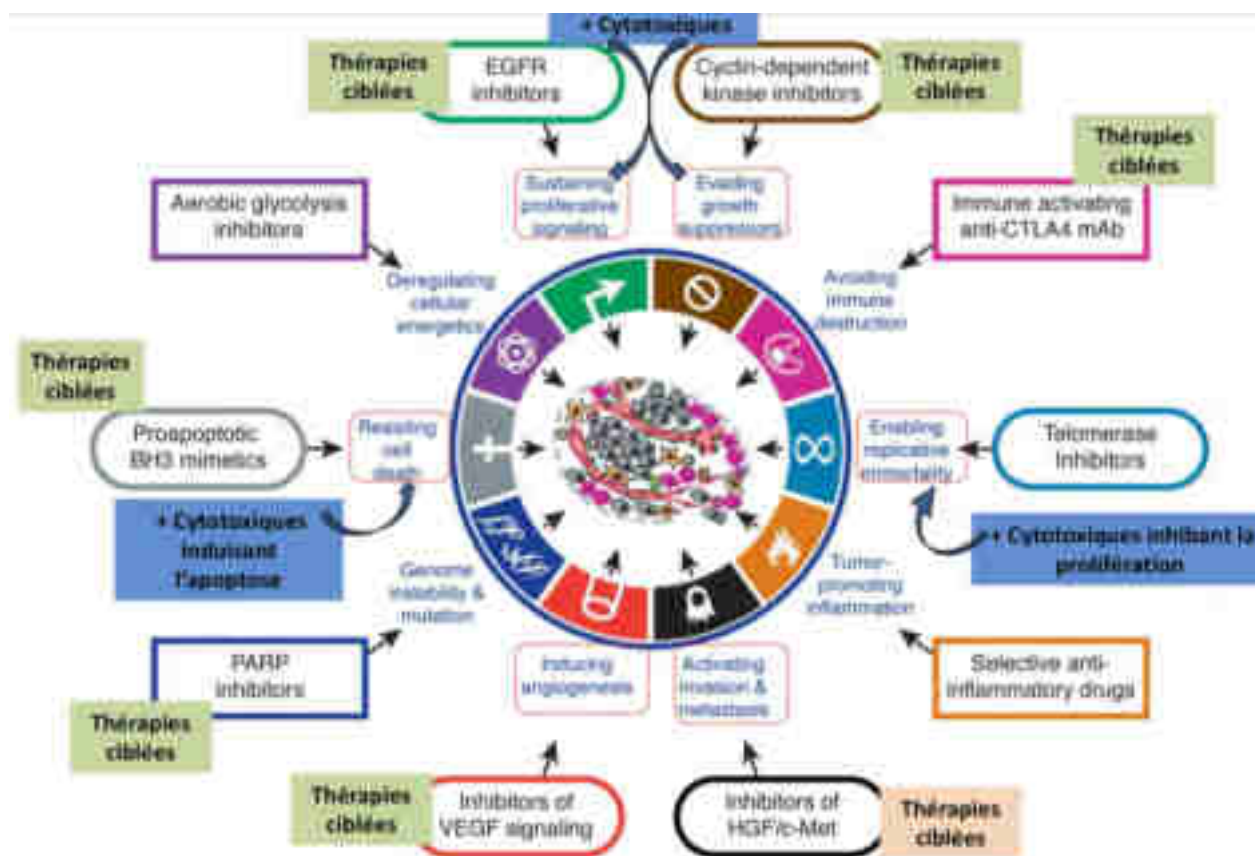


Figure 1 : Cibles thérapeutiques selon les caractéristiques du cancer^[1]

Malgré de grandes avancées dans la prise en charge et le traitement, le cancer demeure une cause majeure de décès dans le monde et un enjeu de santé publique prioritaire. En 2018, on déplorait près de 157400 décès en France liés au cancer. La mortalité au niveau mondial a quant à elle atteint 10 millions de personnes en 2020 selon l'IARC^[2].

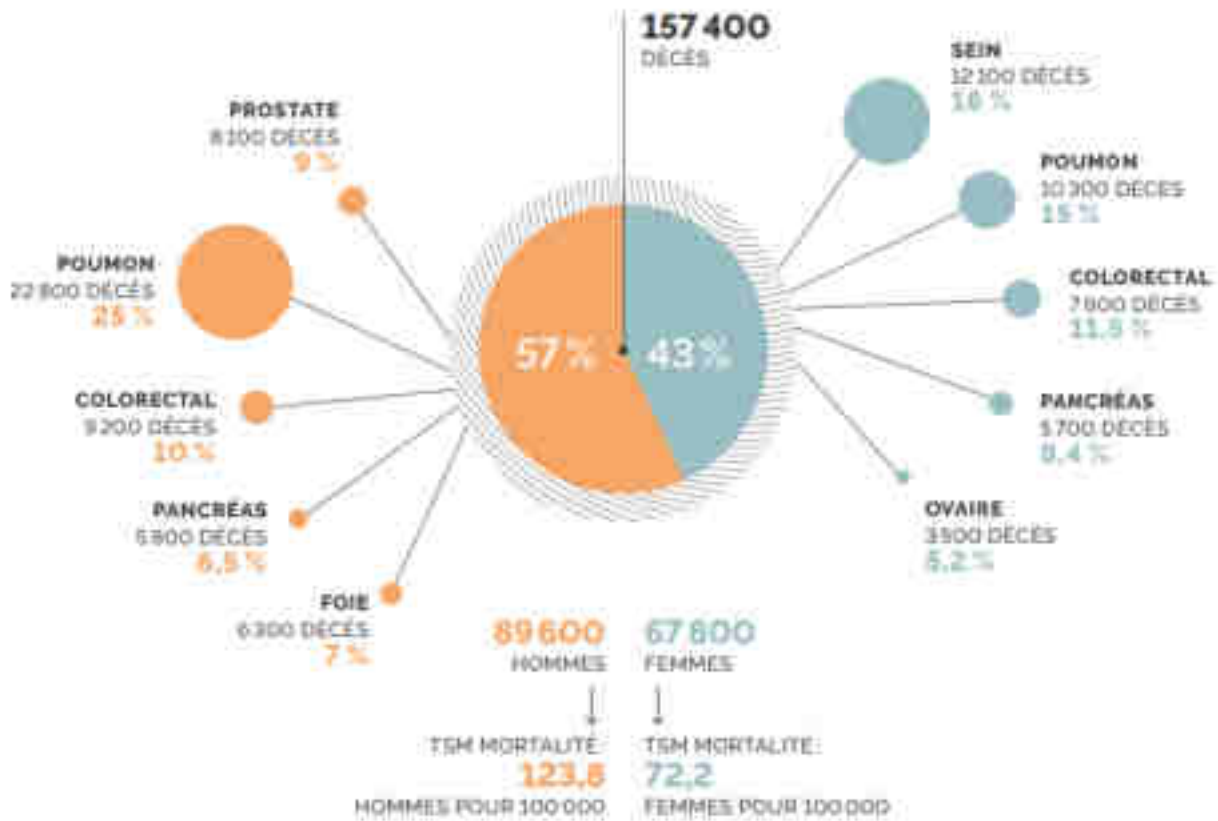


Figure 2 : Nombre et pourcentage de décès par cancer en France en 2018 (Panorama des cancers en France - Édition 2022 Édité par l'Institut national du cancer (INCa))

Il existe plusieurs traitements anticancéreux qui ont pris une place importante dans la lutte contre cette maladie depuis plusieurs années, comme notamment la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie ou encore la radiofréquence. Historiquement, les médicaments anticancéreux étaient des traitements visant majoritairement à détruire les cellules cancéreuses plutôt qu'à corriger leurs dérèglements, ce qui donne lieu à des effets secondaires importants, notamment la destruction simultanée des cellules saines. Il est difficile dans ces conditions de trouver un traitement qui soit à la fois sûr et avec peu d'effets secondaires importants. De même, on peut parfois constater une efficacité variable des médicaments sur les cellules cancéreuses ; soit par rapport au mécanisme d'action du médicament qui se révèle peu efficace, soit par manque de reconnaissance des cellules cancéreuses et donc de sélectivité, soit par manque de biodisponibilité, ou encore par le développement de mécanismes de défenses ou de résistances de la part des cellules cancéreuses.

Parallèlement, l'étude des toxines protéiques produites par des bactéries et de leur mode d'action a permis de comprendre certaines interactions entre la bactérie et son environnement^[3]. Grâce à la compréhension de ces mécanismes d'action, la spécificité de cible de ces toxines met en lumière un

potentiel intéressant du point de vue de la capacité de ces molécules à cibler certaines cellules aux dépens d'autres. Ceci est d'autant plus prometteur qu'un potentiel anticancéreux^[4] a pu être découvert pour certaines toxines bactériennes. Ceci laisse supposer que leur spécificité d'action permettrait d'envisager une activité ciblée contre les cellules cancéreuses, tout en évitant la destruction de cellules saines.

Ce travail de thèse explore l'effet anticancéreux de différentes bactériocines, en commençant par des généralités concernant leurs propriétés physico-chimiques et leurs activités, avant de présenter des résultats expérimentaux obtenus contre des cellules cancéreuses.

I) Les bactériocines, généralités concernant ces toxines bactériennes

D'un point de vue historique, la découverte des bactériocines remonte à 1925 quand André Gratia^[5] a révélé la production de colicine V par *Escherichia Coli* contre d'autres souches d'*Escherichia Coli*^[5]. Cependant, la recherche sur les bactériocines n'a réellement pris de l'ampleur que durant les 25 dernières années avec la découverte et la publication de nombreuses nouvelles structures et leur classification.

1. Définition

La définition propre des bactériocines a évolué au cours du temps avec la découverte de nouvelles structures. Cependant, on peut s'appuyer sur la définition de Klaenhammer de 1988^[6]. Les bactériocines sont définies comme des peptides ou complexes peptidiques produits chez les bactéries par voie ribosomique; et qui possèdent une activité antimicrobienne contre des bactéries proches de la souche productrice. Il s'agit de peptides de 20 à 60 acides aminés pouvant être bactéricides ou bactériostatiques^[7], et qui sont sécrétés dans le milieu extracellulaire après avoir subi ou non des modifications post-traductionnelles. De plus, une bactérie peut produire plusieurs types de bactériocines, et tous les producteurs synthétisent également des protéines d'immunité contre leurs propres bactériocines.

La production des bactériocines joue un rôle déterminant dans la compétition entre les bactéries dans l'environnement^[3]. Ainsi, des bactéries vivant dans le même milieu que la souche productrice d'une bactériocine peuvent être ciblées par cette dernière qui se fixe sur des récepteurs membranaires et induit la formation de pores et la mort cellulaire^[9].

Ces toxines bactériennes sont inoffensives pour l'Homme, car elles sont détruites par les enzymes gastriques lors de l'ingestion par voie orale. C'est pourquoi certaines sont couramment utilisées dans l'industrie alimentaire en tant qu'agents antimicrobiens, la plupart étant dirigées contre un agent pathogène alimentaire comme *Listeria monocytogenes*^{[9][10]}.

2. La nomenclature

La nomenclature des bactériocines correspond en général à la combinaison de différents préfixes et suffixes. En effet, on retrouve dans la majorité des cas un préfixe composé du nom du genre ou de l'espèce de la bactérie productrice, et le suffixe -cine^{[5][8][9]}. On retrouve ainsi la lactacine, produite par *Lactobacillus acidophilus* ; ou encore la megacine produite par *Bacillus megaterium*. Cependant, cette nomenclature n'est pas universelle. En effet, certains noms de bactériocines dérogent à cette règle comme par exemple la nisine, produite par *Lactococcus lactis*, ou encore la mersacidine, produite par *Bacillus subtilis*.

3. La biosynthèse des bactériocines

La biosynthèse des bactériocines se fait par voie ribosomique dans le cytoplasme de la bactérie productrice, et elle est dépendante de la présence d'opérons généralement portés par des plasmides^[11]. En général, les bactériocines sont d'abord produites sous une forme inactive, puis elles sont transportées vers le milieu extérieur^[12]. Certaines bactériocines sont toutefois codées par des gènes portés par le chromosome^[13], comme la nisine par exemple^[14]. Les gènes codant pour les bactériocines peuvent ainsi être chromosomiques ou plasmidiques^[15]. Le Tableau 1 présente quelques exemples de gènes de structure de bactériocines et leurs localisations.

Tableau 1 : Localisations des gènes de structure de quelques bactériocines ^[16]

Strains productrices	Bactériocines (classe)	Gènes	Taille prébactériocine/bactériocine	Localisation des gènes	Références
<i>C. maltivoranticum</i>	Carnobactériocine A (IIa)	cbuA	7153	Plasmide	(Worobo <i>et al.</i> , 1994).
	Carnobactériocine BM1 (IIa)	cbuBM1	6143	Chromosome	(Quadri <i>et al.</i> , 1994).
<i>C. divergens</i>	Carnobactériocine B2 (IIa)	cbuB2	6648	Plasmide	(Quadri <i>et al.</i> , 1994).
	Diverzine V41 (IIa)	div41	6643	Chromosome	(Mativier <i>et al.</i> , 1998).
<i>P. aciditolerans</i>	Pediocine PA-1 (IIa)	pefA	6244	Plasmide	(Marugg <i>et al.</i> , 1992).
<i>L. mesenteroides</i>	Mésentéricine Y105 (IIa)	mcsY	6137	Plasmide	(Hecham <i>et al.</i> , 1992).
<i>E. faecium</i>	Enterocine P (IIa)	entP	7144	Chromosome	(Cintas <i>et al.</i> , 1997).
<i>Lb. curvatus</i>	Sakacine P (IIa)	ppaA	6143	Chromosome	(Cocolin <i>et al.</i> , 2007).

Les gènes codant pour les bactériocines sont organisés en opérons, un groupe de gènes co-régulés codant pour le gène de structure de la bactériocine, mais aussi pour un ensemble de peptides et protéines responsables du système de régulation de la production de la bactériocine ; du système de maturation et de transport de la bactériocine vers le milieu extracellulaire ; et de l'immunité du producteur vis-à-vis de sa propre bactériocine^{[18][11][19][20]}. Une illustration de l'organisation des opérons des bactériocines est donnée dans la Figure 3^[21].

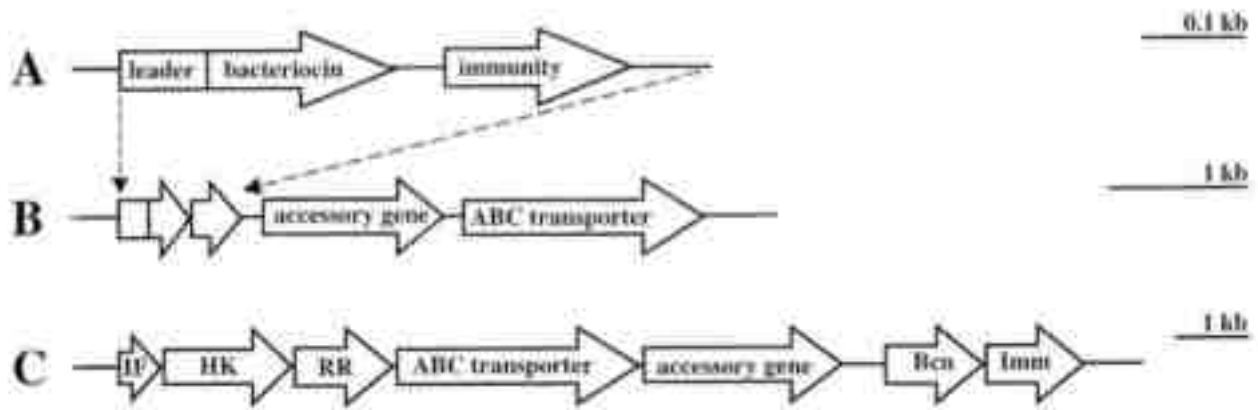


Figure 3 : Exemple d'organisation des opérons permettant la production des bactériocines^[21].

A : prébactériocine et sa protéine d'immunité

B : transporteur ABC et son facteur accessoire

C : système de régulation à trois composantes

HK : Histidine Kinase ; RR : protéine de régulation ; IF : facteur d'induction

Cette organisation est toutefois très variable selon la souche productrice et la classe de bactériocine. En effet, la production de certaines bactériocines, comme la divergicine A, ne nécessite la présence que de deux gènes^[21]. De même, la lactococcine A et la mésentéricine Y105 sont produites par quatre et cinq gènes, respectivement^{[21][22]}. Par opposition, la nisine A nécessite l'intervention de onze gènes différents. Ces exemples sont représentés dans la *Figure 4*^[22].

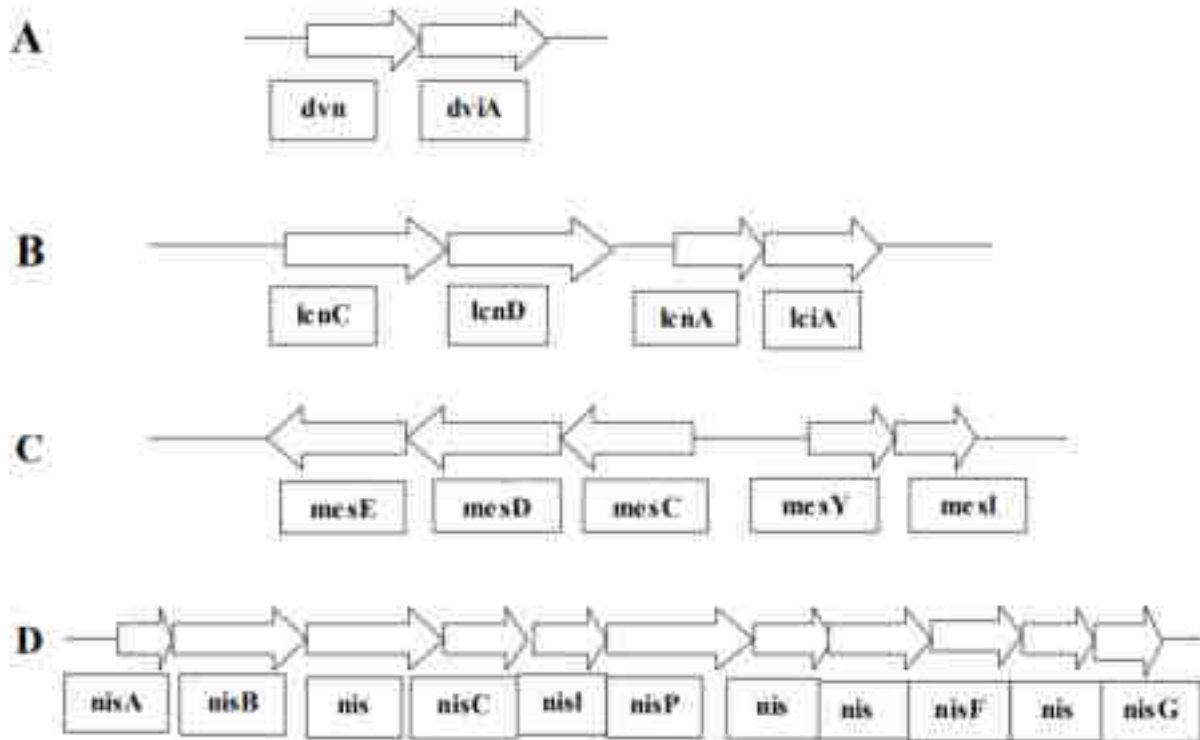


Figure 4 : Représentation des opérons pour la divergicine A (A), la lactococcine A (B), la mésentéricine Y105 (C) et la nisine A (D)^[22]

Légende :

- dvnA*, *lcnA*, *mesY*, *nisA* : gènes de structure des bactériocines
- dviA*, *lciA*, *mesI*, *nisI*, *nisF*, *nisE*, *nisG* : gènes d'immunité
- lcnC*, *lcnD* : gènes du transporteur ABC
- mesE*, *mesD* : gènes d'export
- nisT*, *nisC* : gènes du transporteur ABC
- nisB* : gène de production d'une protéine de maturation post-traductionnelle
- nisP* : gène d'une protéase clivant le précurseur de nisine
- nisR*, *nisK* : gènes du système de régulation
- mesC* : gène de protéine non identifiée

Les bactériocines sont généralement traduites sous une forme inactive au sein de la souche productrice grâce à une séquence leader N-terminale, qui est par la suite éliminée au niveau du transporteur membranaire pour donner la bactériocine active qui est libérée dans le milieu extracellulaire^[22]. Cette maturation post-traductionnelle ne concerne toutefois pas toutes les bactériocines, certaines étant synthétisées sans séquence leader.

4. L'immunité et la résistance

Les bactériocines sont produites au cours de la phase exponentielle de croissance de la bactérie

productrice de telle sorte que la quantité maximale est atteinte au début de la phase stationnaire^[24]. Elles sont ensuite dégradées par la bactérie productrice elle-même. De plus, comme abordé précédemment, les souches productrices de bactériocines produisent également une protéine d'immunité associée^{[25][26]}. Celle-ci permet à la souche productrice de se protéger contre sa propre bactériocine, notamment en occupant le récepteur potentiel de la bactériocine afin de l'empêcher de s'y fixer. De plus, il a également été déterminé qu'une protéine d'immunité permet également, dans certains cas, de prévenir l'action de bactériocines proches de la bactériocine produite^[27].

Pour certaines classes de bactériocines, l'immunité de la souche productrice peut être basée sur deux mécanismes : le maintien de la concentration intracellulaire en dessous d'un seuil critique^[28] ; et la fixation de la protéine d'immunité à la surface externe de la membrane pour empêcher la formation de pores au niveau de la membrane^[29]. Ces deux mécanismes complémentaires assurent l'immunité de la souche productrice^[11].

