

Caractérisation moléculaire et phénotypique des isolats de *Plasmodium falciparum* selon le statut clinique de l'enfant

Contexte : La virulence de *Plasmodium falciparum* est liée à sa capacité à exprimer des antigènes variables de surface (VSA). Ces VSA présentent une affinité pour divers récepteurs tels que CSA ou EPCR / ICAM-1, impliqués dans la physiopathologie des formes graves dont le neuropaludisme. Cette affinité de liaison aboutit à une séquestration massive des érythrocytes infectés (iEs) par *P. falciparum*. Ce phénomène de séquestration est la conséquence directe de la mise en place d'un réseau protéique complexe entre les protéines parasitaires et érythrocytaires. Ces interactions protéiques donnent naissance à des protubérances ou "knobs" à la surface des iEs observables en microscopie électronique. Ces protubérances permettent au parasite d'adresser des antigènes essentiels à sa survie chez l'hôte.

La diversité de liaison de PfEMP-1, antigène majoritaire exprimé à la surface des iEs, est associée à la variabilité de séquence de son domaine extracellulaire, constitué d'une succession de domaines DBL et CIDR en nombre variable. La caractérisation des interactions entre récepteurs de l'hôte et protéines parasitaires adhésives dont celles de la famille de PfEMP1, représente un enjeu majeur de recherche biomédicale.

Objectifs : C'est autour de cette préoccupation de mieux appréhender le mécanisme de virulence du parasite capable d'induire une séquestration massive d'iEs dans les capillaires cérébraux entraînant notamment une perte de la conscience profonde caractéristique d'un neuropaludisme que s'articule notre axe de recherche.

Notre objectif est d'identifier et de caractériser les protéines, et plus particulièrement les complexes potentiels entre les protéines parasitaires telles que PfEMP-1 et les protéines érythrocytaires et/ou les récepteurs de l'hôte, pour constituer une base de données pertinente pour l'élaboration d'une stratégie vaccinale.

Méthodes: Pour ce faire, nous disposons d'isolats parasitaires du Bénin, du Ghana et du Cameroun associés aux différentes formes cliniques du paludisme (accès simple, accès grave et neuropaludisme). Les approches envisagées comprennent notamment une approche de protéogénomique comparative entre les différentes formes cliniques du paludisme. Cette approche se définit par une analyse globale du parasite par l'intégration des données du génome entier de l'isolat de terrain (whole genome sequencing), ainsi que du séquençage des transcrits par RNA-sequencing. Ces données permettent d'augmenter la couverture de la séquence protéique et d'affiner l'identification des variants protéiques. Dans la continuité de cette approche globale, des méthodes plus ciblées sont mises en œuvre à savoir : le séquençage intégral (stratégie Sanger utilisant des sondes alpha tag) des gènes cibles ; la quantification des transcrits d'intérêt par RT-qPCR corrélée au niveau d'expression des protéines par spectrométrie de masse. Un grand nombre de tests *in vitro* de cytoadhérence et d'inhibition de la cytoadhérence sont développés afin d'identifier la combinaison ligands/récepteurs et d'évaluer la réponse immunitaire de l'hôte.

Projet actuel : Deux projets de recherche sont actuellement au cœur de notre activité : ANR_NEUROCM « Identification des facteurs parasitaires et de l'hôte à l'origine de la neuroinflammation et sa résolution lors du neuropaludisme » et Mérieux Research Grants_BioCer « Identification de biomarqueurs fiables pour caractériser les conditions cliniques du paludisme et prédire l'évolution de l'expression de la maladie ». Les produits finaux de ces projets devraient alimenter le pipeline de nouvelles stratégies thérapeutiques (intervention immunologique) et préventives (vaccin) qui amélioreront le traitement du neuropaludisme, ainsi que d'autres maladies impliquant la neuroinflammation et les syndromes d'infection générale.

Personnes impliquées dans l'axe : Nicolas Argy ; Gwladys Bertin, Philippe Deloron, Sayeh Jafari-Guemouri ; Sandrine Houzé ; Claire Kamaliddin ; Audrey Sabbagh ; Rachida Tahar ; Nicaise Tuikue-Ndam.