

Communiqué de presse, 14 Novembre 2019

## Percée dans la recherche sur le paludisme

**Un consortium scientifique international, dirigé par le biologiste cellulaire Volker Heussler de l'Université de Berne et par Oliver Billker de l'Université d'Umea en Suède, a pour la première fois étudié de manière systématique le génome du parasite *Plasmodium*, –l'agent pathogène causant la maladie du paludisme–, tout au long de son cycle de vie lors d'une étude à grande échelle. Les chercheurs ont pu identifier des centaines de cibles dans le parasite contre lesquelles le développement de médicaments et de vaccins reste un besoin urgent afin d'éradiquer la maladie.**

Malgré de grands efforts en médecine et en science, plus de 400'000 personnes dans le monde meurent encore du paludisme de nos jours. La maladie est transmise par la piqûre de moustiques infectés par le parasite *Plasmodium*. Le génome du parasite est relativement petit, contenant environ 5'000 gènes. Contrairement aux cellules humaines, le parasite *Plasmodium* ne possède qu'une seule copie de chaque gène, c'est pourquoi le retrait de l'un de ses gènes conduit immédiatement à une modification de son phénotype. Un consortium international, dirigé par les professeurs Volker Heussler de l'Institut de biologie cellulaire (ICB) de l'Université de Berne et Oliver Billker de l'Institut Sanger en Grande-Bretagne (récemment établi en Suède), a tiré profit de cette particularité. Pour la première fois, les chercheurs ont mené une étude de délétion de gènes à grande échelle chez le *Plasmodium* : Les chercheurs ont retiré individuellement plus de 1'300 gènes et observé les effets de ces modifications durant le cycle de vie complet du parasite. Ils ont ainsi pu identifier de nombreuses nouvelles cibles chez le pathogène. L'étude a été publiée dans la prestigieuse revue scientifique *Cell*.

### **Le « Barcode sequencing » accélère la recherche de plusieurs décennies**

Les chercheurs ont utilisé un modèle murin du paludisme établi à l'Institut de Biologie cellulaire (ICB) de l'Université de Berne. Chacun des 1'300 gènes du parasite a été remplacé par un barcode (une courte séquence d'ADN spécifique et unique pour chaque gène), afin d'analyser comment l'élimination des gènes affecte le parasite. L'utilisation de ces barcodes spécifiques et uniques permet d'étudier simultanément de nombreux parasites à travers le cycle de vie du *Plasmodium*, réduisant considérablement des décennies de travail sur des gènes individuels. Après trois ans de recherche, le consortium international a réussi à cribler de manière systématique le génome du parasite à tous les stades de son cycle de vie. « L'étude à grande échelle, réalisée conjointement

avec l'Institut Sanger, nous a permis d'identifier des centaines de cibles, en particulier celles impliquées dans le métabolisme du parasite », a déclaré Rebecca Stanway, l'une des principales auteures de cette étude.

### **Des modèles mathématiques pour prédire les résultats expérimentaux**

Afin d'analyser de manière systématique les nombreux gènes métaboliques identifiés, les chercheurs bernois se sont associés aux professeurs Vassily Hatzimanikatis de l'EPFL à Lausanne et Dominique Soldati-Favre de l'Université de Genève pour former le consortium « MalarX », soutenu financièrement par le Fonds National Suisse. En utilisant les données du génome du *Plasmodium*, le groupe de l'EPFL a construit des modèles mathématiques démontrant les voies métaboliques essentielles à la survie du parasite. « Grâce à ces modèles, il est maintenant possible de prédire quels gènes, jusqu'alors inexplorés, sont vitaux pour le parasite et donc considérés comme des cibles thérapeutiques dans la lutte contre le paludisme », ajoute Anush Chiappino-Pepe, experte en modélisation à l'EPFL.

Certaines de ces prédictions ont été ensuite confirmées expérimentalement par les chercheurs bernois en étroite collaboration avec le groupe du professeur Chris Janse de l'Université de Leiden aux Pays-Bas. « L'étude du génome du parasite à grande échelle combinée avec les modèles mathématiques représentent une percée dans la recherche sur le paludisme », a déclaré Dr Magali Roques de l'équipe de Berne. « Nos résultats soutiendront de nombreux chercheurs sur le paludisme dans le monde entier. Ils peuvent maintenant se concentrer sur les gènes essentiels du parasite et développer des médicaments et des vaccins efficaces contre ses différents stades du cycle de vie », a ajouté Ellen Bushell, une ancienne scientifique de l'Institut Sanger.

### **Succès grâce à une infrastructure de pointe et une coopération internationale**

Selon Volker Heussler, cette approche de recherche n'a été possible que grâce à la combinaison des larges capacités de séquençage et de clonage de l'Institut Sanger, couplé à l'infrastructure de l'ICB à Berne, où le cycle de vie complet du parasite est établi. De plus, l'ICB dispose d'une gamme exceptionnelle de microscopes à hautes performances qui permettent une recherche de haut niveau sur les différents stades du cycle de vie du parasite. Grâce à cette excellente infrastructure, le laboratoire de Volker Heussler a déjà publié de nombreuses études internationalement reconnues sur la phase précoce de l'infection parasitaire.

22 scientifiques internationaux, incluant les domaines de la biologie moléculaire, de la parasitologie, ainsi que de la statistique et de la modélisation mathématique, ont participé à ce criblage de suppression de gènes à grande échelle. « Cela illustre les efforts déployés pour réaliser cette étude, analyser les données et modéliser les résultats expérimentaux afin de pouvoir en tirer des conclusions significatives », a déclaré Volker Heussler.

**Vous trouverez à la page suivante des informations sur les publications et les personnes à contacter.**

**Références:**

Stanway et al. Genome Scale Identification of Essential Metabolic Processes for Targeting the *Plasmodium* Liver Stage. Cell 14<sup>th</sup> of November 2019, doi: [10.1016/j.cell.2019.10.030](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.030)

Bushell et al. *Functional Profiling of a Plasmodium Genome reveals an abundance of essential genes*. Cell 13 July 2017 doi: [10.1016/j.cell.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.030)

**Personnes à contacter:**

Prof. Dr. Volker Heussler

Institut für Zellbiologie, Université de Berne

[volker.heussler@izb.unibe.ch](mailto:volker.heussler@izb.unibe.ch) / Tel: +41 31 631 46 50 / Mobile: +41 76 288 81 27

Prof. Dr. Vassily Hatzimanikatis

Laboratory of Computational Systems Biotechnology, EPFL Lausanne

[Vassily.hatzimanikatis@epfl.ch](mailto:Vassily.hatzimanikatis@epfl.ch) / Tel: +41 21 693 98 70

Prof. Dr. Dominique Soldati-Favre

Department of Microbiology and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Université de Genève

[dominique.soldati-favre@unige.ch](mailto:dominique.soldati-favre@unige.ch) / Tel: +41 22 379 56 72