Cependant, il faut distinguer l'immunité de la souche productrice face à sa propre bactériocine, et la résistance acquise contre d'autres bactériocines^[11]. En effet, certaines bactéries peuvent acquérir une résistance face aux bactériocines produites par d'autres souches, en particulier après une exposition répétée à ces bactériocines. La résistance peut être basée sur des mécanismes variés, comme des changements de la composition et de la structure membranaires, voire de la paroi, dans le but de limiter la perméabilité aux bactériocines et leur fixation à la membrane^{[30][31]}. La production d'enzymes capables de dégrader les bactériocines, comme la nisinase qui permet d'inactiver la nisine, est également un mécanisme de résistance possible^[32].

5. La distinction entre les bactériocines et les antibiotiques

Les bactériocines et les antibiotiques se distinguent sur plusieurs points qui sont répertoriés dans le *Tableau 2*^[16]. La différence majeure entre les antibiotiques et les bactériocines est que ces dernières sont synthétisées par voie ribosomique alors que les antibiotiques sont, en majorité, des métabolites secondaires^[28]. En outre, les bactériocines ont des spectres d'activités relativement étroits comparés à ceux constatés chez les antibiotiques.

De plus, le mode d'action des antibiotiques et des bactériocines se distinguent également. Si les bactériocines agissent aux niveaux de leur cible par insertion et formation de pore dans la membrane de la cible, ou par déstabilisation de la membrane ; les antibiotiques agissent sur des cibles diverses,

comme la paroi cellulaire, la biosynthèse de molécules ou encore des mécanismes intracellulaires de la bactérie cible^[33]. Par exemple, l'amoxicilline couplée à de l'acide clavulanique permet d'inhiber les bêta-lactamases produites par certaines bactéries, ou encore la rifamycine qui agit sur l'ARN-polymérase ADN-dépendante et conduit à l'inhibition de la croissance bactérienne^[34]. D'autres antibiotiques agissent au niveau de la paroi cellulaire, comme les céphalosporines de première génération, qui inhibent la synthèse du peptidoglycane^[34].

Il est intéressant de noter qu'avec l'augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les souches pathogènes, les bactériocines apparaissent de plus en plus comme une alternative viable aux antibiotiques, elles font d'ailleurs l'objet de plusieurs études dans ce sens^[35].

Tableau 2 : Comparaison entre les bactériocines et les antibiotiques^[16]

Points de comparaison	Bactériocines	Antibiotiques	Références
Microorganisme producteurs	Bactéries	Bactéries, champignons	(Cenatiempo <i>et al.</i> , 1996) (Bernard, 2007)
Biosynthèse	Synthétisées par voie ribosomique	Métabolites secondaires	(Ray, 1992) (Cleveland <i>et al.</i> , 2001)
Mode d'action	Agissent sur les cellules sensibles par : -déstabilisation et perméabilisations de la membrane cytoplasmique ; -perforation des membranes des cellules cibles ; -insertion directe dans les bicouches phospholipidiques (récepteurs spécifiques)	Agissent sur diverses structures et activités cellulaires des cellules sensibles : paroi, membrane cytoplasmique, biosynthèse d'acides nucléiques, biosynthèse de protéines, métabolisme énergétique	(Cintas <i>et al.</i> , 2001 ; Cenatiempo <i>et al.</i> , 1996 ; Cleveland <i>et al.</i> , 2001) (Bouamrane, 2002)
L'activité	Bactéricide ou bactériostatique	Bactéricide ou bactériostatique Antiviral Antifongique Antitumoral	(Cenatiempo <i>et al.</i> , 1996) (Kearly et Bennett, 2003), (Busbee, 1991)
Immunité des cellules hôtes	Oui	Non	(Cleveland <i>et al.</i> , 2001)

II) Les différents types de bactériocines : classe, structure et mécanisme d'action

La classification des bactériocines est assez difficile, compte tenu de la grande variété de leurs structures primaires et de leurs structures tridimensionnelles^[36]. De plus, la découverte régulière de nouvelles bactériocines accentue cette difficulté de classification, qui est appelée à évoluer régulièrement au cours du temps.

Une première classification des bactériocines en quatre classes en fonction du mode d'action et de la structure a été proposée par Klaenhammer en 1988^[37]. On y trouve ainsi la classe I qui regroupe les lantibiotiques, c'est-à-dire les bactériocines modifiées post-traductionnellement, la classe II qui correspond aux bactériocines "pediocin-like" thermo-résistantes et non modifiées, la classe III qui regroupe les bactériocines thermosensibles capables d'activité enzymatique et nommées les bactériolysines, et enfin la classe IV qui renferme les bactériocines complexes^[36]. La classe II possède également des sous-classes (*Figure 5*^[36]).

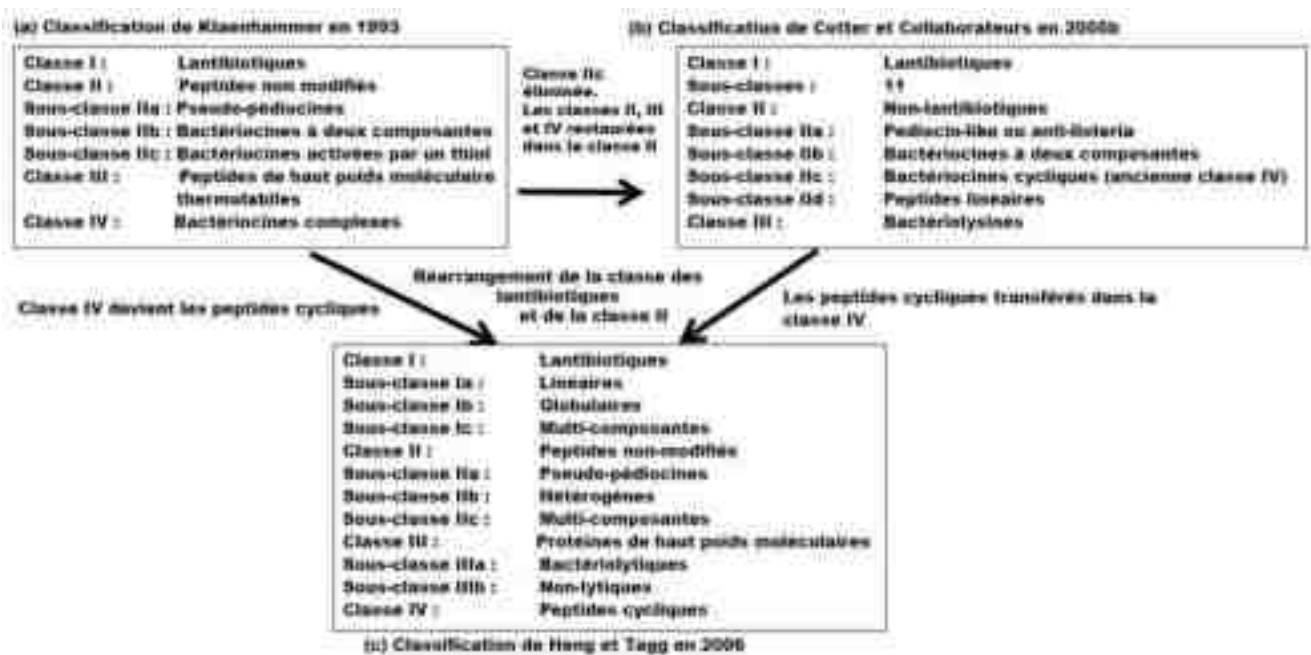


Figure 5 : Classification des bactériocines reprise avec quelques modifications^[36]. (a) Classification proposée par Klaenhammer (1993), (b) Classification proposée par Cotter et al. (2005) et (c) Classification proposée par Heng et Tagg (2006).

Plus tard, en 2005, Cotter propose une nouvelle classification qui regroupe les bactériocines en seulement trois classes : les lantibiotiques, les non-lantibiotiques et les bactériolysines^[38] (*Figure 5*^[36]).

Enfin, une nouvelle classification est proposée en 2006 par Heng et Tagg qui prend en compte les bactériocines produites par les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif^{[39][40]} (*Figure 5*^[36]). Le *Tableau 3*^[41] ci-dessous illustre les exemples de la classification de Heng et Tagg selon les classes et sous-classes des bactériocines.

Les bactériocines sont ainsi divisées en quatre classes dont certaines incluent des sous-classes : les lantibiotiques ; les peptides non modifiés ; les protéines de haut poids moléculaires et les peptides cycliques. Il s'agit de la classification qui semble être la plus adoptée aujourd'hui.

Tableau 3 : Classification des bactériocines selon leurs classes, sous-classes et propriétés^[41]

Classe	Sous-classe	Propriétés	Exemples
I-Lantibiotiques ou peptides modifiés		Modifiés, thermostables, 21-38 acides aminés, poids moléculaires <15kDa	Nisin, Lactocine 481, Plantaricine C
	Ia-Linéaires	Cationique, lient les pores	Mersacidine
	Ib-Globulaires Ic-Multicomposantes	Inhibent les enzymes, non cationique Deux peptides	Lct1147, Plantaricine W
II-Peptides non-modifiés		Thermostable, 35-60 acides aminés, <15kDa	Pediocine PA1/AcH, Entéricine A, Sakacine A
	Iia-Pediocine-like	Anti-listeria, YGNGV consensus	Entéricine B, L50, Carnobacteriocine A
	Iib-Divers Iic-Multicomposantes	Non pediocine-like Deux peptides	Lactocine G, Plantaricine S, Lactocine I'
III-Protéines de poids moléculaire élevé		Thermostable, >30kDa	Enterinoyne A, Lcn972
	Iia-Bactériostatique Iib-Non lytique	Cible la membrane plasmique Cible le cytosol	Colicine E2-E9
IV-Peptides circulaires		Thermostable, liaison peptidique au lieu de la tête	A5-40, Grassercine A, Acidocine B

Pour la suite de ce texte, nous nous appuyerons sur la classification proposée par Cotter (*Figure 5*^[36]).

A) Les bactériocines de classe I : les lantibiotiques

Les lantibiotiques regroupent les peptides antimicrobiens de petites tailles composés de 19 à 38 acides aminés et ayant subi des modifications post-traductionnelles aboutissant à la formation d'acides aminés caractéristiques de ce groupe comme la lanthionine et la méthyl-lanthionine^[42], comme illustré par la *Figure 6*^[42].

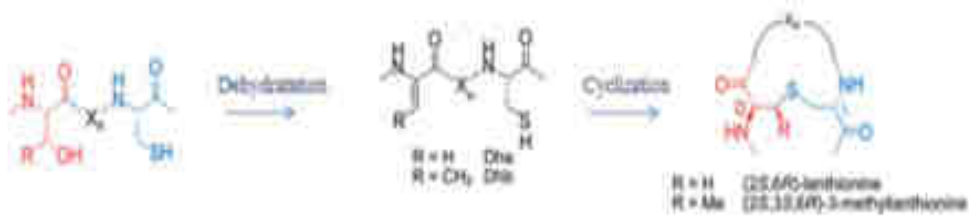


Figure 6 : Formation de la lanthionine et de la méthyl-lanthionine à partir des acides aminés sérine, thréonine et cystéine par déshydratation et cyclisation^[42].

Légende :

Dha : 2,3 -didehydroalanine

Dhb : 2,3-didehydrobutyrine

Au sein du groupe des lantibiotiques, on trouve deux sous-classes différenciées par leurs structures et classées par Günther Jung en 1991^[43] : la sous-classe Ia comme la nisine et la sous-classe Ib comme la mersacidine. Une troisième sous-classe Ic a ensuite été proposée pour lantibiotiques ne répondant pas aux caractéristiques de ces deux sous-classes^[44].

1. La sous-classe Ia : les lantibiotiques linéaires

La sous-classe Ia correspond aux lantibiotiques linéaires, comme la nisine, la subtilisine et l'épidermine^[45] et présenté par la **Figure 7**. Il s'agit des lantibiotiques amphiphiles ayant une structure en hélice alpha et formant des pores membranaires dans les cellules cibles^[47].

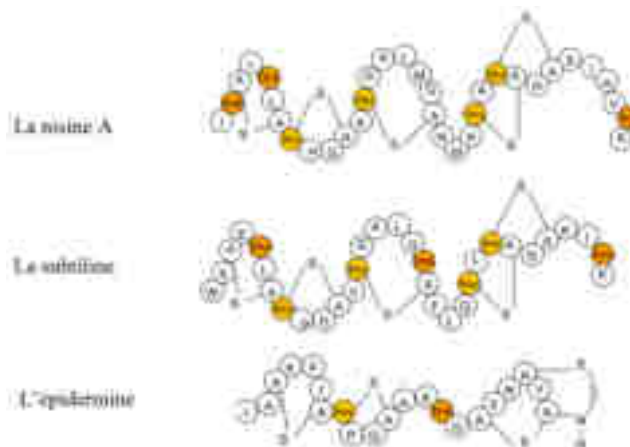


Figure 7 : Structures des lantibiotiques de la classe Ia^[46]



2. La sous-classe Ib : les lantibiotiques globulaires

Cette sous-classe correspond au groupe des lantibiotiques ayant une structure globulaire et dont le mode d'action peut impliquer des réactions enzymatiques cellulaires^[48]. On y retrouve la mersacidine et la cinnamycine, et visible sur la *Figure 8*.

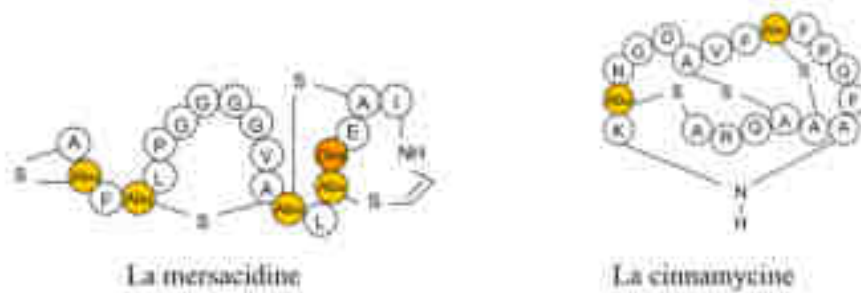
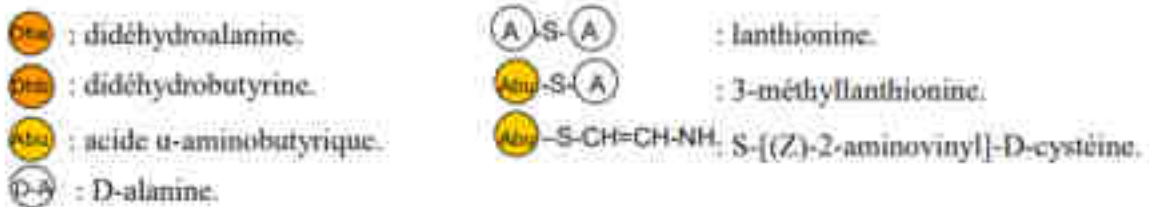


Figure 8 : Structures des lantibiotiques Ib^[46]



De manière générale, l'activité des lantibiotiques cible principalement la membrane cytoplasmique de la cellule cible avec la formation de pores membranaires, mais peut également impliquer une inhibition de la synthèse de la paroi. Pour illustrer ces actions sur la cellule cible, on peut prendre pour exemple la nisine de la sous-classe Ia, qui conduit à la formation de pores sur la cellule cible (*Figure 9^[49]*).

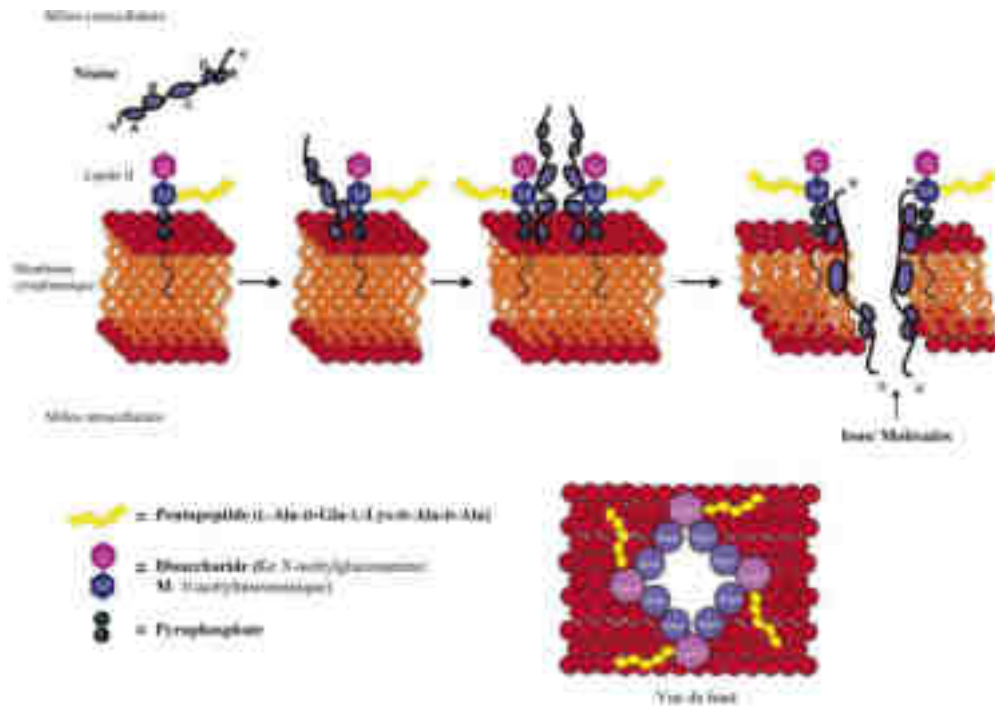


Figure 9 : Mécanisme d'action de la nisine impliquant la formation de pores membranaires^[49]

La perméabilisation par la formation de pores au niveau de la membrane de la cellule cible a lieu après une interaction de la nisine au niveau de la membrane cytoplasmique cible^[49]. Cette interaction est possible grâce aux charges opposées de la nisine et de la cible : en effet, la nisine chargée positivement est attirée par des interactions électrostatiques avec la membrane cytoplasmique chargée négativement^[50], au niveau du lipide II de la membrane. La formation d'un complexe nisine-lipide II aboutit ensuite à la formation de pores, et conduit inévitablement à la mort de la cellule cible. De plus, il a été mis en évidence qu'en plus de la formation de pores dans la membrane cible, la nisine possède également un effet inhibiteur de la formation du peptidoglycane^[49].

Le mécanisme d'action des bactériocines de la sous-classe Ib diffère de celui des bactériocines de la sous-classe Ia par le fait que leur activité implique des perturbations de réactions enzymatiques importantes, comme celles nécessaires à la croissance de la cellule cible^[51]. Par exemple, la mersacidine, bactériocine de la sous-classe Ib, se lie au lipide II de la membrane cible, comme la nisine. Cependant, cette liaison conduit à l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la transglycosylation^[51].

B) Les bactériocines de classe II

Les bactériocines de classe II représentent un groupe hétérogène de peptides antimicrobiens qui ne subissent pas de modifications post-traductionnelles et qui sont thermostables^[52]. Cette grande classe de bactériocines comprend plusieurs sous-classes.

1. La sous-classe IIa : les “pediocine-like”

Les bactériocines de la sous-classe IIa correspondent à des bactériocines dites “pediocin-like”, c’est-à-dire ayant une structure proche de celle de la pédiocine PA-1, et thermorésistantes^[53]. Ces bactériocines sont également caractérisées par la présence de ponts disulfures et sont produites dans la majorité des cas par des bactéries lactiques et actives contre les espèces de *Listeria*^[53]. Cette activité est due à la présence dans la région N-terminale d’un motif dit “anti-*Listeria*” caractéristique de cette sous-classe. On y retrouve la pédiocine PA-1 dont la structure est illustrée dans la Figure 11 ci-dessous, l’entéroïne A, la leucocine A ou encore la mésentérine A^[54].

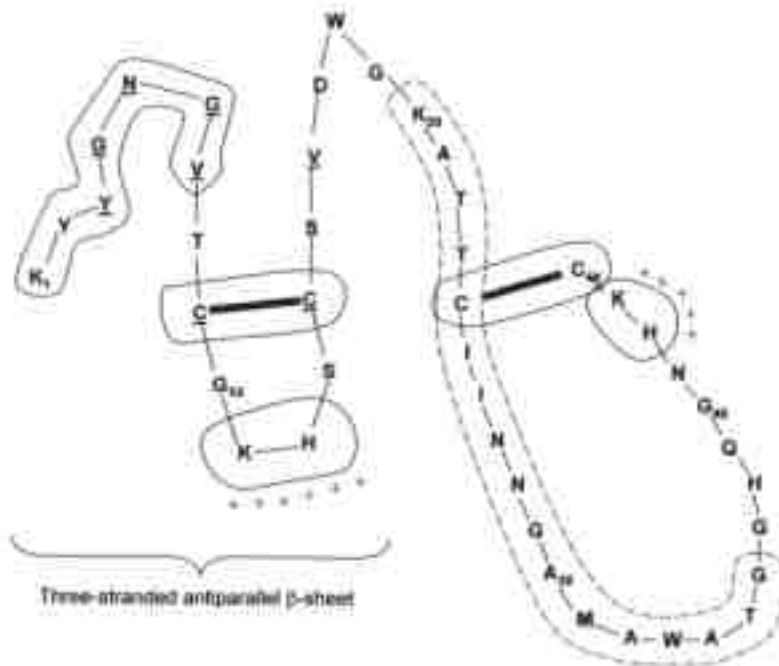


Figure 10.: Structure de la pédiocine PA-1^[56]

Le mécanisme d’action des bactériocines de cette sous-classe implique la formation de pores dans la membrane de la cellule cible^{[57][58]}. Un modèle de mécanisme d’action a été proposé en 2007 par Dzung Diel^[59]. Selon ce modèle, les bactériocines de la sous-classe IIa pourraient interagir avec une enzyme membranaire des bactéries à Gram positif, la mannose perméase phosphotransférase ou EII^t

Man, nécessaire au transport de sucres et composée de plusieurs sous-unités (*Figure 11*^[59]). L'interaction entre la bactériocine et les sous-unités de la mannose perméase phosphotransférase aboutirait à la formation de pores membranaires et une fuite du contenu cellulaire.

