

Immuno-biologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires

Inserm U511

Sigle

Inserm U511

Date de création

1^{er} janvier 1999

Directeur

Pr Dominique Mazier

Effectif

L'Unité est actuellement constituée de 41 personnes (dont 5 chercheurs Inserm ou CNRS, 8 hospitalo-universitaires, 1 chercheur universitaire et 1 praticien hospitalier), regroupées en cinq équipes :

1. Signalisation et cycle cellulaire des parasites unicellulaires (C. Doerig),
2. Régulation de l'expression de gènes plasmodiaux (C. Vaquero)
3. Microsporidioses (I. Desportes-Livage, A. Detry),
4. Cibles vaccinales et thérapeutiques parasitaires (D. Mazier)
5. Recherches épidémiologiques, pré-cliniques et thérapeutiques (M. Danis, B. Dugas).

Coordonnées

U 511
CHU Pitié-Salpêtrière
91, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Tel : 01 40 77 97 36

Objectif général

L'objectif général de l'Unité U511 est double :

- compréhension des étapes du développement du parasite, de ses interactions avec son hôte et des modifications qu'en retour il suscite ;
- identification et validation de nouvelles cibles vaccinales, immuno-thérapeutiques ou médicamenteuses. Un des atouts majeurs de cette unité est la possibilité, pour les équipes de recherche fondamentale, d'agir en liaison étroite avec des équipes en charge des études épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, tant sur les sites Pitié-Salpêtrière qu'en zone

Projets de recherche

Études fondamentales et plus appliquées sont développées parallèlement et souvent de façon très interactives. Trois approches, impliquant trois équipes, sont poursuivies dans le but d'obtenir une meilleure connaissance du *plasmodium* et de ses relations avec son hôte :

- identification et caractérisation des éléments participant à la régulation du développement parasitaire, et les réseaux de régulation au sein desquels ils fonctionnent : les voies de transduction impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, ainsi que la machinerie du cycle cellulaire, sont caractérisées par exploitation directe des bases de données génomiques et par étude d'interactions protéine-protéine impliquant des molécules déjà disponibles.
- analyse de la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le développement du parasite lors de ses différentes phases de développement. Une étude est menée par une approche bio-informatique couplée à une analyse moléculaire pour comprendre les mécanismes de régulation transcriptionnelle des gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires, ainsi que dans la machinerie du cycle cellulaire lors de l'infection érythrocytaire. Grâce à l'approche

« biopuces », sont entrepris différents programmes d'expression génétique du parasite mis en œuvre au cours des processus de différenciation, liés au déroulement du cycle cellulaire et associés aux phénomènes de cyto-adhérence du globule rouge parasité pouvant mener au neuropaludisme. Parallèlement est étudiée l'expression génétique des cellules hôtes humaines impliquées, hépatocyte (siège des premières multiplications après la piqûre infestante), et cellule endothéliale (siège des phénomènes de cytoadhérence du globule rouge parasité).

- compréhension de la dualité de la réponse immunitaire observée lors de l'infection, immuno-pathologie versus immuno-protection. Deux équipes poursuivent l'étude des mécanismes cellulaires intervenant dans la régulation et la mise en place des réponses protectrices, des réponses conduisant aux manifestations pathologiques et de leurs interactions mutuelles. En lien direct avec ces études fondamentales, les cibles vaccinales que nous cherchons à identifier et valider concernent les stades hépatiques. Trois approches sont développées : approche de génomique fonctionnelle, criblage de « microarrays » de cellules vivantes et identification du ligand parasite du récepteur hépatocyttaire putatif du sporozoïte que nous venons

tropicale et de développer avec des partenaires industriels des nouvelles molécules thérapeutiques.

Au paludisme, point fort de l'unité depuis sa création, se sont ajoutées, de par sa localisation dans un département où l'activité sur le VIH est intense, diverses parasitoses opportunistes (microsporidioses, leishmanioses, mycoses). Concernant le paludisme, trois thématiques sont privilégiées : neuropaludisme, stades hépatiques et stades érythrocytaires sexués.

d'identifier. Les cibles thérapeutiques concernent différents stades de développement du parasite, les modèles *in vivo* et *in vitro* que nous développons nous permettant de valider les cibles identifiées et d'analyser le mode d'action des différentes molécules. Dans le cadre de collaborations avec des partenaires privés, académiques ou publics, nous avons accès à plusieurs chimiothèques et l'approche QSAR (analyse des relations entre la structure et l'activité des molécules étudiées par modélisation mathématique) devrait nous permettre de sélectionner au mieux les molécules issues des différents criblages, dont certains à haut débit. Dans une perspective plus lointaine, les essais thérapeutiques se feront avec les cliniciens du département et/ou implantés en zone tropicale.

Concernant les microsporidies, les sondes diagnostiques mises au point aident les différentes enquêtes en cours, ainsi qu'un meilleur suivi des essais thérapeutiques. Parallèlement, sont recherchés des gènes codant pour des régulateurs du cycle cellulaire dans le génome d'*Encephalitozoon cuniculi*, par exploitation des bases de données génomiques disponibles pour cette espèce, et des inhibiteurs chimiques du cycle cellulaire d'*Encephalitozoon intestinalis*, par criblage de libraires de composés dérivés d'anti-mitotiques.