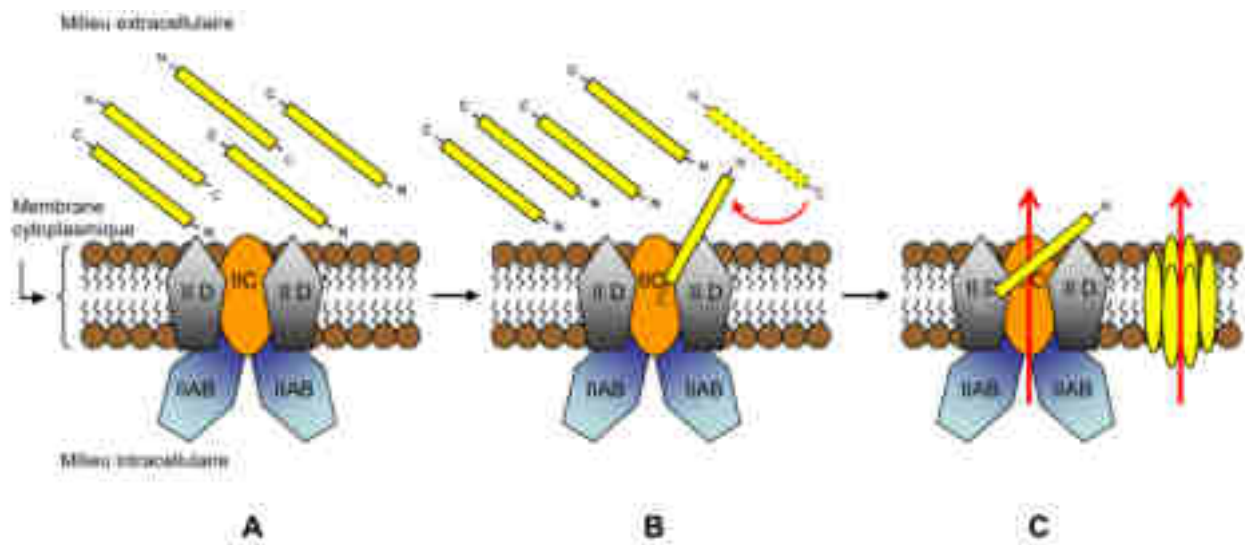


Figure 11 : Mécanisme d'action des bactériocines de classe IIa^[59]



2. La sous-classe IIb : les bactériocines à deux composants

Les bactériocines non modifiées qui composent cette sous-classe sont formées de deux peptides différents et complémentaires^[60]. L'activité individuelle faible des deux peptides est amplifiée lorsqu'ils agissent en synergie. Ils sont synthétisés sous forme de précurseurs avec un peptide leader qui est clivé lors du transport de la bactériocine vers le milieu extracellulaire^[61]. On retrouve dans cette sous-classe la lactococcine G qui en fut la première bactériocine découverte^[61], ou encore la lactocine et la plantaricine.

La structure en hélice de la lactococcine G est représentée dans la *Figure 12*^[62]. Des liaisons sont visibles au niveau des glycines G7-G18 et G11-G22^[62].

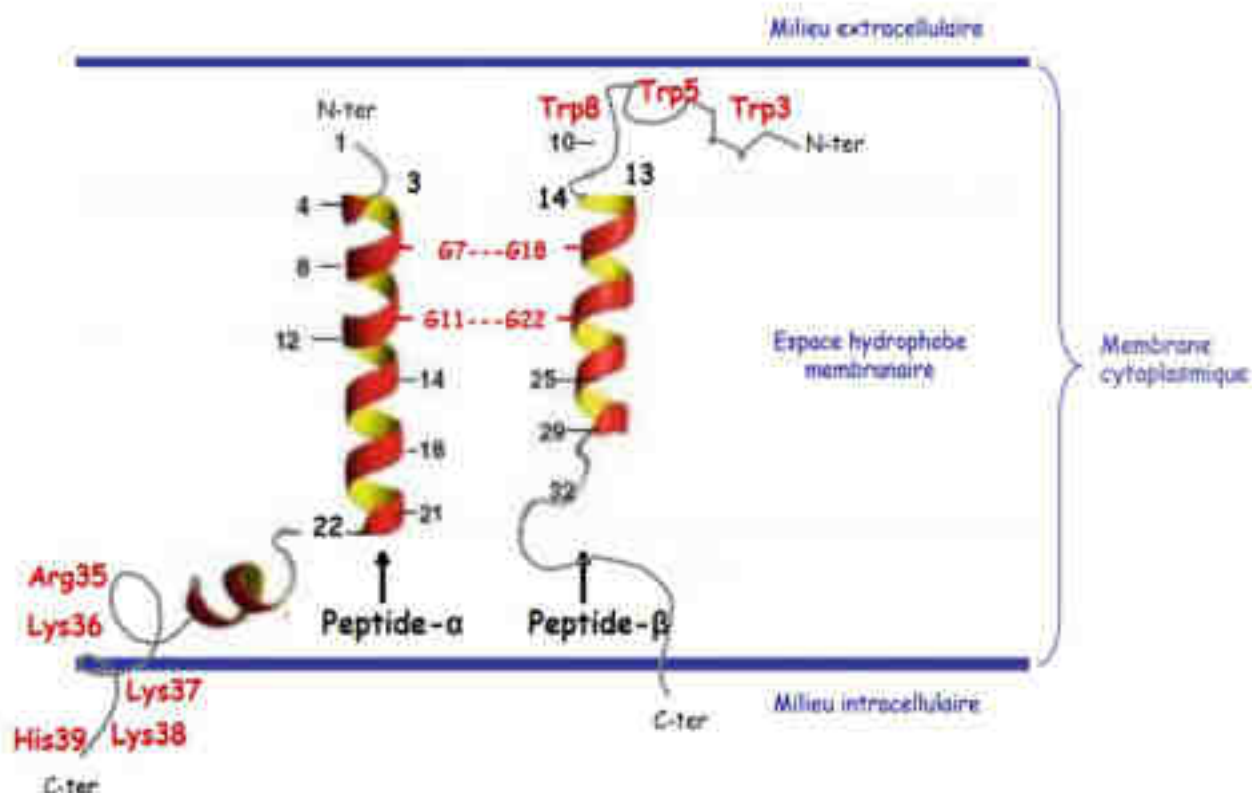


Figure 12 : Représentation des deux peptides composant la lactococcine G dans la membrane d'une cellule cible ^[62]

Le mécanisme d'action des bactériocines de la sous-classe IIb se caractérise par une perméabilisation de la membrane de la cellule cible^[63]. Cette perméabilisation conduit à la fuite du contenu cellulaire comprenant ions et molécules essentielles.

3. La sous-classe IIc : les bactériocines cycliques

La sous-classe IIc regroupe les bactériocines caractérisées par une structure cyclique impliquant une liaison covalente des régions N-terminale et C-terminale. Ceci leur confère une stabilité structurale plus grande et une moindre sensibilité à la protéolyse comparativement aux autres bactériocines linéaires^[64]. On retrouve dans cette sous-classe l'entéroïcine AS-48, la gasséricine A, la reutéricine, la carnocycline ou encore la lactocycline^[65].

La structure de l'entéroïcine AS-48, première bactériocine cyclique découverte, est présentée dans la *Figure 13*^[66]. La cyclisation de la bactériocine est réalisée par la liaison entre la méthionine N-terminale et le tryptophane C-terminal.

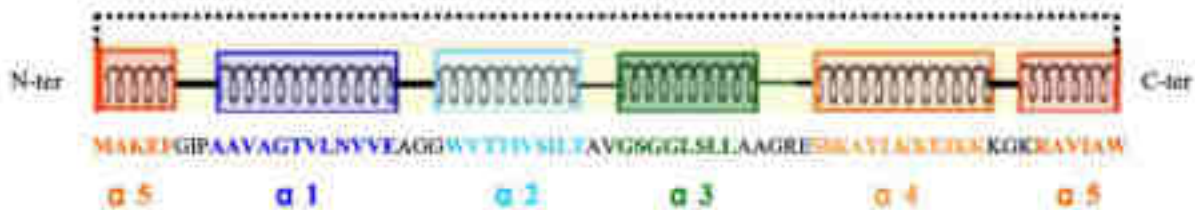


Figure 13 : Structure de l'entérocoque AS-48^[66]

Le mécanisme d'action des bactériocines circulaires implique également la perméabilisation membranaire de la cellule cible. Dans le cas de l'entérocoque AS-48, des homodimères sont formés en vue de la formation de pores dans la membrane (*Figure 14^[67]*). Un premier dimère, FD-I, est formé par des interactions hydrophobes entre les hélices de la bactériocine, puis un second dimère, FD-II, est formé, suite à quoi la bactériocine s'insère dans la membrane cible et y forme des pores.

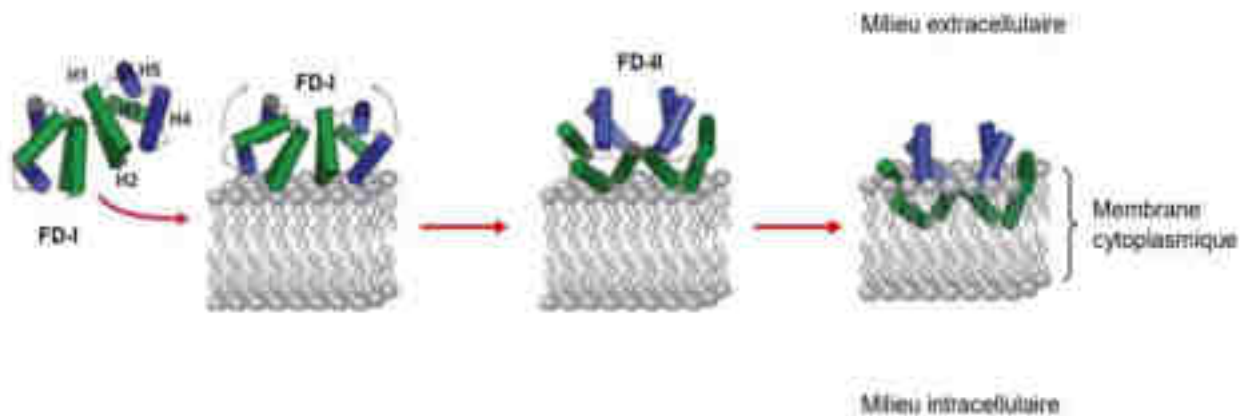


Figure 14 : Mécanisme d'action de l'entérocoque AS-48 sous forme d'homodimères^[67]

4. La sous-classe II d : la classe hétérogène

Les bactériocines linéaires n'appartenant à aucune des autres sous-classes forment la sous-classe II d. Il s'agit donc d'une sous-classe très hétérogène, sans caractéristiques communes spécifiques. C'est le cas de la lacticine Q par exemple^[68], dont la structure tridimensionnelle est illustrée par la *Figure 15^[69]*. Cette bactériocine a la particularité de former des pores toroïdes dans la membrane de la cellule cible, c'est le seul cas connu à ce jour de mode d'action de cette nature (*Figure 16^[70]*).



Figure 15 : Structure tridimensionnelle de la lacticine Q^[69].

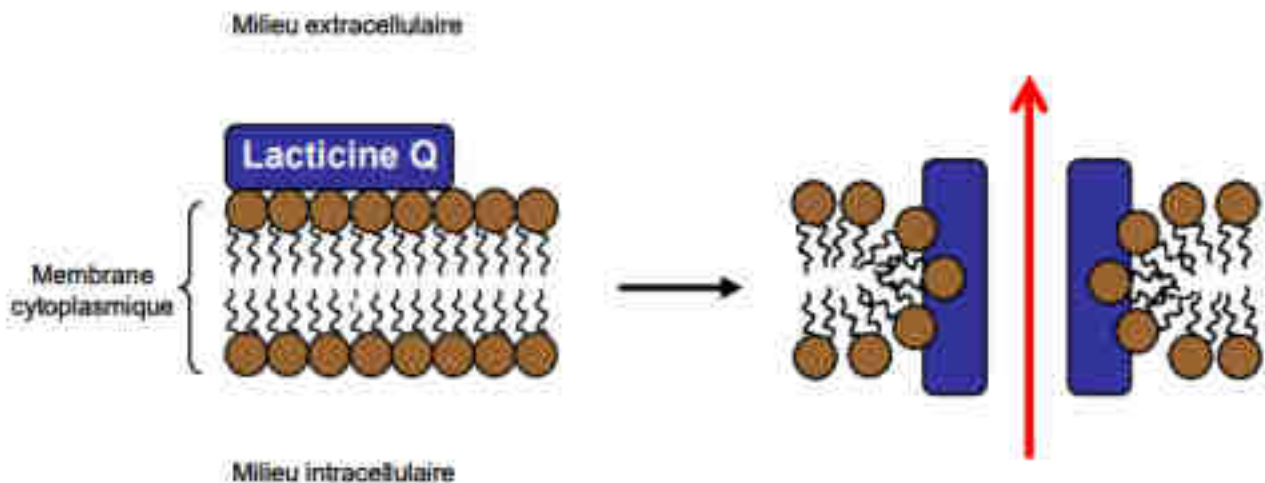


Figure 16 : Représentation schématique du mécanisme d'action de la lacticine Q^[70]

C) La purification des bactériocines

En vue de la purification des bactériocines, il est important d'optimiser l'étape de production. A cet effet, quelques considérations sont à prendre en compte, notamment le fait que ce ne sont pas les conditions optimales de croissance de la bactérie productrice qui permettent une production optimale, mais au contraire des conditions de stress, par le pH, la température ou la composition du milieu, qui permettent d'obtenir de meilleurs rendements^{[73][74][75]}. La possibilité qu'une bactérie produise plusieurs bactériocines est également à envisager^[72]. Les techniques d'extraction et de purification sont nombreuses, et le choix de l'une ou l'autre des techniques dépend de la bactériocine et de

l'utilisation prévue. Un schéma général existe qui est basé sur une précipitation au sulfate d'ammonium suivie d'une série de chromatographies, comme la chromatographie d'échange de cations et la chromatographie en phase inverse^[71]. Il n'existe toutefois pas de protocole commun pour la purification des bactériocines, des adaptations étant souvent nécessaires.

Les étapes de purification des bactériocines sont coûteuses et difficilement applicables à l'échelle industrielle. Les bactériocines actuellement commercialisées, comme la nisine, sont disponibles sous forme semi-purifiée. Toutefois, le degré de pureté visé dépend de l'utilisation finale de la bactériocine. Par exemple, pour un usage dans l'industrie agro-alimentaire, le rendement sera favorisé contrairement à un usage médical où la bactériocine doit être purifiée à l'homogénéité. La forme semi-purifiée des bactériocines est obtenue en utilisant le caractère cationique de la bactériocine et en combinant des étapes de précipitation, de centrifugation, de filtration et de séparation grâce par exemple à différentes méthodes de chromatographies. Les bactériocines ainsi obtenues sous forme semi-purifiée, sont séchées, soit par lyophilisation, soit par atomisation^[76].

D'autres méthodes de formulation, notamment dans l'industrie agro-alimentaire, ont été mises au point afin d'améliorer la stabilité des bactériocines et de maintenir leur activité, comme par exemple l'utilisation de liposomes^[77], l'utilisation de particules de silicones^[78], ou encore l'ajout direct des bactériocines dans un matériau comme de l'alginate de calcium^[79].

III) Applications des bactériocines

Les bactériocines sont appliquées essentiellement dans l'industrie agroalimentaire en tant que conservateurs grâce à leur action bactéricide vis-à-vis des bactéries pathogènes ou d'altération alimentaire, mais aussi en raison de leur innocuité. En effet, une fois ingérées, elles sont détruites par les enzymes gastriques. On trouve par exemple la nisine qui est autorisée comme conservateur alimentaire sous le code E234. Son utilisation a été autorisée par l'Union Européenne comme agent de conservation dans les aliments par la directive 95/2/CE. Elle est notamment appliquée contre *Clostridium botulinum* et *Listeria monocytogenes* dans les produits laitiers comme les fromages fondus pasteurisés, le lait, les conserves en boîte, les viandes fumées ou encore les produits de fermentation alcoolique^[80].

De plus, la nisine peut être utilisée en combinaison avec d'autres agents antimicrobiens comme des acides organiques ou des chélateurs utilisés dans la décontamination de surfaces dans la production de

viandes crues. Ceci permet d'augmenter les effets antimicrobiens obtenus. Ainsi, l'association à de l'EDTA permet d'inhiber certains micro-organismes des viandes pendant la réfrigération en l'incorporant dans un film protecteur. La nisine peut également être utilisée pour la conservation de produits de la mer, notamment le caviar ou le saumon fumé, lorsque celle-ci est incorporée dans les films protecteurs du produit^[80].

Comme présenté dans le Tableau 4^[80], les applications des bactériocines sont variées, et cela dépend largement de leurs spectres d'activité. Par exemple, la lacticine 3147 est utilisée contre *Listeria monocytogenes* dans certains produits laitiers, mais un effet dirigé contre *Staphylococcus aureus* a également été démontré dans les laits pour enfants^[81].

La pédiocine PA-1 est également une bactériocine qui permet d'éliminer *Listeria monocytogenes* dans des produits laitiers, comme les fromages blancs, les crèmes ou encore les sauces à base de fromage. Une activité contre *Listeria monocytogenes* dans les viandes crues a également été démontrée. De même, l'entéroïne AS-48 permet d'éliminer *Listeria monocytogenes* et *Staphylococcus aureus* dans une variété de produits laitiers.

Tableau 4 : Quelques applications des bactériocines dans l'industrie agro-alimentaire^[80]

Applications	Bactériocines	Classe	Effets
Dans les produits laitiers	Nisine	I	Prévenir la prolifération d'endospores par <i>C. botulinum</i> et la contamination par <i>L. monocytogenes</i> dans le fromage
	Lacticine 3147	I	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> dans les yaourts naturels et le fromage écrémé
	Pédiocine PA-1/ AcII	IIIa	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> dans les fromages blancs, crèmes et sauces à base de fromage
	Entéroïne AS-48	IIIc	Inhibition rapide de <i>L. monocytogenes</i> et inhibition lente de <i>St. aureus</i> dans le lait écrémé
Dans les viandes et les volailles	Nisine	I	En combinaison avec des acides organiques, lysocyme, chélateurs
		I	Sous forme de film, activée par de l'EDTA
	Pédiocines	IIIa	En combinaison avec HPII
Dans les poissons	Nisine	I	Inhibition totale de <i>L. innocua</i> dans le caviar (esturgeon ou de saumon (ikara))
		I	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> dans le saumon fumé pendant la réfrigération

Les bactériocines trouvent également des applications dans le domaine médical, et ce depuis quelques années. Ces applications ont été envisagées notamment dans le cadre de recherche de nouveaux traitements capables de surmonter la résistance aux antibiotiques de certaines espèces bactériennes

pathogènes^[82]. En effet, les bactériocines peuvent présenter un avantage considérable, celui de pouvoir cibler une espèce, voire une souche pathogène spécifique en raison de leur spectre d'action généralement bien plus étroit que celui des antibiotiques. De plus, celles-ci sont inoffensives pour l'Homme. Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucune bactériocine autorisée et mise sur le marché en tant que médicament.

On trouve par exemple un potentiel dans le traitement des infections cutanées, notamment avec la mersacidine qui est un lantibiotique produit par le genre *Bacillus*. En effet, cette bactériocine a montré un effet dirigé contre certaines bactéries pathogènes, dont les espèces de *Staphylococcus*, de *Streptococcus* et de *Listeria*^[83]. La mersacidine a également été testée comme un traitement potentiel contre *Propionibacterium acnes*, une espèce bactérienne responsable d'acnée^[84]. Cependant, l'application la plus prometteuse de la mersacidine est celle contre les souches de *Staphylococcus aureus* multi-résistantes à la méthicilline ou SARM. En effet, la mersacidine possède un mécanisme d'action qui agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, mais sur une cible différente de celle de la vancomycine, traitement privilégié contre les SARM^[85]. Ainsi, une association des deux traitements pourrait permettre d'agir de manière efficace contre ces bactéries pathogènes résistantes et émergentes. Enfin, la lacticine 3147 dont l'intérêt pour une application dans l'industrie alimentaire a déjà été démontré, aurait également un intérêt dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*^[86].

On peut également trouver la nisine dans certains bains de bouche destinés à prévenir la gingivite, l'inflammation des gencives, et la formation de plaques dentaires, qui est due à des biofilms de certaines espèces bactériennes^[87]. Cette bactériocine peut également présenter un intérêt dans le traitement de la mastite, une infection des glandes mammaires des animaux d'élevage causée par certaines bactéries des genres *Staphylococcus* et *Streptococcus*^[88]. On peut enfin citer son intérêt potentiel dans le traitement d'otites d'origine bactérienne^[89].

A) Les limites des bactériocines

Même si les bactériocines suscitent un intérêt certain dans l'industrie agro-alimentaire et dans le domaine médical, leur potentiel est encore loin d'être exploité, sans doute en raison de certaines limites. Dans le domaine de l'agro-alimentaire, leur activité est très limitée dans certains aliments comme les produits carnés, notamment à cause du pH élevé de la viande, des problèmes de diffusion des bactériocines dans la matrice alimentaire, de leur interférence avec les phospholipides présents, ou encore en raison de l'inactivation par la glutathione S-transférase dans le cas de la nisine^[91]. C'est pourquoi, pour la viande crue, l'utilisation d'autres conservateurs est privilégiée. Les bactériocines

restent en général sensibles aux variations de température et de pH qui peuvent affecter leurs structures et leur activité. De plus, le coût élevé de leur production et de leur purification est également une contrainte importante.

Dans le domaine médical, une limitation importante à l'intérêt des bactériocines est leur sensibilité aux protéases gastriques et pancréatiques. Leur administration par voie orale comme traitement médicamenteux nécessite donc le développement de formulations innovantes capables de limiter leur dégradation dans le tube digestif.

B) Les développements futurs

Afin de pouvoir administrer les bactériocines par voie orale comme traitement médicamenteux, plusieurs formulations galéniques ont été considérées (*Tableau 5*^[92]). On retrouve ainsi différentes approches pour encapsuler les bactériocines qui permettraient d'envisager un tel traitement. Par exemple, l'encapsulation des bactériocines dans des nanoliposomes a été envisagée^[92]. La bactériocine se retrouve ainsi encapsulée dans un nanoliposome, ce qui permet de la vectoriser jusqu'à son site cible sans dégradation^[92]. Les liposomes sont formés d'une bicouche lipidique, et sont capables d'encapsuler les bactériocines et de les protéger des différentes dégradations et interactions avec d'autres composants ou éléments (*Figure 17*).



Figure 17 : Représentation de l'encapsulation des bactériocines dans les nanoliposomes^[92]

De la même manière, il est possible d'encapsuler des bactériocines dans des nanoparticules polymériques de chitosan^[92]. Il s'agit d'un polymère non toxique et biodégradable possédant des activités antifongiques, antibactériennes et anticancéreuses. Ainsi, il a été démontré que la nisine possède une activité dirigée contre *Listeria monocytogenes* et *Staphylococcus aureus* plus importante lorsqu'elle est encapsulée dans une nanoparticule de chitosan que lorsque celle-ci est libre dans le milieu^[93] (*Figure 18*).



Figure 18 : Représentation de l'encapsulation des bactériocines dans les nanoparticules de chitosan^[92]

Enfin, on peut également évoquer l'utilisation de nanoparticules métalliques pour encapsuler les bactériocines, comme les nanoparticules d'argent, d'or ou encore de zinc. Il s'agit de particules non toxiques, et qui possèdent également une activité antimicrobienne.

Tableau 5 : Utilisations des nanoparticules pour encapsuler les bactériocines et leurs effets^[92]

Nanotechnology approach used	Antimicrobial peptide (Bacteriocin)	Nanoparticle used	Effect of nano-bacteriocin formulation on food spoiling bacteria	Test organisms
Encapsulation of bacteriocin in nanoliposomes	Bacteriocin like substances produced from <i>Bacillus thuringiensis</i> (Bt) strain Z	Phosphatidylcholine nanovesicles	Inhibitory activity within few minutes of incubation.	<i>Listeria monocytogenes</i>
		Dipalmitoylphosphatidylcholine/dicetylphosphate/cholesterol	Maintains the antimicrobial activity for a longer duration.	<i>Bacillus subtilis</i>
Conjugation with chitosan nanoparticles	None	Chitosan nanoparticles	Show high antimicrobial activity.	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
	None	Chitosan nanoparticles	Demonstrate two- fold higher activity than free strain.	<i>S. aureus</i>
	None	Chitosan-alginate nanoparticles	Maintains higher antimicrobial activity.	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i>
Conjugation of bacteriocin with metallic nanoparticles	Bacteriocin	Chitosan nanocoagulate	Increased antimicrobial activity.	<i>Listeria monocytogenes</i>
	Enterocin	Silver nanoparticles	Show broad antimicrobial spectrum against food spoiling bacteria.	Gram positive and Gram negative bacteria
	None	Silver nanoparticles	Increased antimicrobial spectrum.	Gram positive and Gram negative bacteria
	Bacteriocin produced by <i>L. plantarum</i> ATMT1 and commercial strain	Gold nanoparticles	Bacteriocin possess higher antimicrobial activity.	Food spoiling pathogens

En conclusion, il est important de noter le potentiel intéressant de l'utilisation des bactériocines dans l'industrie agro-alimentaire, mais aussi dans le domaine médical, notamment s'agissant de la lutte contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou contre les biofilms comme dans le cas des plaques dentaires. Cette activité inhibitrice de biofilms peut être illustrée par une étude de 2019 sur l'activité conjointe de la nisine et d'antibiotiques sur *Pseudomonas aeruginosa*^[94]. L'inhibition du biofilm est beaucoup plus importante quand les bactériocines se trouvent conjugués aux antibiotiques, ce qui permet d'envisager la combinaison de ces deux stratégies dans la lutte contre les biofilms et les

bactéries pathogènes. L'avenir réside sans doute dans l'utilisation des bactériocines comme une alternative ou un complément à certains antibiotiques qui ont montré leurs limites en raison des phénomènes de résistance.

IV) Les cellules cancéreuses

A) Définition

On définit les cellules cancéreuses comme des cellules anormales, qui sont capables de proliférer de façon incontrôlée^[1], et qui forment ainsi une masse tumorale. Une tumeur peut alors être catégorisée comme étant bénigne ou maligne, c'est-à-dire qui peut être invasive et conduire à des métastases en passant par la circulation sanguine. Comme cité en introduction de ce document, on peut relever des caractéristiques propres aux cellules cancéreuses comme le maintien des signaux de proliférations pour augmenter la multiplication cellulaire, l'échappement au contrôle de croissance, l'échappement au système immunitaire, l'activation incontrôlée de la réplication via la télomérase, la favorisation de l'inflammation de la tumeur, l'activation et l'invasion par les métastases par le système sanguin ou lymphatique, l'induction d'angiogenèse et donc la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, l'instabilité génomique et les mutations, la résistance à la mort cellulaire c'est-à-dire à l'apoptose, et enfin le dérèglement de l'énergie cellulaire^[1] (*Figure 1*).

Chaque cellule d'un organisme peut devenir cancéreuse, après avoir subi des altérations génétiques qui peuvent être exogènes c'est-à-dire provoquées par un ou des agents extérieurs comme le tabac ou les rayons ultraviolets, ou endogènes comme par exemple des défauts génétiques au sein même du génome.

Au niveau des altérations génétiques d'origine endogène, on retrouve des altérations au niveau de la séquence d'ADN : ce sont des mutations somatiques qui peuvent être issues de mutations ponctuelles, de délétions ou de translocations. On retrouve également des mutations au niveau de l'expression génétique, comme des méthylations de l'ADN ou des modifications des histones. En ce qui concerne les altérations exogènes possibles du génome de la cellule, on retrouve par exemple certaines molécules chimiques comme des agents intercalants, alkylants ou encore de pontage. Les rayonnements ultraviolets ou ionisants sont également capables d'induire une altération du génome de la cellule.

B) Epidémiologie

En ce qui concerne les données du cancer, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2020 on dénombrait un total de plus de 19 millions de cancers diagnostiqués, et un total de près de 10 millions de décès^[95]. Ces chiffres sont en augmentation puisque, par comparaison, en 2018, le diagnostic de nouveaux cancers s'élevait à 18.1 millions avec une mortalité à 9.6 millions^[96]. Les cancers les plus répandus dans le monde sont le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer de la prostate^[95].

En France, environ 433 136 cas de cancer ont été rapportés en 2023, avec un nombre de décès estimé à 157 400^[98] selon l'Institut National du Cancer. Il s'agit de la première cause de décès^[97]. Par comparaison, la première cause de décès dans le monde est liée aux maladies cardiovasculaires. Les cancers les plus fréquents en France sont le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer colorectal et enfin le cancer du poumon^[97]. L'incidence du cancer augmente chaque année en France, mais ceci peut également s'expliquer par les différentes campagnes de prévention mises en place pour le diagnostic précoce des cancers ou de la prévention face aux différents facteurs de risques. De plus, le vieillissement de la population française participe également à l'augmentation annuelle de ces chiffres, puisque le risque d'apparition de cancer augmente avec l'âge^{[97][98]}. En effet, l'âge médian de diagnostic d'un cancer en France est de 68 ans pour la femme et de 70 ans pour l'homme^[97]. Cependant, il est important de souligner que la mortalité a diminué ces dernières années^[97], notamment avec les différents traitements disponibles et le diagnostic précoce des cancers, qui améliorent significativement la prise en charge du cancer et augmentent le taux de survie.

Il a été estimé par l'Institut National du Cancer que près de 40% des cancers peuvent être évités, notamment avec la mise en place de mesures de prévention et d'actions visant à éviter les comportements à risques^[2]. Plusieurs facteurs et produits de consommations peuvent augmenter le risque de cancer, comme le tabagisme, qui, en 2018, était responsable de 68000 cas de cancers^[2]. De la même manière, l'alcool est également responsable de 28000 cas de cancer, puis vient ensuite l'alimentation et le surpoids avec environ 19000 cas de cancers^[2]. L'importance de la prévention et du diagnostic précoce des cancers s'impose alors, d'autant que les campagnes de sensibilisation concernant le diagnostic précoce mises en place en France ont permis de détecter près de 17000 cas pour le cancer colorectal, 32000 pour celui de l'utérus et 40120 pour celui du sein^[2]. Il est donc important de continuer les campagnes de préventions et d'informations, afin de limiter les comportements et les consommations qui augmentent le risque d'apparition des cancers, et de favoriser le diagnostic précoce et de la prise en charge rapide des patients.

C) Les traitements existants

Il existe de nombreux choix thérapeutiques pour traiter les cancers, et leur utilisation dépend de la stratégie de prise en charge du patient. Plusieurs facteurs sont considérés, notamment le stade de développement de la maladie, le fait qu'il s'agisse d'un traitement curatif pour aboutir à une guérison ou une rémission, ou d'un traitement palliatif destiné à améliorer la qualité de vie du patient. La combinaison de certains traitements est également possible, comme l'utilisation d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie avant une opération chirurgicale pour retirer une tumeur, et *a posteriori* pour éviter la réapparition du cancer. Le choix du traitement est dirigé par l'intervention de différents professionnels de santé, qui sont chargés de déterminer le traitement adéquat au cancer du patient. On retrouve selon l'Institut National du Cancer cinq catégories pour classer les traitements anticancéreux : la chimiothérapie conventionnelle, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et les médicaments radiopharmaceutiques^[99].

En ce qui concerne la chimiothérapie, on dénombrait 347400 patients traités en 2018^[2]. Il s'agit d'un traitement qui vise à éliminer et détruire les cellules tumorales, et qui regroupe différents types de médicaments ou de molécules comme les agents alkylants, les antimétabolites, les alcaloïdes agissant sur les microtubules ou le fuseau mitotique, ou encore les inhibiteurs de la topoisomérase^[99]. La diversité des molécules possibles en chimiothérapie permet de traiter les cancers selon certaines caractéristiques, notamment en fonction du cycle cellulaire, de la vascularisation et de la localisation de la tumeur ou encore en fonction des résistances de la tumeur à certains traitements. Si la chimiothérapie fait partie des traitements les plus répandus, il existe toutefois de nombreux effets indésirables liés à son utilisation, puisque la chimiothérapie ne cible pas de manière spécifique les cellules cancéreuses, mais détruit les cellules sans distinction ce qui conduit également à la destruction des cellules saines. Ainsi, l'utilisation de la chimiothérapie est associée à des effets indésirables au niveau gastro-intestinal comme des vomissements ou des nausées, des effets cutanés, rénaux, hépatiques ou encore au niveau de la fertilité.

L'immunothérapie est basée sur le système immunitaire du patient et favorise la reconnaissance et la destruction des cellules cancéreuses par les cellules du système immunitaire^[100]. En 2018, environ 51684 patients ont été traités par immunothérapie selon l'Institut National du Cancer^[2]. Il existe plusieurs voies possibles pour permettre au système immunitaire de reconnaître des cellules tumorales, comme l'utilisation de vaccins, tels que les vaccins préventifs anti-hépatite B ou anti-HPV en prévention du cancer du col de l'utérus. On retrouve également des vaccins dits thérapeutiques^[100], qui sont capables de stimuler le système immunitaire avec des antigènes tumoraux injectés chez le patient, mais il s'agit d'une alternative coûteuse et difficile à produire. On trouve également des traitements par

immunothérapie cellulaire, comme l'utilisation de cellules CAR-T^[100] qui consiste à extraire et isoler les lymphocytes de patients pour induire une modification génétique aboutissant à la reconnaissance des cellules cancéreuses une fois les lymphocytes réinjectés chez le patient.

Enfin, on retrouve l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme traitement d'immunothérapie, ceux-ci étant capables de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales pour les détruire^[100]. L'utilisation de ces anticorps augmentent la spécificité d'action et permet de traiter efficacement une tumeur, à condition que celle-ci présente des récepteurs caractéristiques.

En ce qui concerne l'hormonothérapie, celle-ci concerne les cancers hormono-dépendants, comme ceux liés à la production des hormones sexuelles^[101]. Il est ainsi possible soit de bloquer la synthèse de l'hormone stimulant la tumeur, de bloquer l'action directe de l'hormone sur son récepteur, ou de stimuler le rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. On retrouve ainsi les médicaments anti-estrogènes, notamment dans la prise en charge et le traitement du cancer du sein hormono-dépendants et du cancer de l'endomètre. Il peut s'agir alors de dérivés hormonaux, d'anti hormonaux ou encore d'inhibiteurs de l'aromatase^[101]. De la même manière, pour le traitement du cancer de la prostate, on retrouve des dérivés hormonaux, des antagonistes du récepteur de la dihydrotestostérone ou encore des inhibiteurs de la synthèse des androgènes. Enfin, il est également possible de traiter les tumeurs par l'utilisation d'analogues, comme l'utilisation d'analogue de la somatostatine pour le traitement de tumeurs endocrines digestives.

D'autres approches reposent sur des thérapies ciblées permettant de cibler de manière spécifique une caractéristique de la cellule cancéreuse conduisant à la formation de la tumeur^[102]. Elles reposent sur la compréhension et la mise en évidence de caractéristiques propres aux cellules cancéreuses, qui peuvent ainsi être ciblées par les thérapies. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux dirigés vers une cible précise^[102]. Il existe de nombreux traitements possibles par des thérapies ciblées, puisqu'elles sont liées à l'existence et l'identification de molécules ou de gènes clé dans l'apparition de la tumeur et de ses mécanismes de signalisations. A titre d'illustration, on peut citer le bortézomib qui est un inhibiteur du protéasome^[103] et indiqué dans le traitement du myélome. Celui-ci inhibe le protéasome 26S, ce qui conduit *in fine* à l'induction de la mort cellulaire par apoptose.

Enfin, on peut citer la radiothérapie qui concernait le traitement de près de 220000 patients en 2018^[2]. La radiothérapie consiste en l'utilisation de radiations ionisantes qui génèrent des dommages au niveau de l'ADN des cellules cibles soit par la création de radicaux libres, soit par l'interaction entre les photons et l'ADN^[104]. Elle peut être réalisée par une irradiation externe en détruisant les cellules cancéreuses et en préservant au maximum les cellules saines, soit par curiethérapie en introduisant des sources radioactives. Il s'agit d'un traitement répandu et régulièrement utilisé pour le traitement de

différents cancers.

Il est également important de citer une autre voie de traitement, qui ne repose pas sur l'utilisation de médicaments, il s'agit de la chirurgie qui constitue le traitement et la prise en charge des cancers les plus importants. Il peut s'agir d'une chirurgie visant à retirer entièrement une tumeur localisée et qui est donc dite curative. Il peut aussi s'agir de restaurer une fonction endommagée par une tumeur ou améliorer la qualité de vie du patient, dans ce cas la chirurgie est dite palliative. De même, il existe des chirurgies reconstructrices, notamment dans le cancer du sein.

Le traitement actuel du cancer repose sur le choix d'une ou plusieurs de ces différentes options thérapeutiques, après une évaluation approfondie et complète du dossier du patient par des professionnels de santé. Le choix diversifié de ces traitements permet de renforcer la prise en charge du cancer et limiter le risque de rechutes. Cependant, il existe de nombreux effets indésirables associés, notamment concernant la chimiothérapie. De plus, l'hétérogénéité des cancers rend parfois leurs prises en charge compliquées, malgré la mise en lumière de certaines caractéristiques qui peuvent être ciblées par des traitements spécifiques comme l'immunothérapie ou les thérapies ciblées. Le traitement des cancers passe également par des soins associés, comme de la kinésithérapie ou des traitements antalgiques associés.

D) La recherche de nouveaux traitements

La recherche de nouveaux traitements contre le cancer constitue un enjeu de santé publique majeur. Si plusieurs traitements sont devenus conventionnels et sont bien connus des professionnels de santé, plusieurs limites s'imposent quant à leurs utilisations. En effet, l'obstacle majeur dans la prise en charge des tumeurs concerne leur hétérogénéité, puisque chaque tumeur diffère par son type, ses caractéristiques génomiques, sa localisation et par son microenvironnement^[105]. Cette divergence entre les cancers impose une difficulté de traitement, et surtout de réponse aux traitements. Certains cancers sont donc difficiles à traiter, quand d'autres offrent une réponse favorable aux traitements. Malgré les progrès réalisés dans la qualité de prise en charge des cancers par des professionnels de santé, et malgré la diversité des traitements disponibles, il reste nécessaire de continuer à développer de nouveaux traitements et de nouvelles innovations dans le domaine de l'oncologie.

L'hétérogénéité n'est pas la seule limite que peut présenter la prise en charge et le traitement des tumeurs. La résistance aux traitements actuels complique la guérison des patients^[106]. En effet, les cellules cancéreuses peuvent résister aux traitements, comme dans le cas de la chimiothérapie, et les

cellules résistantes vont alors se multiplier à nouveau. Des modifications génomiques peuvent être à l'origine de cette résistance. Pour pallier ce problème, il est possible de combiner différents traitements, ou encore de cibler des biomarqueurs identifiés en lien avec certaines résistances^[106].

D'autre part, certains traitements actuels donnent lieu à des effets secondaires très importants qui compromettent les résultats de la prise en charge du cancer^[107]. L'exemple le plus répandu concerne la chimiothérapie. En effet, en raison du manque de spécificité des molécules utilisées, la chimiothérapie aboutit à la destruction des cellules cancéreuses, mais aussi des cellules saines comme les cellules digestives, les cellules de la moelle osseuse, ou encore les cellules cutanées. Ces effets indésirables s'ajoutent à d'autres effets des anticancéreux utilisés tels que leur toxicité vis-à-vis de certains organes, comme les reins^[108]. On peut citer d'autres effets secondaires associées aux traitements anticancéreux tels que des problèmes digestifs comme la diarrhée ou la constipation, des anémies, des problèmes cutanées, la chute des cheveux, des douleurs, des risques infectieux liés à affaiblissement du système immunitaire ou encore la fatigue^[107].

Il est enfin important de rappeler que certains traitements anticancéreux peuvent avoir un coût de production, et donc un prix de vente très élevé, notamment les nouvelles thérapies innovantes comme l'immunothérapie ou les thérapies ciblées. De la même manière, l'accès à ces traitements innovants peut être difficile, vu qu'ils ne peuvent être utilisés que sur les tumeurs pour lesquelles les marqueurs cibles ont été détectés. L'Organisation Mondiale de la Santé^[109] a par ailleurs renforcé l'accès aux différents traitements et médicaments contre le cancer en 2021, afin de faciliter la prise en charge des cancers. Cependant, les recherches dans les domaines de l'oncologie, mais aussi de la biologie cellulaire et de la génomique, permettent d'aboutir à des innovations et à de nouveaux traitements grâce à la compréhension des différents mécanismes à la base du développement des cellules cancéreuses. La recherche de nouveaux traitements est donc très importante, afin d'améliorer la prise en charge des cancers et de développer des traitements plus efficaces, plus ciblés et individualisés.

E) L'intérêt des bactériocines en tant que traitement anticancéreux

Bien que les bactériocines soient considérées comme un moyen de compétition entre bactéries, des études récentes montrent que des bactériocines présentent également une activité contre les cellules cancéreuses^{[110][111]}. L'intérêt majeur de l'utilisation potentielle des bactériocines sur les cellules cancéreuses réside dans leur sélectivité, déjà mise en évidence à travers le spectre étroit de leur activité antibactérienne.

La sélectivité des bactériocines dans le traitement du cancer semble être liée au fait que ces peptides soient cationiques et peuvent se lier à la surface des membranes des cellules cancéreuses qui est chargée négativement, contrairement à celle des cellules saines qui est neutre. Cette dernière est majoritairement formée de sphingomyéline et de phosphatidylcholine^[111], alors que celle des cellules cancéreuses est constituée d'une plus grande proportion de molécules anioniques comme la phosphatidylsérine ou la mucine O-glycosylée ce qui lui donne sa charge négative^[112]. Les bactériocines se retrouveraient ainsi attirées à la surface de la membrane des cellules cancéreuses, ce qui leur permettrait d'agir de manière sélective contre celles-ci. Comme dans le cas de l'activité antibactérienne, cette interaction avec la membrane des cellules cancéreuses aboutit à la lyse membranaire et à la destruction de la cellule cancéreuse^{[110][111]}. Cette sélectivité face aux cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines laisse envisager la possibilité d'un traitement qui permettrait de réduire les effets indésirables associés à la destruction des cellules saines.

En plus de la lyse des membranes cellulaires, il a été démontré que les bactériocines induisent une apoptose des cellules cancéreuses cible. L'apoptose, ou la mort programmée, est un processus qui élimine les cellules indésirables ou anciennes; cependant les cellules cancéreuses sont résistantes à l'apoptose. La nisine ciblerait ainsi les différentes voies de signalisations aboutissant à l'apoptose des cellules du cancer colorectal en favorisant l'apparition de protéines pro-apoptotiques au niveau de l'acide ribonucléique messenger^[113].

Enfin, le caractère non toxique des bactériocines renforce l'intérêt de leur utilisation potentielle comme traitement anticancéreux. La poursuite de l'étude des effets des bactériocines présente ainsi un intérêt non négligeable pour la recherche de nouveaux traitements qui peuvent compléter, voire se substituer aux traitements conventionnels.

F) Exemples de bactériocines ayant des effets anticancéreux

Plusieurs bactériocines ont été étudiées au cours des dernières années pour leurs effets sur des lignées cellulaires cancéreuses. Il s'agit notamment de bactériocines issues de bactéries lactiques (*Tableau 6*^[111]).

Tableau 6 : Bactériocines possédant une activité anticancéreuse^[111]

Bactériocine	Origine Bactériote	Type de cancer	Type de lignée cellulaire	Effet
Nisine	Lactococcus lactis	Cancer de la tête et du cou	Cellules HNSCC	Réduction du volume de la tumeur chez le modèle de souris d'environ 50 % en utilisant une dose de 200 mg/kg
		Cancer colorectal	Cellules de cancer colorectal LS180, SW780, HT29 et Colo-2	Prolifération cellulaire réduite de 55,100 (IC ₅₀ = 60 à 400 nM/mL), (SW48, HT29 et Colo-2) (IC ₅₀ = 250 à 600) (nM/mL)
		Cancer du sein et cancer du foie	Adénocarcinome du sein humain MCF-7, cellules de carcinoma HepG2	Prolifération cellulaire inhibée des cellules MCF-7 (IC ₅₀ = 105,46 μM) et des cellules HepG2 (IC ₅₀ = 212,25 μM)
Exérécine	Embelinque sp.	Cancer du foie	Cellule de carcinoma HepG2	Prolifération cellulaire inhibée des cellules HepG2 (IC ₅₀ = 15,643 μM)
Plautaricine	Lactobacillus plantarum	Cancer colorectal	Cellules cancéreuses du côlon E705	Effet inhibiteur de la prolifération cellulaire de près de 50 % à 10 μg/mL
Fidicinine	Pectinococcus acidilactis	Cancer colorectal et cancer du col de l'utérus	Adénocarcinome du côlon HT29	Effet de croissance des cellules HT29 (non dialysées : 55,0 ± 4,8 %, dialysées : 53,7 ± 7,0 %)
			cellules d'adénocarcinome cervical HeLa	Cellules HeLa (non dialysées : 52,3 ± 6,2 %, dialysées : 53,6 ± 4,0 %)
Exérécine	Streptococcus lactis	Cancer du sein et cancer du foie	Adénocarcinome du sein humain MCF-7, cellules de carcinoma HepG2	Prolifération cellulaire inhibée des cellules MCF-7 (IC ₅₀ = 276,39 μM) et des cellules HepG2 (IC ₅₀ = 209,32 μM)
Microcin	Streptococcus pneumoniae	Cancer colorectal	Lignées cellulaires d'adénocarcinome colorectal HT29 et SW620	Diminution de la viabilité des cellules cancéreuses Cellule HT29 (un traitement avec 60 μg/mL, réduit la croissance jusqu'à 50 %)
				Cellule SW620 (un traitement avec 60 μg/mL, réduit la
Autres	Autres	Cancer du prostate	Lignée cellulaire épithéliale adéno-carcinome humaine A549	α: DAPI
				Le taux de prolifération inférieur à 50 % de 40 μg/mL à 200 μg/mL après 72 h d'incubation
				Cytotoxicité à 10 μM
Lactobacillus delbrueckii	Lactobacillus delbrueckii	Cancer du col de l'utérus, cancer du sein, Rhinocarcinome, cancer du poumon	Cellules d'adénocarcinome cervical HeLa, adénocarcinome du sein humain MCF-7, lignée cellulaire de fibrosarcome humain HT1080, carcinoma pulmonaire non petit cellulaire H1299	MCF-7 = 60 % de cytotoxicité HT1080 et H1299 = 40 % de cytotoxicité HeLa = aucune cytotoxicité significative à 10 μM Toutes les lignées cellulaires > 50 % de cytotoxicité

❖ La nisine

Alors que la nisine est utilisée pour empêcher la croissance bactérienne dans les aliments, elle a récemment été étudiée pour la prévention de la croissance des cellules cancéreuses et pour l'induction de leur apoptose^[114]. Les effets apoptotique et antiprolifératif de la nisine ont notamment été montrés contre le carcinome squameux de la tête et du cou^[115]. Ces effets sont associés à un efflux du calcium cellulaire conduisant à l'apoptose, mais aussi à une activité cytotoxique sur la cellule cible et une perturbation des réactions intrinsèques de la cellule et des voies de signalisation^[115].

La nisine a également montré, lors de tests *in vivo*, une activité contre le cancer colorectal qui s'est manifestée par une diminution des niveaux de certains biomarqueurs tels que l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et la métalloprotéinase matricielle (MMP)^[116]. Une inhibition de l'expression des gènes de ces biomarqueurs a notamment été constatée dans différentes lignées cellulaires du cancer colorectal, comme les lignées LS180, SW48, HT29 et Caco2, aboutissant à une réduction du nombre des cellules cancéreuses^[116].

❖ L'entéroïcine LNS18

Les entéroïcines sont des bactériocines produites par les espèces d'*Enterococcus* et qui agissent notamment contre les espèces des genres *Listeria* et *Bacillus*^[117]. L'entéroïcine LNS18 est classifiée comme une bactériocine cyclique. Son effet anticancéreux a été démontré sur les cellules tumorales impliquées dans le cancer du foie, les cellules HepG2^[118]. Bien que le mécanisme d'action précis ne soit pas connu, l'ajout de l'entéroïcine aux lignées cellulaires HepG2 a entraîné une action cytotoxique sur plus de 75% des cellules cancéreuses, sans induire de destruction de cellules saines. Cette entéroïcine semble ainsi induire l'apoptose des cellules cancéreuses HepG2^[118].

❖ La plantaricine A

La plantaricine A est une bactériocine produite par les souches de *Lactobacillus plantarum*^[119]. Il s'agit d'une bactériocine de 26 acides aminés et de faible poids moléculaire possédant un spectre d'action incluant les bactéries à Gram positif et même certaines bactéries à Gram négatif^[119]. La plantaricine A agit, comme la majorité des bactériocines, au niveau de la membrane des cellules cibles par la formation de pores ou par des interactions avec certaines protéines glycosylées membranaires. Son effet anticancéreux a pu être démontré en 2019 sur des cellules E705 du cancer du côlon^[120]. Une

réduction significative de la population de cellules cancéreuses a été constatée. A l'inverse, aucune toxicité n'a été constatée sur les cellules épithéliales intestinales saines CCD 841, ce qui montrait une sélectivité de l'activité de la plantaricine A sur les lignées cancéreuses^[120]. Il a même été montré que cette bactériocine avait un effet anti-apoptotique et favorisait la prolifération des lignées saines CCD 841 par activation de la voie de signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique, une protéine transmembranaire des cellules saines qui contribue à la prolifération. Cette action est à l'inverse bloquée pour les cellules cancéreuses E705, ce qui les empêche de bénéficier d'une stimulation de la prolifération. Ainsi, à travers sa sélectivité des cellules cancéreuses, une bactériocine pourrait non seulement épargner les cellules saines, mais elle est même capable de stimuler leur prolifération^[120].

❖ La pédiocine PA-1

Comme la majorité des bactériocines présentées, la pédiocine PA-1 forme également des pores dans la membrane cible grâce à sa région C-terminale^[121]. Il s'agit d'une bactériocine de classe II découverte chez *Pediococcus acidilactici*, qui lui a donné son nom^[121]. Plusieurs pédiocines existent, mais la pédiocine PA-1 est la plus connue.

Des études ont permis de montrer l'effet cytotoxique de la pédiocine PA-1 sur les cellules de différentes lignées cancéreuses, comme celles des adénocarcinomes du côlon humain (HT29), du cancer du col de l'utérus (HeLa) et du carcinome du poumon humain (A-549)^{[121][122]}. Ces études ont également mis en lumière une action plus efficace à des concentrations plus faibles de la pédiocine produite naturellement par la bactérie productrice, que la pédiocine synthétisée en laboratoire^[122].

❖ La bovicine

La bovicine est une bactériocine de faible poids moléculaire de la famille des lantibiotiques produite par *Streptococcus bovis*. Elle induit la formation de pores au niveau de la membrane cible et entraîne un efflux du potassium cellulaire^[123]. Une action cytotoxique de la bovicine a été démontrée sur des cellules de la lignée du cancer du sein (MCF-7) et de la lignée du cancer du foie (HepG2), entraînant 80% de mortalité cellulaire^[124].

❖ Les microcines

Les microcines sont un groupe de bactériocines de classe I induisant la formation de pores dans la membrane cytoplasmique cible et une dépolarisation de celle-ci^[125]. Il s'agit de bactériocines produites en majorité par les espèces du genre *Enterococcus*. L'action cytotoxique des microcines a été mise en évidence sur des cellules du cancer colorectal (HT29 et SW620).

Ainsi, on peut constater que des bactériocines de différentes classes et sous-classes, issues d'espèces et genres bactériens différents, ont démontré un effet cytotoxique sur des lignées cellulaires impliquées dans différents types de cancer.

V) Etude expérimentale sur quelques bactériocines

Au cours de l'année 2021-2022, j'ai eu l'occasion de réaliser mon stage du Projet Professionnel au sein de l'équipe de Chimie Analytique des Molécules Bio-Actives et de Pharmacognosie (CambaP), qui fait partie du département des Sciences Analytique de L'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC). Mon sujet de stage concernait l'étude de l'effet anticancéreux des bactériocines. Il s'agissait de mettre en évidence le potentiel anticancéreux de différentes bactériocines, qui ont été purifiées au préalable au sein du laboratoire, et ceci en les testant sur des lignées cellulaires cancéreuses et sur des lignées saines. Il s'agissait également de quantifier cette activité, de comparer l'efficacité de différentes bactériocines des lignées de cellules cancéreuses différentes.

Cette expérience pratique m'a beaucoup appris, et m'a également motivée à choisir ce même sujet pour ma thèse. Ainsi, cette partie du mémoire sera consacrée à ce sujet de recherche et présentera le matériel et les méthodes utilisées et les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion.

1) Matériel et méthodes

- Bactériocines extraites et purifiées

Les bactériocines utilisées pour ces analyses sont issues de bactéries productrices stockées au laboratoire, et ont été extraites et purifiées en amont. Au total, cinq bactériocines ont pu être extraites, purifiées puis testées (Tableau 7).

Tableau 7 : Référence des bactériocines extraites utilisées

Bactérie productrice	Bactériocine	Référence dans le texte	Masse moléculaire (Da)
<i>Pediococcus acidilactici</i> BAA1	Pédiocine PA-1	Pédiocine PA-1a	4621,32 Da
<i>Enterococcus faecium</i> E16	Pédiocine PA-1	Pédiocine PA-1b	4621,32 Da
<i>Lactobacillus paracasei</i> GRU3	Non identifiée	Bactériocine G	5462,97 Da
<i>Lactobacillus plantarum</i> MUP1	Plantaricine 423	Plantaricine 423	3,851 Da
<i>Enterococcus faecalis</i> OSS2	Non identifiée	Bactériocine O	Inconnue

Quatre bactériocines, dont la pédiocine PA-1 et la plantaricine 423, produites par cinq souches bactériennes ont été testées pour leur potentiel anticancéreux sur différentes lignées de cellules cancéreuses. Dans ce rapport, les bactériocines seront nommées comme indiqué au Tableau 7.

- Lignées de cellules cancéreuses

Pour la réalisation de ces tests, deux lignées cellulaires cancéreuses seront utilisées : la lignée cellulaire SW620 correspondant au cancer colorectal et la lignée de cellules ASPC-1 qui correspond au cancer du pancréas.

Les cellules de la lignée colorectale et de la lignée du cancer du pancréas ont été mises en culture dans du DMEM (pour Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium) glucosé contenant de la 4 mM de L-glutamine et 110 mg/L de sodium pyruvate dans un flacon de 500 ml. Ce milieu contient également 10% de sérum et 1% de pénicilline et de streptomycine.

- Test de viabilité cellulaire au bleu trypan

Un test de viabilité cellulaire au bleu trypan sur les cellules cancéreuses a été réalisé. Le bleu trypan est un indicateur coloré qui traverse les membranes plasmiques endommagées des cellules non viables et de les colorer en bleu. Ceci permet de les visualiser au microscope optique de donc de les distinguer des cellules viables.

- Préparation des cellules cancéreuses

Des étapes de préparation des cellules de la lignée du cancer colorectal SW620 et les cellules pancréatiques APSC-1 sont effectuées avant la réalisation des tests en présence de bactériocines. Cela consiste d'abord en un lavage dans un tampon PBS (phosphate-buffered saline) préchauffé à 37°C afin de débarrasser les cellules du sérum qui risque de bloquer l'action de la trypsine. On ajoute ensuite environ 1 mL d'une solution de trypsine préchauffé à 37°C et on laisse agir pendant 5 minutes afin de détacher les cellules cancéreuses adhérentes de la paroi du flacon. En effet, la trypsine permet de détacher les cellules adhérentes en clivant les protéines membranaires d'adhésions. La trypsine est ensuite inactivée en ajoutant 5 mL de milieu de culture original contenant du sérum. Les cellules cancéreuses sont ensuite recueillies après une centrifugation à 300 rpm pendant 5 minutes puis reprises dans 1 à 2 mL de milieu de culture. La concentration des cellules en suspension est ensuite déterminée par cytométrie en flux après avoir repris 5 µL de la suspension cellulaire dans 195 µL de milieu. Les volumes de suspensions cellulaires à prélever pour préparer les gammes de concentrations pour le test anticancéreux peuvent ainsi être déterminés. Ces gammes sont préparées dans des plaques de 96 puits qui sont incubées à 37°C pendant 24h. Les puits sont ensuite vidés de leurs contenus, les cellules SW620 du côlon et les cellules pancréatiques ASPC-1 étant des cellules adhérentes, elles restent collées à la paroi des puits.

- Test de cytotoxicité

Des gammes de concentrations des bactériocines à tester sont déterminées et les volumes de solutions à prélever sont calculés. Selon le volume final du puits, qui peut aller de 200 à 300 µL, le volume de solution de bactériocine utilisé est complété par un volume de milieu original de culture pour atteindre ce volume final. La plaque est ensuite incubée à 37°C pour une durée allant jusqu'à 72h. Il est important de préciser que les quantités de bactériocines disponibles ne sont pas toujours suffisantes.

De plus, les plaques sont préparées avec également des contrôles négatifs ; c'est-à-dire des puits ne contenant pas de bactériocines; et des contrôles positifs contenant du celastrol permettant d'induire

l'apoptose cellulaire. Lors des manipulations, le celastrol est ajouté dans les puits à un volume de 40 μL avec du milieu cellulaire (concentration finale de 10 μM).

- Détection de l'apoptose des cellules par cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une technique qui permet de mesurer la taille d'une cellule, mais aussi son état physiologique et notamment l'apoptose grâce à des composés fluorescents. En effet, les cellules en suspension passent à travers des faisceaux laser et des détecteurs captent les signaux émis par chaque cellule pour renseigner sa taille, sa forme ou encore sa granularité.

Pour réaliser la cytométrie en flux, les cellules SW620 et ASPC-1 doivent être détachées afin de pénétrer dans le capillaire du cytomètre, ce qui nécessite un traitement préalable des cellules à la trypsine. Pour cela, on commence par vider les puits du milieu de culture tout en le conservant. On lave ensuite les puits par 40 μL de tampon PBS. On ajoute ensuite 25 μL d'une solution de trypsine à une concentration de 50 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ par puits, et on incube la plaque pendant au moins 5 minutes. Après l'incubation, on rajoute le milieu de culture qui avait été conservé dans les puits correspondant et on mélange par aspiration à l'aide d'une micropipette.

On ajoute ensuite dans chaque puits 3 μL d'une solution d'annexine 5 et d'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) à une concentration de 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ainsi que 1,2 μL d'une solution d'iodure de propidium à une concentration de 1 mg/mL à l'abri de la lumière. On incube ensuite la plaque pendant 10 minutes à l'obscurité et à température ambiante. Une fois les 10 minutes écoulées, la plaque est lue par cytométrie en flux (*Guava® easyCyte 18HT*).

Pour déterminer l'état physiologique des cellules (apoptose et nécrose) par cytométrie en flux, on utilise de l'annexine 5 et de l'iodure de propidium. L'apoptose sera marquée par l'annexine 5 en association à de l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), un agent fluorescent possédant des pics d'excitation et d'émission à 495 nm et 521 nm respectivement, et qui produit ce que l'on appellera la fluorescence verte. La nécrose cellulaire est marquée par l'iodure de propidium, un agent intercalant de l'ADN ayant des maxima d'excitation et d'émission de 535 nm et 615 nm respectivement, et qui produit « la fluorescence rouge ».

Lors de la lecture de puits de microplaques dans un cytomètre en flux (Figure 19), l'intensité de la couleur «bleue» obtenue représente l'importance de la réaction à l'annexine-5, et donc des cellules en apoptose. L'intensité de la couleur est proportionnelle au résultat d'apoptose.



Figure 19 : Exemple de lecture des résultats

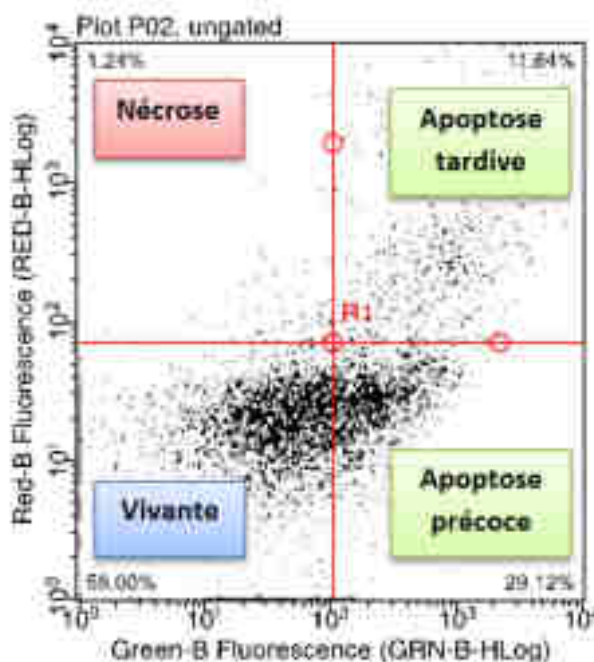


Figure 20: Exemple de cytogramme

Légende: Un cytogramme (Figure 20) est défini par la fluorescence verte (Green-B Fluorescence) en abscisse et par la fluorescence rouge (Red-B Fluorescence) en ordonnée. Le pourcentage des cellules est mesuré et affiché dans les coins du cytogramme. L'apoptose est mesurée par l'utilisation de la fluorescence lors du passage des cellules marquées par l'annexine-5 et l'iodure de propidium dans le capillaire. Les signaux ensuite détectés permettent de définir l'état des cellules, et de l'apoptose. Ainsi, la partie gauche et basse du graphique renseigne les cellules vivantes. La partie gauche et haute renseigne la nécrose des cellules, détectée grâce à la fluorescence rouge. La partie droite et basse du schéma représente l'apoptose précoce avec la fluorescence verte. Enfin, l'apoptose tardive est détectée par la fluorescence verte et rouge, et représenté en haut à droite.

En suivant cette méthode, l'effet anticancéreux de différentes concentrations de bactériocines sur les deux lignées cellulaires étudiées a pu être déterminé.

2) Effets des cinq bactériocines extraites au laboratoire sur la lignée ASPC-1

- Premier test qualitatif

Un test qualitatif a été réalisé sur des cellules cancéreuses pancréatiques ASPC-1, afin de déterminer si les bactériocines ont un effet sur cette lignée cancéreuse. Pour ce faire, les cellules ASPC-1 sont traitées dans un premier temps avec 150 μ L de solutions de bactériocines.

Les effets sur les lignées ASPC-1 semblent être très importants comparativement au contrôle (voir Figure 21) :

- 93% de mortalité avec la pédiocine PA-1A ;
- 97% de mortalité avec la pédiocine PA-1B ;
- 97% de mortalité avec la bactériocine G ;
- 93% de mortalité avec la plantaricine 423 ;
- 93% de mortalité avec la bactériocine O.

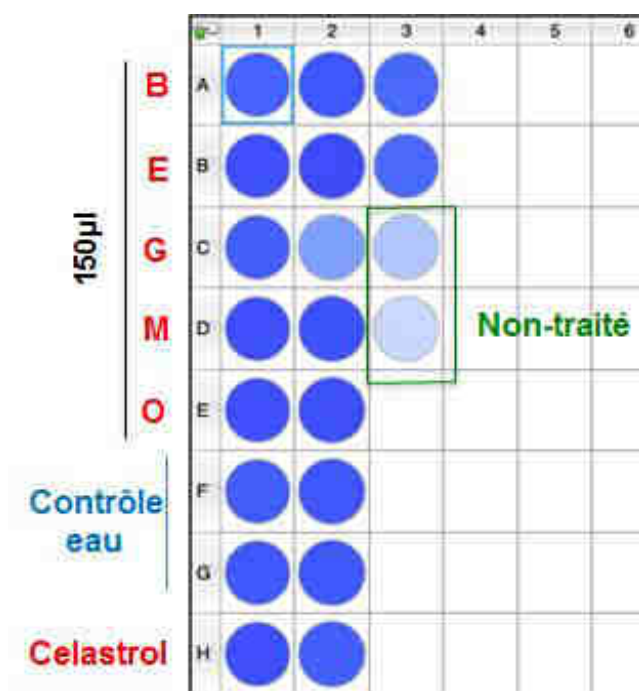


Figure 21 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules ASPC-1 à un volume de 150 μ L.

Ainsi, on peut observer que les bactériocines ont également un effet sur les cellules de la lignée ASPC-1, sans pouvoir distinguer s'il s'agit de nécrose ou d'apoptose.

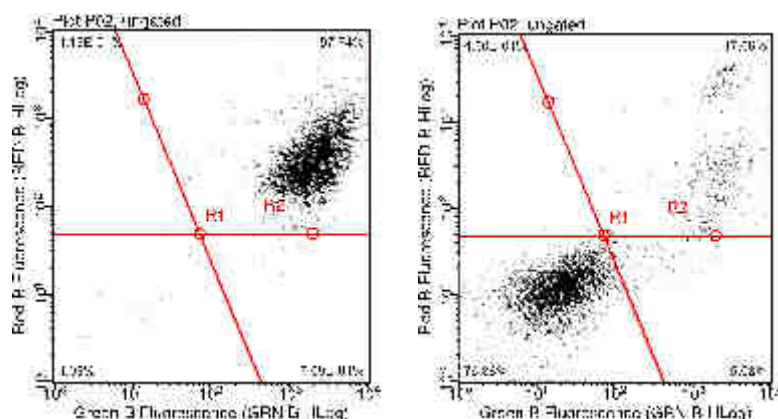


Figure 22 : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1b à un volume de 150 µL à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée ASPC-1

Le cytogramme des cellules cancéreuses de la lignée ASPC-1 qui ont été traitées avec 150 µL de solution de pédiocine PA-1b montre que 98% des cellules ont été détectées par la fluorescence verte et rouge, et sont donc en apoptose tardive. En comparaison, le cytogramme des cellules cancéreuses non traitées par la pédiocine PA-1b montre environ 78% de cellules vivantes, et moins de 7% en apoptose tardive. Cela suggère que la pédiocine PA-1b induit une apoptose responsable de la mort des cellules cancéreuses ASPC-1.

- **Deuxième test qualitatif**

Etant donné les effets importants obtenus sur les cellules pancréatiques ASPC-1 lors du premier test, les volumes de solutions de bactériocines ont été réduits à 50 µL et 100 µL lors de ce deuxième test.

A nouveau, la mortalité cellulaire observée est très importante (voir [Figure 23](#)). Les taux de mortalité obtenus comparativement au contrôle négatif sont les suivants :

- 91% et 93% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de pédiocine PA-1a, respectivement ;
- 87% et 93% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de pédiocine PA-1B, respectivement ;
- 83% et 88% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de bactériocine G, respectivement ;
- 79% et 85% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de plantaricine 423, respectivement ;

- 88% et 96% de mortalité pour 50 μ L et 100 μ L de solution de bactériocine O, respectivement.

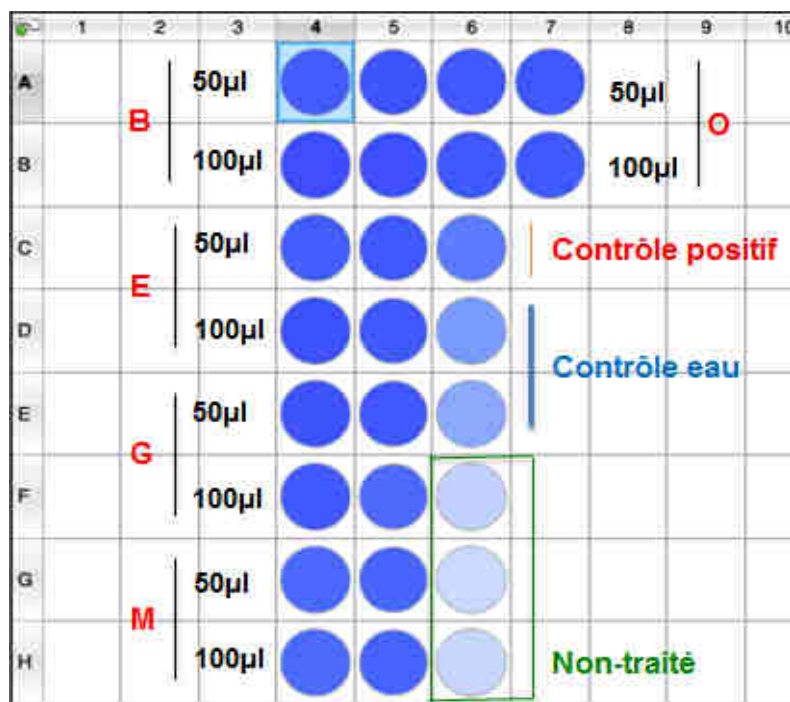


Figure 23 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules ASPC-1 à des volumes de 50 μ L et 100 μ L

Les effets observés sont très importants sur les cellules ASPC-1, et sont même supérieurs à ceux du contrôle positif qui montre une apoptose à 68%. Cependant, on observe également une mort cellulaire à 51% pour les puits contenant exclusivement de l'eau. De ce fait, il est important de se demander si les puits contenant de l'eau n'ont pas été contaminés ou bien si les cellules ASPC-1 ne sont pas dans de mauvaises conditions de culture. En effet, les cellules ASPC-1 sont des cellules cancéreuses très sensibles, et le volume de milieu ajouté dans certains puits étant faible (150 μ L par exemple), peut potentiellement être la source de cette mort cellulaire dans les puits contenant de l'eau. Afin d'écartier l'hypothèse d'une contamination de l'eau, la manipulation est réalisée une seconde fois.

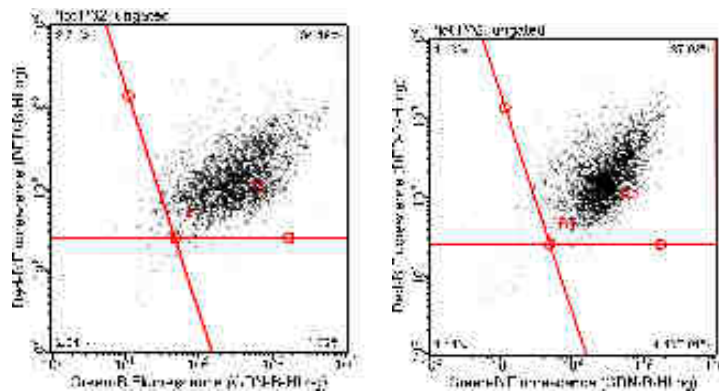


Figure 24: Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume de 50 µL à gauche et un cytogramme des cellules par la pédiocine PA-1a à un volume de 100 µL sur la lignée ASPC-1

Le cytogramme des cellules cancéreuses de la lignée ASPC-1 traitées avec 50 µL de solution de pédiocine PA-1a montre que 96% des cellules ont été détectées par la fluorescence verte et rouge, et sont donc en apoptose tardive. De même, le cytogramme des cellules cancéreuses traitées par la pédiocine PA-1a à 100 µL montre environ 97% d'apoptose tardive. Cela suggère que la pédiocine PA-1a induit une apoptose responsable de la mort des cellules cancéreuses ASPC-1.

- Troisième test qualitatif

Le test avec des volumes de solutions de bactériocines 50 µL et 100 µL a été réalisé une seconde fois. L'objectif étant de déterminer l'origine du résultat incohérent du 2^{ème} test, à savoir si les puits contenant de l'eau et celui du contrôle positif avec 150 µL ont été contaminés, ou si le volume du milieu de culture était trop faible pour les cellules ASPC-1. On prend en compte un volume total dans les puits de 250 µL.

A nouveau, la mortalité cellulaire observée est très importante (voir *Figure 25*). Les taux de mortalité obtenus comparativement au contrôle négatif sont les suivants :

- 89% et 93% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de pédiocine PA-1a, respectivement ;
- 91% et 97% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de pédiocine PA-1b, respectivement ;
- 87% et 93% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de bactériocine G, respectivement ;
- 79% et 85% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de plantaricine 423, respectivement ;
- 83% et 93% de mortalité pour 50 µL et 100 µL de solution de bactériocine O, respectivement.

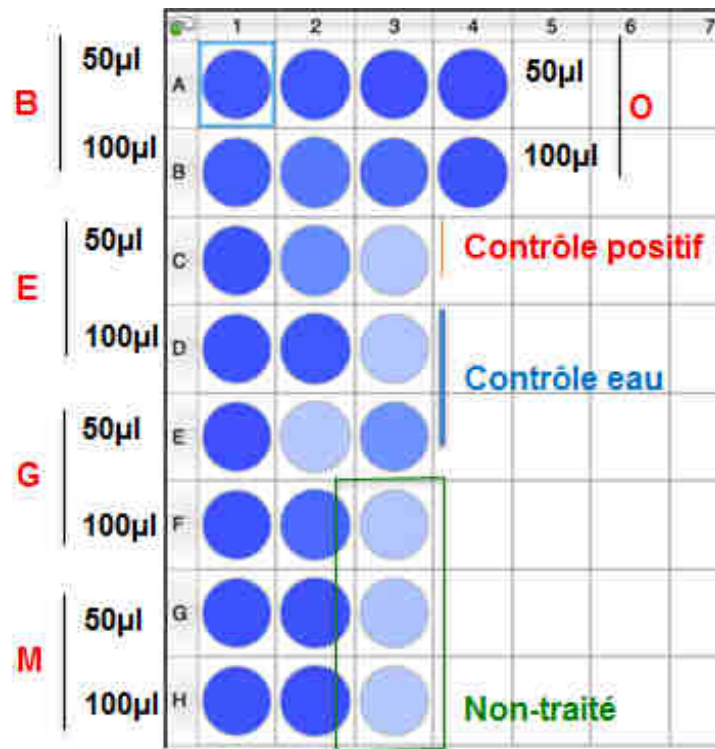


Figure 25 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules ASPC-1 à un volume de 50 µL et de 100 µL

On observe ainsi des effets très positifs des bactériocines sur les cellules cancéreuses ASPC-1 par rapport au contrôle négatif. L'effet reste très élevé, même avec un volume de solution de 50 µL. De plus, dans les puits contenant de l'eau, on observe 12% de mortalité cellulaire, ce qui permet de conclure que les puits n'ont donc pas été contaminés lors de cette manipulation puisqu'il s'agit d'un pourcentage faible par rapport à la manipulation précédente qui mettait en lumière une possible contamination lors de la manipulation.

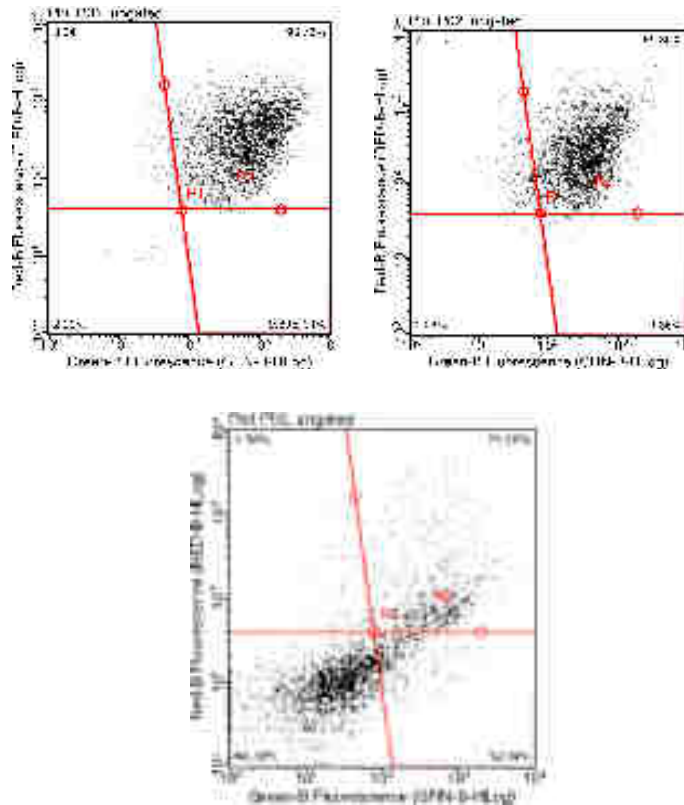


Figure 26.: Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume de 50 µL à gauche, un cytogramme des cellules par la bactériocine B à un volume de 100 µL et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée ASPC-1

Le cytogramme des cellules cancéreuses de la lignée ASPC-1 traitées avec 50 µL de solution de pédiocine PA-1a montre que 98% des cellules ont été détectées par la fluorescence verte et rouge, et sont donc en apoptose tardive. De même, le cytogramme des cellules cancéreuses traitées par la pédiocine PA-1a à 100 µL montre environ 97% de mort cellulaire. Cela suggère que la pédiocine PA-1a induit une apoptose responsable de la mort des cellules cancéreuses ASPC-1.

3) Effets des cinq bactériocines extraites au laboratoire sur la lignée SW620

- **Premier test qualitatif**

Les bactériocines utilisées se présentaient sous forme séchée à des concentrations ne pouvant pas être déterminées par pesée, elles ont été dissoutes dans l'eau. Afin de réaliser un premier test qualitatif des cinq bactériocines présentées dans le Tableau 7 (page 43) pour évaluer leurs activités, il est alors

décidé d'utiliser un volume de 100 μ L ou de 200 μ L de solution de bactériocine par puits sur la lignée SW620 du côlon.

Les résultats obtenus montrent des effets très importants de toutes les bactériocines par rapport aux puits contrôle (voir *Figure 27*). Pour les deux volumes de solutions de bactériocines utilisés, les effets observés sur les cellules de la lignée SW620 sont les suivants:

- Pédiocine PA-1a, 78% de mort cellulaire ;
- Pédiocine PA-1b, 87% de mort cellulaire ;
- Bactériocine G, 96% de mort cellulaire ;
- Plantaricine 423, 97% de mort cellulaire ;Bactériocine O, 92% de mort cellulaire.

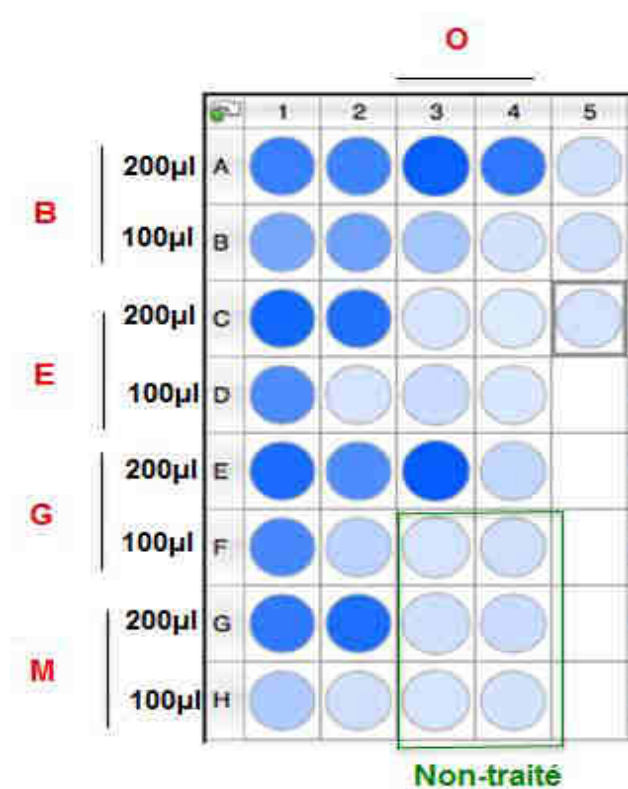


Figure 27 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à des volumes de 100 et 200 μ L de solutions de bactériocines.

Les effets observés sur les cellules cancéreuses SW620 sont ainsi très importants, puisque ceux-ci sont comparables à ceux obtenus avec le celastrol, un composé qui déclenche l'apoptose utilisé comme contrôle positif. La mort cellulaire observée pouvait toutefois être due soit à de l'apoptose ou de la nécrose.

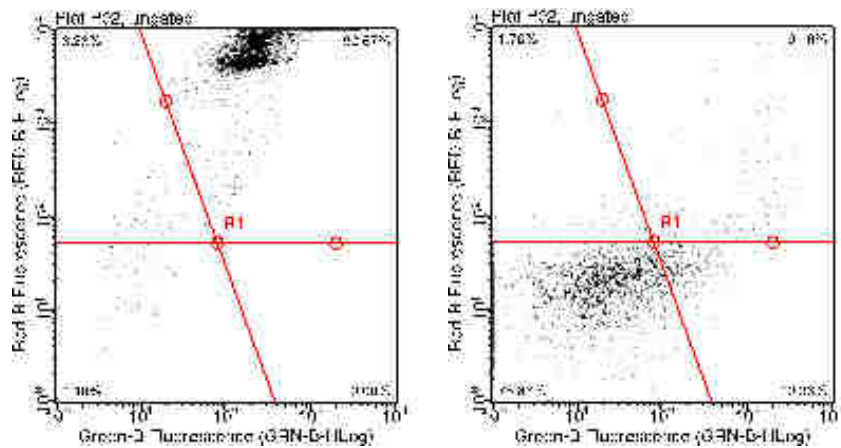


Figure 28 : Cytogramme des cellules traitées par la bactériocine O à un volume de 200 μ L à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée SW620

Le cytogramme des cellules cancéreuses de la lignée SW620 traitées avec 200 μ L de solution de la bactériocine O montre que 92% des cellules ont été détectées par la fluorescence verte et rouge, et sont donc en apoptose tardive. En comparaison, le cytogramme des cellules cancéreuses non traitées par la bactériocine O montre environ 88% de cellules vivantes, et moins de 1% en apoptose tardive. Cela suggère que la bactériocine O induit une apoptose responsable de la mort des cellules cancéreuses SW620, cependant cette hypothèse doit être confirmée en réalisant un test à la caspase-3, qui permet de quantifier l'apoptose en mesurant la caspase-3 qui est un marqueur de l'activation apoptotique.

- Deuxième test qualitatif

Les effets anticancéreux obtenus lors de l'essai 1 étant très importants, cette fois-ci le volume ajouté de bactériocines était de 150 μ L par puits, afin de répéter l'analyse à un volume fixe.

A nouveau, les effets obtenus sont très importants par rapport au contrôle négatif (voir [Figure 29](#)). On observe ainsi :

- 92% de mortalité avec la pédiocine PA-1a ;
- 93% de mortalité avec la pédiocine PA-1B ;
- 84% de mortalité avec la bactériocine G ;
- 72% de mortalité avec la plantaricine ;
- 85% de mortalité avec la bactériocine O.

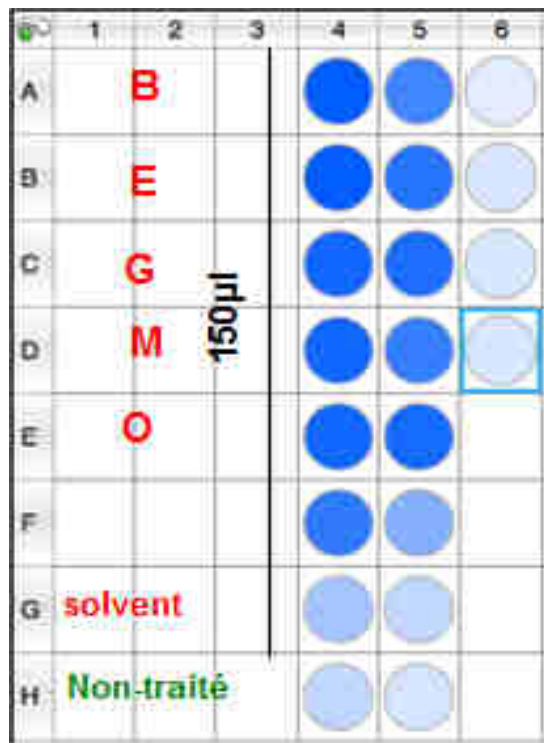


Figure 29 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à un volume de 150 μ L

Ainsi, on peut voir que ces bactériocines ont un effet très important sur les cellules SW620 et semblent induire la mort cellulaire.

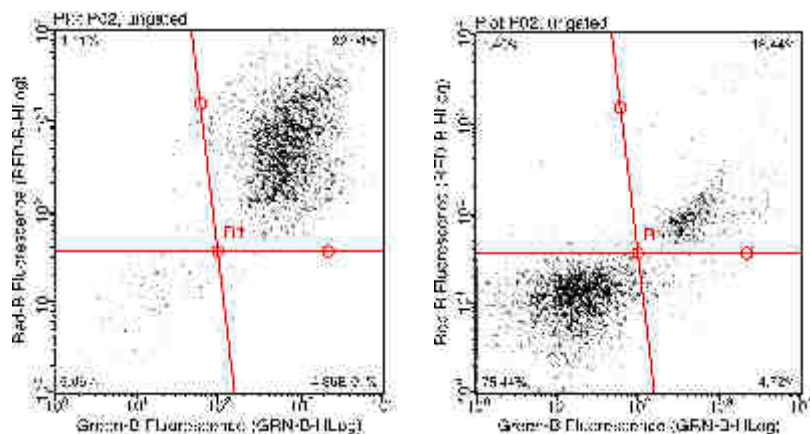


Figure 30 : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume solution de 150 μ L à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée SW620

En observant le cytogramme obtenus des cellules cancéreuses de la lignée SW620 qui ont été traitées avec 150 μ L par la pédiocine PA-1a, celui-ci nous renseigne que 98% des cellules ont été détectées par

la fluorescence vert et rouge, et donc en apoptose tardive. En comparaison, le cytogramme des cellules cancéreuses non traitées par la pédiocine PA-1a montre environ 75% de cellules vivantes, et de 18% en apoptose tardive. Cela suggère que la pédiocine PA-1a induit une apoptose responsable de la mort cellulaire des cellules cancéreuses SW620.

- **Troisième test qualitatif**

La mortalité des cellules du cancer du côlon de la lignée SW620 lors des deux précédents essais étant très importante, un troisième essai a été réalisé avec des quantités plus faibles de bactériocines, en utilisant des volumes de 50 μ L et 100 μ L de solutions de bactériocines.

A nouveau, les effets observés sont très importants par rapport au contrôle négatif (voir [Figure 31](#)). On observe ainsi :

- 97% de mortalité pour 50 μ L et 100 μ L de solution de pédiocine PA-1a ;
- 98% de mortalité pour 50 μ L et 100 μ L de solution de pédiocine PA-1B ;
- 97% et 98% de mortalité pour 50 μ L et 100 μ L de solution de bactériocine G, respectivement ;
- 98% et 96% de mortalité pour 50 μ L et 100 μ L de solution de plantaricine 423, respectivement ;
- 96% et 98% de mortalité pour 50 μ L et 100 μ L de solution de bactériocine O, respectivement.

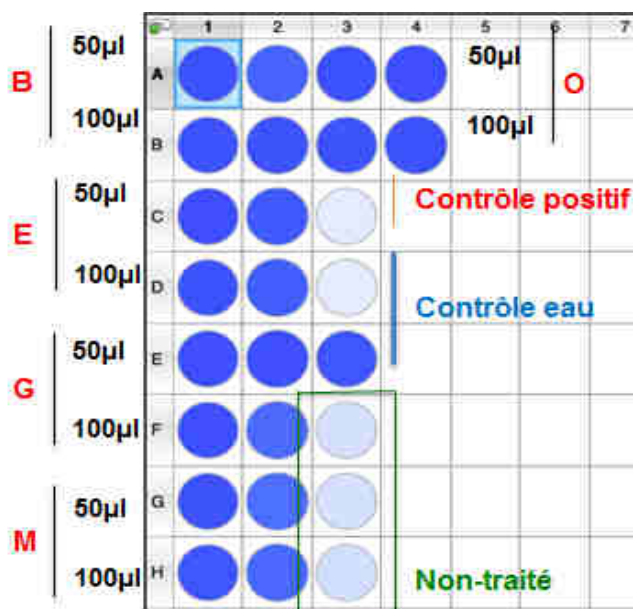


Figure 31 : Plaque du test de cytotoxicité de la pédiocine PA-1 (a et b), de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à un volume de 50 μ L et 100 μ L

On observe très peu de différences d'effets entre les volumes de 50 μL et 100 μL . Ceci est sans doute dû au fait que les quantités utilisées restent toujours élevées. Les bactériocines induisent donc bien la mort des cellules de la lignée SW620.

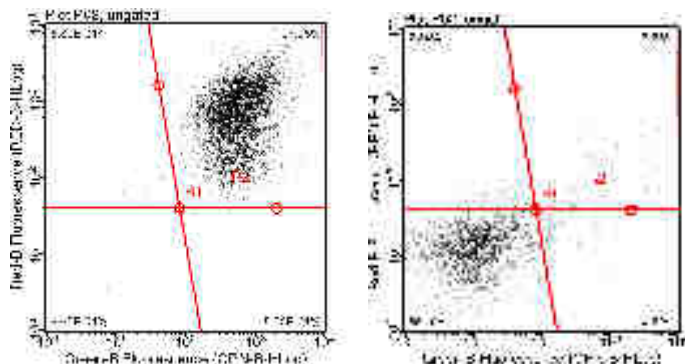


Figure 32 : Cytogramme des cellules traitées par la pédiocine PA-1a à un volume de 50 μL à gauche et un cytogramme des cellules non traitées sur la lignée SW620

Le cytogramme des cellules cancéreuses de la lignée SW620 traitées avec 50 μL de solution de pédiocine PA-1a, montre que 99% des cellules ont été détectées par la fluorescence verte et rouge, et sont donc en apoptose tardive. En comparaison, le cytogramme des cellules cancéreuses non traitées par la pédiocine PA-1a montre environ 79% de cellules vivantes, et moins de 7% en apoptose tardive. Cela suggère que la pédiocine PA-1a induit une apoptose responsable de la mort des cellules cancéreuses SW620.

4) Détermination du volume minimal de solution de bactériocine induisant un effet sur les cellules cancéreuses

- Test de la pédiocine PA-1a et de la bactériocine G sur la lignée SW620

On réalise un test pour déterminer le volume de bactériocine minimal ayant une activité sur les cellules cancéreuses du côlon. Pour ce faire, les cellules SW620 sont traitées avec deux bactériocines aux volumes de solutions suivants : 5 μL , 10 μL , 20 μL et 40 μL , avec un volume total par puits de 250 μL .

Les deux bactériocines utilisées sont la pédiocine PA-1a et la bactériocine G. Dans un second temps, d'autres bactériocines extraites ont pu être testées.

Les effets observés sont très importants par rapport au contrôle négatif qui est à 18% d'apoptose (voir *Figure 33*). Les taux de mortalité obtenus comparativement au contrôle négatif sont les suivants :

Pour pédiocine PA-1a:

- Pour 5 μL = 17% (Puit A1) et 14% (Puit A2) de mortalité
- Pour 10 μL = 31% (Puit B1) et 22%(Puit B2) de mortalité
- Pour 20 μL = 53% (Puit C1) et 49%(Puit C2) de mortalité
- Pour 40 μL = 89% (Puit D1) et 89% (Puit D2) de mortalité

Pour la bactériocine G :

- Pour 5 μL = 52% (Puit E1) et 31% (Puit E2) de mortalité
- Pour 10 μL = 68% (Puit F1) et 49% (Puit F2) de mortalité
- Pour 20 μL = 84% (Puit G1) et 78% (Puit G2) de mortalité
- Pour 40 μL = 44% (Puit H1) et 40% (Puit H2) de mortalité

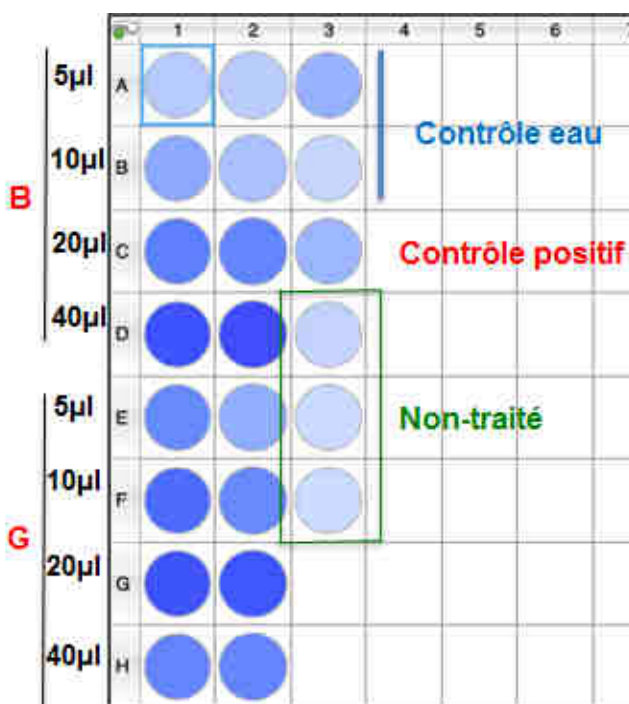


Figure 33 : Plaque du test de la bactériocine G et de la pédiocine PA-1a sur des cellules SW620 à des volumes de 5 μL , 10 μL , 20 μL et 40 μL

Ces résultats montrent une efficacité sur les cellules SW620 à des volumes faibles de solutions de bactériocines pour les deux peptides. En effet, une activité suffisamment importante est observée dès 10 µL de solution de pédiocine PA-1a et 5 µL de solution de bactériocine G.

Il est cependant difficile de conclure si cette différence d'efficacité est due à une différence structurale entre les deux bactériocines étant donné que la structure de la bactériocine G n'est pas connue, ou bien si cela est dû à une différence de concentrations entre les solutions utilisées.

- **Test des autres bactériocines sur la lignée SW620**

On répète la manipulation sur les cellules SW620 réalisée précédemment, mais cette fois-ci en utilisant quatre bactériocines : la pédiocine PA-1a ; la bactériocine G ; la bactériocine O et la plantaricine 423. Pour ce faire, on va traiter les cellules SW620 avec les quatre bactériocines à des volumes de solutions de 5 µL, 10 µL, 20 µL et 40 µL. La bactériocine E ou pédiocine PA-1 n'a pas pu être utilisée, car le volume restant des précédents tests n'était pas suffisant pour ce test.

Les effets observés sont très importants par rapport au contrôle négatif qui est à 4% d'apoptose (voir *Figure 34*). Les pourcentages d'apoptose pour chaque bactériocine sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Résultat du test sur la lignée SW620

		<i>Volume de bactériocines ajouté</i>			
		5 µL	10 µL	20 µL	40 µL
<i>Bactériocine</i>	Pédiocine PA-1a	6%	24%	50%	99%
	Bactériocine G	29%	57%	93%	98%
	Plantaricine 423	5%	15%	46%	97%
	Bactériocine O	33%	49%	93%	96%
<i>Contrôle</i>	Contrôle négatif	4%			

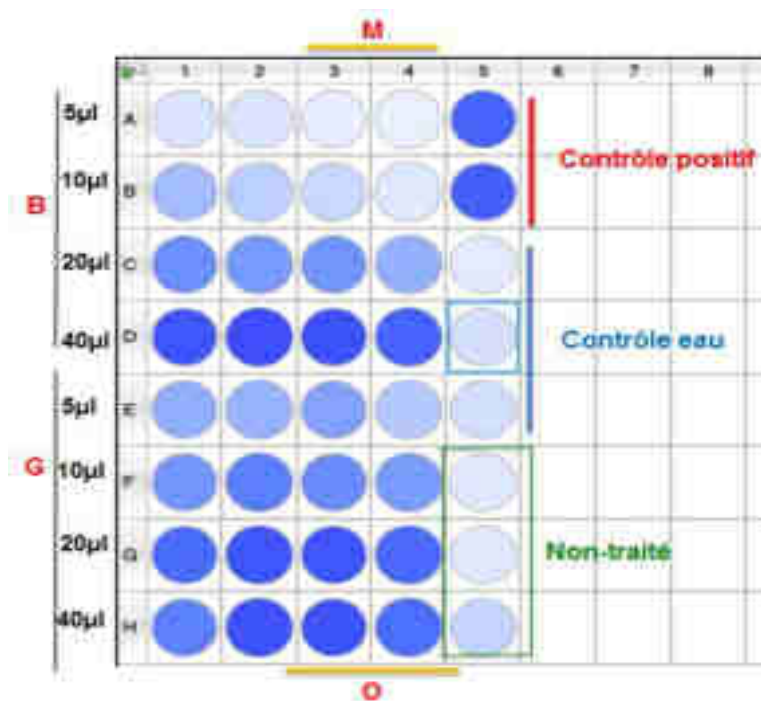


Figure 34 : Plaque du test de la pédiocine PA-1a, de la bactériocine G, de la plantaricine 423 et de la bactériocine O sur des cellules SW620 à des volumes de 5 µL, 10 µL, 20 µL et 40 µL

On constate des effets sur les cellules cancéreuses SW620 à de faibles volumes de solutions de bactériocines. Ainsi, on observe que les bactériocines G et O ont des effets importants par rapport au contrôle négatif à 5 µL et que la moitié des cellules cancéreuses contenues dans les puits sont mortes à un volume de 10 µL. De la même manière, à un volume de 40 µL, plus de 96% des cellules cancéreuses sont détruites par toutes les bactériocines utilisées.

Il est difficile de déterminer si les différences d'effets observées entre les bactériocines sont dues aux différences structurales et donc d'activité entre les bactériocines, ou simplement à des différences de concentrations des solutions de bactériocines utilisées. Il est donc important de réaliser à l'avenir des tests avec des solutions de bactériocines à des concentrations connues.

Il est également important de réaliser des tests de toxicité sur des cellules saines, afin de déterminer si les bactériocines sont toxiques pour celles-ci en comparaison avec leurs effets sur les cellules cancéreuses. Ainsi, cela permettrait de mettre en lumière la sélectivité des bactériocines pour les cellules cancéreuses, et donc leur intérêt thérapeutique potentiel.

VII) Conclusion

Les bactériocines ont un effet intéressant sur les cellules cancéreuses et un véritable potentiel pour cibler et éliminer les cellules cancéreuses. La diversité structurale des bactériocines et leur spécificité d'action laissent présager de nombreuses possibilités d'applications pour cibler différents types de cellules cancéreuses.

En combinant cette diversité, aux actions de ces bactériocines sur différentes lignées cellulaires cancéreuses avec des effets importants et à petites doses, on peut raisonnablement espérer découvrir des bactériocines capables de cibler une lignée cancéreuse sans induire de toxicité pour les cellules saines. De même, en ciblant la membrane des cellules cancéreuses, intrinsèquement différente des cellules saines, l'activité des bactériocines serait dirigée contre les cellules cancéreuses, ce qui renforce leur intérêt en tant que traitement anticancéreux potentiel. Cela permettrait en effet de limiter les effets secondaires et d'augmenter l'efficacité d'action de ces bactériocines sur leurs cibles.

Il reste cependant des limites très importantes quant à l'utilisation des bactériocines comme traitement anticancéreux, puisque l'administration directe des bactériocines par voie orale est actuellement impossible car elles sont détruites par les enzymes gastriques. De plus, il est difficile de produire des bactériocines à grande échelle en raison des faibles quantités généralement produites par les bactéries. Ce dernier point n'étant pas vraiment un facteur limitant dans le cas d'une bactériocine présentant un réel intérêt thérapeutique, puisque d'autres moyens de produire des peptides existent.

L'étude des bactériocines de manière générale, notamment de leurs effets anticancéreux et de leurs voies d'administration par des études de galénique et de pharmacologie est certainement un champ de recherche prometteur.

Bibliographie

- [1] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- [2] IARC Global Cancer Observatory. (2020, December 15). *LATEST GLOBAL CANCER DATA: CANCER BURDEN RISES TO 19.3 MILLION NEW CASES AND 10.0 MILLION CANCER DEATHS IN 2020 – IARC*. International Agency for Research on Cancer - WHO. <https://www.iarc.who.int/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>
- [3] Galmiche, A ; Boquet, P, Toxines bactériennes : facteurs de virulence et outils de biologie cellulaire., *Med Sci* (Paris), 2001, Vol. 17, N° 6-7; p.691-700
- [4] Ankaiah, D., Palanichamy, E., Antonyraj, C. B., Ayyanna, R., Perumal, V., Ahamed, S. I. B., & Arul, V. (2018). Cloning, overexpression, purification of bacteriocin enterocin-B and structural analysis, interaction determination of enterocin-A, B against pathogenic bacteria and human cancer cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116(6), 502–512. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.002>
- [5] A. Gratia and S. Dath. "Propriétés bactériolytiques de certaines moisissures." *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de ses Filiales*, 91 (1925): 1442-1443.
- [6] Klaenhammer, T. R. (1988). Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie*, 70(3), 337–349. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(88\)90206-4](https://doi.org/10.1016/0300-9084(88)90206-4)
- [7] Carine Dortu & Philippe Thonart, «Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires», *BASE* [En ligne], volume 13 (2009), numéro 1, 143-154 URL : <https://popups.uliege.be/1780-4507/index.php?id=3626>.
- [8] Wang, G., Li, X. & Wang, Z., (2016) APD3 : the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Research* 44, D1087-D1093
- [9] Yan, H., Lu, Y., & Li, X. (2021). *Action mode of bacteriocin BM1829 against Escherichia coli and Staphylococcus aureus* [Review of *Action mode of bacteriocin BM1829 against Escherichia coli and Staphylococcus aureus*]. *Volume 39*. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100794>
- [10] J. Rocourt, *Bactériophages et bactériocines du genre Listeria*, *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*, Volume 261, Issue 1, 1986, Pages 12-28, ISSN 0176-6724, [https://doi.org/10.1016/S0176-6724\(86\)80059-1](https://doi.org/10.1016/S0176-6724(86)80059-1)
- [11] Ennahar S, Sashihara T, Sonomoto K, Ishizaki A. Class IIa bacteriocins: biosynthesis, structure and activity. *FEMS Microbiol Rev.* 2000 Jan;24(1):85-106. doi: 10.1111/j.1574-6976.2000.tb00534.x. PMID: 10640600.
- [12] Chen H , Hoover DG. 2003. Bacteriocins and their food applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2(3): 82-100. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-4337.2003.tb00016.x>
- [13] M.C, et T.R Klaenhammer . «Characterization and purification of helveticin J and evidence for a chromosomally determined bacteriocin by *Lactobacillus helveticus* 481 .» *J Bacteriol* 167 (1986): 439-446.

- [14] T, H Holo, L.S Havarstein, M Hugas, M Garriga, et I.F Nes . «Biochemical and genetic characterization of enterocin A from *Enterococcus faecium*, a new antilisterial bacteriocin in the pediocin family of bacteriocins.» *Appl Environ Microb* 62 (1996): 1676-1682.
- [15] G.L, and S.L Gorbach. *Intestinal flora and gastro-intestinal function*. Edited by L.R Johnson. New York: Raven Press, 1987
- [16] Dahmani O., Demdoum S., Djaidja S. *Etude bibliographique des bactériocines*. Th DBiochimie, M'Sila (2011)
- [17] Jonathan Pettitt, Lucas Philippe, Debjani Sarkar et Christopher Johnston, « Operons Are a Conserved Feature of Nematode Genomes », *Genetics*, vol. 197, no 4, 1er août 2014, p. 1201–1211 (ISSN 0016-6731 et 1943-2631, PMID 24931407, DOI 10.1534/genetics.114.162875
- [18] Franz CM, van Belkum MJ, Worobo RW, Vederas JC, Stiles ME. 2000. Characterization of the genetic locus responsible for production and immunity of carnobacteriocin A: the immunity gene confers crossprotection to enterocin B. *Microbiology*, 146(3): 621-631. doi: <http://dx.doi.org/10.1099/00221287-146-3-62> 1
- [19] Taale, E., Savadogo, A., Zongo, C., Tapsoba, F., Karou, S. D., & Traore, A. S. (2016). Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne: Cas des bactériocines. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 384. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i1.29>
- [20] Eijsink V. G., M. Skeie, P. H. Middelhoven, M. B. Brurberg and I. F. Nes (1998), Comparative studies of class IIa bacteriocins of lactic acid bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*. 64, 9, 3275-81.
- [21] Jordane Jasniewski , Thèse de doctorat , l'Institut National Polytechnique de Lorraine , Etude des mécanismes d'action de bactériocines de la sous-classe IIa , 132 , 2008 , (15,16,39, 41- 44).
- [22] Cenatiempo, Y., Berjeaud, J. M., Biet, F., Fremaux, C., Hechard, Y. and Robichon, D. (1996). Bactériocines de bactéries lactiques: données récentes sur leur structure, leur mode d'action et leurs déterminants génétiques. *Lait*, 76 : 169-177.
- [23] Simon, L. "Protection des matrices alimentaires par antagonisme bactérien." *Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées*. Poitiers, 2001
- [24] Savijoki, K., Ingmer, H. and Varmanen, P. (2006). Proteolytic systems of lactic acid bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 71 : 394-406.
- [25] Abee, T, L Krockel, et C Hill. «Bacteriocins: modes of action and potentials in food.» *Int J Food Microbiol* 28 (1995): 169-185.
- [26] Diep, D. B., Skaugen, M., Salehian, Z., Holo, H. and Nes, I. F. (2007). Common mechanisms of target cell recognition and immunity for class II bacteriocin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 104 : 2384-2389.
- [27] Fimland, G, V.G Eijsink, and J Nissen-Meyer. "Comparative studies of immunity proteins of pediocin-like bacteriocins ." *Microbiol* 148 (2002): 3661-3670.
- [28] Zacharof, M.P, and R.W Lovittb. "Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria." *Review Article APCBEE Procedia* 2 (2012): 50-56.

- [29] McAuliffe, O, T O'Keeffe, C Hill, and R.P Ross. "Regulation of immunity to the two-component lantibiotic, lactacin 3147, by the transcriptional repressor LtnR." *Mol Microbiol* 39 (2001): 982-993
- [30] Galvin, M, C Hill, and R.P Ross. "Lactacin 3147 displays activity in buffer against Gram positive bacterial pathogens which appear insensitive in standard plate assays ." *Lett Appl Microbiol* 28 (1999): 355-358
- [31] Mazzotta, A.S, A.D Crandall, and T.J Montville. "Nisin résistance in Clostridium botulinum spores and végétative cells ." *Appl Environ Microbiol* 63 (1997): 2654-2659.
- [32] Klaenhammer, T.R. «Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria.» *FEMS Microbiol Rev* 2 (1993): 39-85.
- [33] Zacharof MP, Lovitt RW. Investigation of Shelf Life of Potency and Activity of the Lactobacilli Produced Bacteriocins Through Their Exposure to Various Physicochemical Stress Factors. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2012 Sep;4(3):187-97. doi: 10.1007/s12602-012-9102-2. PMID: 26782045.
- [34] Vidal. Les antibiotiques : classe ATC [Internet]. [cité 05 août 2023] Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche.html?query=ANTIBIOTIQUES&atc_classes=2167%7C5020%7C5021%7C5022
- [35] Arnison PG, Bibb MJ, Bierbaum G, Bowers AA, Bugni TS, Bulaj G, Camarero JA, Campopiano DJ, Challis GL, Clardy J, Cotter PD, Craik DJ, Dawson M, Dittmann E, Donadio S, Dorrestein PC, Entian KD, Fischbach MA, Garavelli JS, Göransson U, Gruber CW, Haft DH, Hemscheidt TK, Hertweck C, Hill C, Horswill AR, Jaspars M, Kelly WL, Klinman JP, Kuipers OP, Link AJ, Liu W, Marahiel MA, Mitchell DA, Moll GN, Moore BS, Müller R, Nair SK, Nes IF, Norris GE, Olivera BM, Onaka H, Patchett ML, Piel J, Reaney MJ, Rebuffat S, Ross RP, Sahl HG, Schmidt EW, Selsted ME, Severinov K, Shen B, Sivonen K, Smith L, Stein T, Süßmuth RD, Tagg JR, Tang GL, Truman AW, Vederas JC, Walsh CT, Walton JD, Wenzel SC, Willey JM, van der Donk WA. Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature. *Nat Prod Rep*. 2013 Jan;30(1):108-60. doi: 10.1039/c2np20085f. PMID: 23165928; PMCID: PMC3954855.
- [36] Taale, E., Savadogo, A., Zongo, C., Tapsoba, F., Karou, S. D., & Traore, A. S. (2016). Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne: Cas des bactériocines. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 384. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i1.29>
- [37] Klaenhammer, T. R. (1988). Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie*, 70(3), 337–349. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(88\)90206-4](https://doi.org/10.1016/0300-9084(88)90206-4)
- [38] Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2005). Bacteriocins: Developing innate immunity for food. *Nature Reviews Microbiology*, 3(10), 777–788. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1273>
- [39] Heng, N. C. K., & Tagg, J. R. (2006). What's in a name? Class distinction for bacteriocins. *Nature Reviews Microbiology*, 4(2), 160–160. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1273-c1>
- [40] Zouhir, A., Hammami, R., Fliss, I., & Hamida, J. B. (2010). A new structure-based classification of gram-

positive bacteriocins. *The Protein Journal*, 29(6), 432–439. <https://doi.org/10.1007/s10930-010-9270-4>

[41] Verma AK, Banerjee R, Dwivedi HP et Juneja VK (2014). Bacteriocins: Potential in Food Preservation. In Batt CA et Tortorello ML (Ed.), *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition) (Vol. 1)*: Elsevier, p180-186. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00029-X>.

[42] Willey, J.M, W.A Van Der Donk. “Lantibiotics : peptides of diverse structure and function” *Annu Rev Microbiol* 61 (2007): 477-501.

[43] Jung, G. (1991) Lantibiotics, a survey. In: Jung, G., et Sahl, H-G. (Eds). *Nisin and Novel Lantibiotics*, Escom. Leiden The Netherlands, pp1-34.

[44] Booth, M. C., Bogie, C. P., Sahl, H. G., Siezen, R. J., Hatter, K. L., et Gilmore, M. S. (1996) Structural analysis and proteolytic activation of *Enterococcus faecalis* cytolysin, a novel lantibiotic. *Mol Microbiol*. 21: 1175-1184.

[45] Buchman G. W., S. Banerjee et J.N Hansen (1988), Structure, expression and evolution of a gene encoding the precursor of nisin, a small protein antibiotic, *Journal of Biological Chemistry*. 263, 31, 16260-6

[46] Makhloufi K.M. Caractérisation d’une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomensenteroides* isolée du boza. Th D Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne(2011)

[47] Hsu, S. T., E. Breukink, B. de Kruijff, R. Kaptein, A. M. Bonvin et N. A. van Nuland (2002), Mapping the targeted membrane pore formation mechanism by solution NMR : the nisin Z and lipid II interaction in SDS micelles, *Biochemistry*. 41, 24, 7670-6.

[48] Twoney, D., Ross, R. P., Ryan, M., Meaney, B., et Hill, C. (2002) Lantibiotics produced by lactic acid bacteria : structure, function and applications. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 82: 165-185

[49] Chatterjee, C., Paul, M., Xie, L., and van der Donk, W. A. (2005a) Biosynthesis and mode of action of lantibiotics. *Chem Rev*.105: 633-684.

[50] Breukink, E., van Kraaij, C., Demel, R. A., Siezen, R. J., Kuipers, O. P., and de Kruijff, B. (1997) The C-terminal region of nisin is responsible for the initial interaction of nisin with the target membrane. *Biochemistry*.36: 6968-6976.

[51] Brötz, H., Bierbaum, G., Leopold, K., Reynolds, P. E., and Sahl, H. G. (1998a) The lantibiotic mersacidin inhibits peptidoglycan synthesis by targeting lipid II. *Antimicrob Agents Chemother*.42: 154-160.

- [52] Cui, Y, et al. «Class IIa Bacteriocins: Diversity and New Developments.» *Int J Mol Sci* 13 (2012): 16668-16707
- [53] Feng G, Guron GKP, Churey JJ et Worobo RW (2009). Characterization of mundticin L, a class IIa anti-*Listeria* bacteriocin from *Enterococcus mundtii* CUGF08. *Applied and Environmental Microbiology* 75(17): 5708-5713. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00752-09>.
- [54] James T. Henderson, Amy L. Chopko, P. Dick van Wassenaar, Purification and primary structure of pediocin PA-1 produced by *Pediococcus acidilactici* PAC-1.0, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Volume 295, Issue 1, 1992, Pages 5-12, ISSN 0003-9861, [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90480-K](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90480-K).
- [55] Zacharof, M.P, and R.W Lovittb. "Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria." Review Article APCBEE *Procedia* 2 (2012): 50-56
- [56] Rodríguez, J. M., Martínez, M. I., & Kok, J. (2002). Pediocin PA-1, a Wide-Spectrum Bacteriocin from Lactic Acid Bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(2), 91–121.
doi:10.1080/10408690290825475
- [57] Herranz, C., Cintas, L. M., Hernández, P. E., Moll, G. N., and Driessen, A. J. (2001a) Enterocin P causes potassium ion efflux from *Enterococcus faecium* T136 cells. *Antimicrob Agents Chemother.*45: 901-904.
- [58] Herranz, C., Chen, Y., Chung, H. J., Cintas, L. M., Hernández, P. E., Montville, T. J., and Chikindas, M. L. (2001b) Enterocin P selectively dissipates the membrane potential of *Enterococcus faecium* T136. *Appl Environ Microbiol.*67: 1689-1692.
- [59] Diep, D. B., Skaugen, M., Salehian, Z., Holo, H., and Nes, I. F. (2007) Common mechanisms of target cell recognition and immunity for class II bacteriocins. *Proc Natl Acad Sci U S A.*104: 2384-2389. diep et al 2007
- [60] Gameau, S., Martin, N. I., and Vederas, J. C. (2002) Two-peptide bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *Biochimie.*84: 577-592.
- [61] Nissen-Meyer J, Oppegård C, Rogne P, Haugen HS et Kristiansen PE (2011). The two-peptide (ClassIIb) bacteriocins: genetics, biosynthesis, structure, and mode of action. In Drider D et Rebuffat S (Ed.), *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From genes to applications*. New York: Springer, p197-212. doi: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-7692-5_11.
- [62] Oppegård, C., Fimland, G., Thorbaek, L., and Nissen-Meyer, J. (2007a) Analysis of the twopeptide bacteriocins lactococcin G and enterocin 1071 by site-directed mutagenesis. *Appl Environ Microbiol.*73: 2931-

2938.

[63] Moll, G., Ubbink-Kok, T., Hildeng-Hauge, H., Nissen-Meyer, J., Nes, I. F., Konings, W. N., and Driessen, A. J. (1996) Lactococcin G is a potassium ion-conducting, twocomponent bacteriocin. *J Bacteriol.*178: 600-605.

[64] Maqueda, M., Sanchez-Hidalgo, M., Fernandez, M., Montalban-Lopez, M., Valdivia, E., and Martinez-Bueno, M. (2008) Genetic features of circular bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev.*32: 2-22.

[65] Folli, C., Ramazzina, I., Arcidiaco, P., Stoppini, M., and Berni, R. (2003) Purification of bacteriocin AS-48 from an *Enterococcus faecium* strain and analysis of the gene cluster involved in its production. *FEMS Microbiol Lett.*221: 143-149.

[66] González, C., Langdon, G. M., Bruix, M., Gálvez, A., Valdivia, E., Maqueda, M., and Rico, M. (2000) Bacteriocin AS-48, a microbial cyclic polypeptide structurally and functionally related to mammalian NK-lysin. *Proc Natl Acad Sci U S A.*97: 11221- 11226.

[67] Sánchez-Barrena, M. J., Martínez-Ripoll, M., Gálvez, A., Valdivia, E., Maqueda, M., Cruz, V., and Albert, A. (2003) Structure of bacteriocin AS-48: from soluble state to membrane bound state. *J Mol Biol.*334: 541-549.

[68] Fujita, K., Ichimasa, S., Zendo, T., Koga, S., Yoneyama, F., Nakayama, J., and Sonomoto, K. (2007) Structural analysis and characterization of lacticin Q, a novel bacteriocin belonging to a new family of unmodified bacteriocins of gram-positive bacteria. *Appl Environ Microbiol.*73: 2871-2877.

[69] Acedo, JZ, van Belkum, MJ, Lohans, CT, Towle, KM, Miskolzie, M. et Vederas, JC (2016). Les structures de la solution de résonance magnétique nucléaire de la lacticine Q et de l'auréocine A53 révèlent un motif structurel conservé parmi les bactériocines sans leader avec une activité à large spectre. *Biochimie*, 55(4), 733–742.
doi:10.1021/acs.biochem.5b01306

[70] Yoneyama, F., Imura, Y., Ohno, K., Zendo, T., Nakayama, J., Matsuzaki, K., and Sonomoto, K. (2009b) Peptide-lipid huge toroidal pore, a new antimicrobial mechanism mediated by a lactococcal bacteriocin, lacticin Q. *Antimicrob Agents Chemother.*53: 3211-3217.

[71] Holo H., O. Nilssen and I. F. Nes (1991), Lactococcin A, a new bacteriocin from *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*: isolation and characterization of the protein and its gene. *Journal of Bacteriology*. 173, 12, 3879-87.

[72] Moretro T., Aasen I.M., Storro I. & Axelsson L., 2000. Production of sakacin P by *L. sakei* in a completely defined medium. *J. Appl. Microbiol.*, 88(3), 536-545.

- [73] Parente E. & Ricciardi A., 1999. Production, recovery and purification of bacteriocins from lactic acid bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 52, 628-638.
- [74] Verluyten J., Leroy F. & De Vuyst L., 2004. Influence of complex nutrient source on growth of and curvacin A production by sausage isolated *L. curvatus* LTH 1174. *Appl. Environ. Microbiol.*, 70, 5081-5088.
- [75] Pèrez Guerra N. et al., 2005. Fed-batch pediocin production by *Pediococcus acidilactici* NRRL B-5627 on whey. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 42, 17-23.
- [76] Dortu, C., and Thonart, P. (2009) Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 13: 143-154
- [77] Colas, J. C., Shi, W., Rao, V. S., Omri, A., Mozafari, M. R., and Singh, H. (2007) Microscopical investigations of nisin-loaded nanoliposomes prepared by Mozafari method and their bacterial targeting. *Micron.* 38: 841-847.
- [78] Coventry, M. J., Gordon, J. B., Alexander, M., Hickey, M. W., and Wan, J. (1996) A foodgrade process for isolation and partial purification of bacteriocins of lactic acid bacteria that uses diatomite calcium silicate. *Applied and Environmental Microbiology.* 62: 1764-1769.
- [79] Luchansky, J. B., and Call, J. E. (2004) Evaluation of nisin-coated cellulose casings for the control of *Listeria monocytogenes* inoculated onto the surface of commercially prepared frankfurters. *J Food Prot.* 67: 1017-1021.
- [80] Gálvez, A., Abriouel, H., Omar, NB, Lucas, R. (2011). Applications alimentaires et réglementation. Dans : Drider, D., Rebuffat, S. (éd.) *Peptides antimicrobiens procaryotes*. Springer, New York, New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7692-5_18
- [81] O'Sullivan, L., Ross, R. P., and Hill, C. (2002) Potential of bacteriocin-producing lactic acid bacteria for improvements in food safety and quality. *Biochimie.* 84: 593-604.
- [82] Dicks, L. M. T., Heunis, D. A., van Staden, D. A., Brand, A., Sutyak Noll, K., and Chinkindas, M. L. (2011) Medical and personal care applications of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. In: Drider, D., and Rebuffat, S. (Eds). *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications*. Springer Verlag. Stellenbosch, South Africa. pp 391-421.
- [83] Sass, P., Jansen, A., Szekat, C., Sass, V., Sahl, H. G., and Bierbaum, G. (2008) The lantibiotic mersacidin is a strong inducer of the cell wall stress response of *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol.* 8: 186.
- [84] Niu, W. W., and Neu, H. C. (1991) Activity of mersacidin, a novel peptide, compared with that of vancomycin, teicoplanin, and daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 998-1000.
- [85] Kruszewska, D., Sahl, H. G., Bierbaum, G., Pag, U., Hynes, S. O., and Ljungh, A. (2004) Mersacidin eradicates methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse rhinitis model. *J Antimicrob Chemother.* 54: 648-653.
- [86] Galvin, M., Hill, C., and Ross, R. P. (1999) Lacticin 3147 displays activity in buffer against Gram positive bacterial pathogens which appear insensitive in standard plate assays *Lett. Appl. Microbiol.* 28: 355-358.

- [87] Howell, T. H., Fiorellini, J. P., Blackburn, P., Projan, S. J., de la Harpe, J., and Williams, R. C. (1993) The effect of a mouthrinse based on nisin, a bacteriocin, on developing plaque and gingivitis in beagle dogs. *J Clin Periodontol.*20: 335-339.
- [88] Cotter, P. D., Hill, C., and Ross, R. P. (2005a) Bacterial lantibiotics: strategies to improve therapeutic potential. *Curr Protein Pept Sci.*6: 61-75.
- [89] Mota-Meira, M., LaPointe, G., Lacroix, C., and Lavoie, M. C. (2000) MICs of mutacin BNY266, nisin A, vancomycin, and oxacillin against bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.*44: 24-29.
- [90] Rihakova, J., Cappelier, J. M., Hue, I., Demnerova, K., Federighi, M., Prevost, H., and Drider, D. (2010) In vivo activities of recombinant divercin V41 and its structural variants against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.*54: 563-564.
- [91] Deegan, L.H, P.D Cotter, et C. Hill. “ Bacteriocins : biologicals tolls for biopreservation and shelf-life extension” *Int Dairy J*16 (2006): 1058-1071.
- [92] Parveen Kaur Sidhu, Kiran Nehra, Bacteriocin-nanoconjugates as emerging compounds for enhancing antimicrobial activity of bacteriocins, *Journal of King Saud University - Science*, Volume 31, Issue 4, 2019, Pages 758-767, ISSN 1018-3647, <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.12.007>.
- [93] Zohri, M., Shafiee Alavidjeh, M., Mirdamadi, S.S., Behmadi, H., Hossaini Nassr, S.M., Eshghi Gonbaki, S., Ardestani, M.S, Arabzadeh, A.J., 2013. Nisin-Loaded chitosan/alginate nanoparticles : a hopeful hybrid biopreservative, *J. Food Saf.* 33, 40-49.
- [94] Penesyán A, Nagy SS, Kjelleberg S, Gillings MR, Paulsen IT. Rapid microevolution of biofilm cells in response to antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019 Nov 6;5(1):34. doi: 10.1038/s41522-019-0108-3.
- [95] *GLOBOCAN 2020: New global cancer data*. UICC. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
- [96] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 1 nov 2018;68(6):394-424.
- [97] Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer “*Le cancer en chiffres (France et monde)*”. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
- [98] Santé.fr “*Cancer : les chiffres clés*”. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.sante.fr/cancers-les-chiffres-cles>
- [99] E-Cancer, Institut National du Cancer. *Les classifications des molécules anticancéreuses*. Méthodes. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Methodes/Les-classifications-des-molecules-anticancereuses>
- [100] Inserm. *Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé*. Inserm. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
- [101] Fondation ARC Pour La Recherche Sur Le Cancer “*Qu’est-ce que l’hormonothérapie ?*”. Consulté le 07

Septembre 2023, disponible sur <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-que-hormonotherapie>

[102] La Ligue Nationale Contre Le Cancer. *Thérapies ciblées*. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.ligue-cancer.net/les-traitements/therapies-ciblees>

[103] VIDAL “*bortézomib*”. Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bortezomib-22599.html>

[104] . Institut Curie. *La radiothérapie, comment ça marche ?* Consulté le 07 Septembre 2023, disponible sur <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-radiotherapie-comment-ca-marche>

[105] Institut Curie. “*Hétérogénéité des cellules tumorales.*” (n.d.) Consulté le 08 Septembre 2023, disponible sur <https://curie.fr/popin/heterogeneite-des-cellules-tumorales>

[106] Fondation Pour La Recherche Médicale. “*Tout savoir sur la résistance aux traitements anticanciers.*” (n.d.). Consulté le 08 Septembre 2023, disponible sur <https://www.frm.org/recherches-cancers/resistance-aux-traitements/focus-resistance-traitements-anticancers>

[107] Fondation Contre Le Cancer. “*Les effets secondaires.*” (n.d.). Consulté le 08 Septembre 2023, disponible sur <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-effets-secondaires>

[108] Blandine Aloy, Nicolas Janus, Corine Isnard-Bagnis, Gilbert Deray, Vincent Launay-Vacher, Toxicité rénale des anticancéreux, *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 17, Issue 7, 2021, Pages 553-563, ISSN 1769-7255, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.09.001>.

[109] *World Health Organization: WHO.* (2021, October 1). L’OMS donne la priorité à l’accès aux traitements contre le diabète et le cancer dans les nouvelles listes de médicaments essentiels. <https://www.who.int/fr/news/item/01-10-2021-who-prioritizes-access-to-diabetes-and-cancer-treatments-in-new-essential-medicines-lists>

[110] Jesús Garcia-Foncillas (2022) “Bacteriocins as potential therapeutic approaches in the treatment of various cancers : a review of in vitro studies”, 14(19): 4758, doi:10.3390/cancers14194758

[111] Baidara, P., Korpole, S. et Grover, V. (2018). Bactériocines : perspectives pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux. *Microbiologie appliquée et biotechnologie*. doi:10.1007/s00253-018-9420-8

[112] Hoskin, D. W., & Ramamoorthy, A. (2008). Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1778(2), 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.11.008>

[113] Ahmadi, S., Ghollasi, M., & Hosseini, H. M. (2017). The apoptotic impact of nisin as a potent bacteriocin on the colon cancer cells. *Microbial Pathogenesis*, 111, 193–197. doi:10.1016/j.micpath.2017.08.037

[114] Kamarajan, P., Hayami, T., Matte, B., Liu, Y., Danciu, T., Ramamoorthy, A., Worden, F., Kapila, S., & Kapila, Y. (2015). Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and

prolongs survival. *PLOS ONE*, 10(7), e0131008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131008>

[115] Joo NE, Ritchie K., Kamarajan P., Miao D., Kapila YL La nisine, une bactériocine apoptogène et un conservateur alimentaire, atténue la tumorigenèse du HNSCC via CHAC1. *Cancer Méd.* 2012 ; 1 : 295-305. DOI: 10.1002/cam4.35.

[116] Norouzi, Z., Salimi, A., Halabian, R., & Fahimi, H. (2018). Nisin, a potent bacteriocin and anti-bacterial peptide, attenuates expression of metastatic genes in colorectal cancer cell lines. *Microbial Pathogenesis*, 123, 183–189. doi:10.1016/j.micpath.2018.07.006

[117] Khan H, Flint S, Yu PL. Enterocins in food preservation. *Int J Food Microbiol.* 2010 Jun 30;141(1-2):1-10. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.005. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20399522.

[118] Al-Madboly, L. A., El-Deeb, N. M., Kabbash, A., Nael, M. A., Kenawy, A. M., & Ragab, A. E. (2020). Purification, Characterization, Identification, and Anticancer Activity of a Circular Bacteriocin From *Enterococcus thailandicus*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. doi:10.3389/fbioe.2020.00450

[119] Rodrigues G., Silva GG, Buccini DF, Duque HM, Dias SC, Franco OL Composés protéiques bactériens à activité multiple contre les cancers et les infections microbiennes. *Devant. Microbiol.* 2019 ; 10h1690 . DOI: 10.3389/fmicb.2019.01690.

[120] De Giani A., Bovio F., Forcella M., Fusi P., Sello G., Di Gennaro P. Identification d'un composé de type bactériocine de *Lactobacillus plantarum* ayant une activité antimicrobienne et des effets sur les cellules intestinales humaines normales et cancérogènes. *AMB Express.* 2019 ; 9 :88. DOI : 10.1186/s13568-019-0813-6.

[121] Villarante KI, Elegado FB, Iwatani S., Zendo T., Sonomoto K., Guzman E. Purification, caractérisation et cytotoxicité in vitro de la bactériocine de *Pediococcus acidilactici* K2a2-3 contre l'adénocarcinome du côlon humain (HT29) et le carcinome du col de l'utérus humain (HeLa) cellules) *Monde J. Microbiol. Biotechnologie.* 2011 ; 27 : 975-980. DOI: 10.1007/s11274-010-0541-1.

[122] Beaulieu, L. et al., 2006. An improved and simplified method for the large-scale purification of pediocin PA-1 produced by *Pediococcus acidilactici*. *Biotechnology and applied biochemistry*, 43(Pt 2), pp.77–84. doi: 10.1042/BA20050041

[123] Kaur S., Kaur S. Les bactériocines comme agents anticancéreux potentiels. *Devant. Pharmacol.* 2015 ; 6 : 272. DOI: 10.3389/fphar.2015.00272.

[124] Paiva AD, de Oliveira MD, de Paula SO, Baracat-Pereira MC, Breukink E., Mantovani HC (2012). "Toxicité de la bovicine HC5 contre les lignées cellulaires de mammifères et rôle du cholestérol dans l'activité de la bactériocine ". *Microbiologie* 158 , 2851-2858. 10.1099/mic.0.062190-0

[125] Rodrigues G., Silva GG, Buccini DF, Duque HM, Dias SC, Franco OL Composés protéiques bactériens à activité multiple contre les cancers et les infections microbiennes. *Devant. Microbiol.* 2019 ; 10h1690 . DOI: 10.3389/fmicb.2019.01690.

[126] Varas MA, Munoz-Montecinos C., Kallens V., Simon V., Allende ML, Marcoleta AE, Lagos R. Exploitation de xénogreffes de poisson zèbre pour tester l'activité antitumorale in vivo de la microcine E492

contre les cellules de cancer colorectal humain. *Devant. Microbiol.* 2020 ; 11 : 405. DOI:
10.3389/fmicb.2020.00405.



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les toxines bactériennes de type bactériocine cibleraient les cellules tumorales. Une nouvelle stratégie de traitement anticancéreux ?

Présenté par Adam Laurine

Soutenu le 24 juin 2024

Résumé :

Ces dernières années, la compréhension de nouveaux mécanismes d'action et de spécificité d'actions des toxines bactériennes ont mis en lumière un potentiel intéressant du point de vue de la capacité de ces molécules à cibler certaines cellules aux dépens d'autres. Ceci est d'autant plus prometteur qu'un potentiel anticancéreux " pu être découvert pour certaines toxines bactériennes. Ceci laisse supposer que leur spécificité d'action permettrait d'envisager une activité ciblée contre les cellules cancéreuses, tout en évitant la destruction de cellules saines. Ce travail de thèse explore l'effet anticancéreux de différentes bactériocines, en commençant par des généralités concernant leurs propriétés physico-chimiques et leurs activités, avant de présenter des résultats expérimentaux obtenus contre des cellules cancéreuses lors d'un précédent mémoire de stage.