



Paris, le 7 avril 2009

Communiqué de presse

Un premier pas vers un candidat-médicament original contre la toxoplasmose et le paludisme ?

L'équipe coordonnée par Mohamed-Ali Hakimi, au sein du Laboratoire « Adaptation et pathogénie des micro-organismes » (Unité mixte CNRS-Université Joseph Fourier, Grenoble), en collaboration avec des chercheurs grenoblois, marseillais et parisiens, vient de montrer qu'une molécule -appelée FR235222- est capable de réprimer spécifiquement l'activité d'une enzyme produite par des parasites de cellules animales, tels que ceux responsables du paludisme et de la toxoplasmose. Cette molécule, qui bloque la prolifération intracellulaire du parasite, s'avère donc un candidat possible dans la quête d'un nouveau médicament contre ces infections. Les résultats de ces travaux sont publiés ce jour dans *The Journal of Experimental medicine*.

Le cycle de vie des parasites Apicomplexa, famille de parasites de cellules animales dont font partie les parasites *Toxoplasma* et *Plasmodium*, alterne entre prolifération intense et différenciation. Il implique un contrôle fin de l'expression des gènes. Cependant, les mécanismes moléculaires de ce contrôle sont encore obscurs. Mohamed-Ali Hakimi, chargé de recherche à l'Inserm, et ses collaborateurs ont fait l'hypothèse d'une contribution importante de la structure des chromosomes au contrôle de l'expression génique chez les Apicomplexa. Afin de valider cette hypothèse, ils ont testé l'effet de plusieurs molécules capables d'altérer des modifications structurales des histones, protéines qui se lient à l'ADN pour former la chromatine¹.

La molécule FR235222 est un peptide de forme cyclique produit par un champignon filamenteux. Il a été montré que FR235222 inhibe des enzymes appelées histones désacétylases, elles-mêmes capables d'accroître le niveau de condensation de certaines régions de la chromatine et en conséquence de réprimer l'expression de certains gènes. Ainsi, FR235222 permettrait à certains gènes régulateurs du développement du parasite de s'exprimer en levant la répression médiée par les histones désacétylases.

En effet, les travaux de l'équipe de M. Hakimi ont montré que le peptide FR235222 influe sur l'expression d'environ 5% des gènes parasitaires (369 sur un total estimé à 7817). Le fait d'ajouter cette molécule dans une culture de parasites induit la différenciation des tachyzoïtes – forme répliquative (proliférative) – en bradyzoïtes – forme non répliquative, Ainsi, FR235222 est capable de limiter, voire d'inhiber la prolifération du parasite.

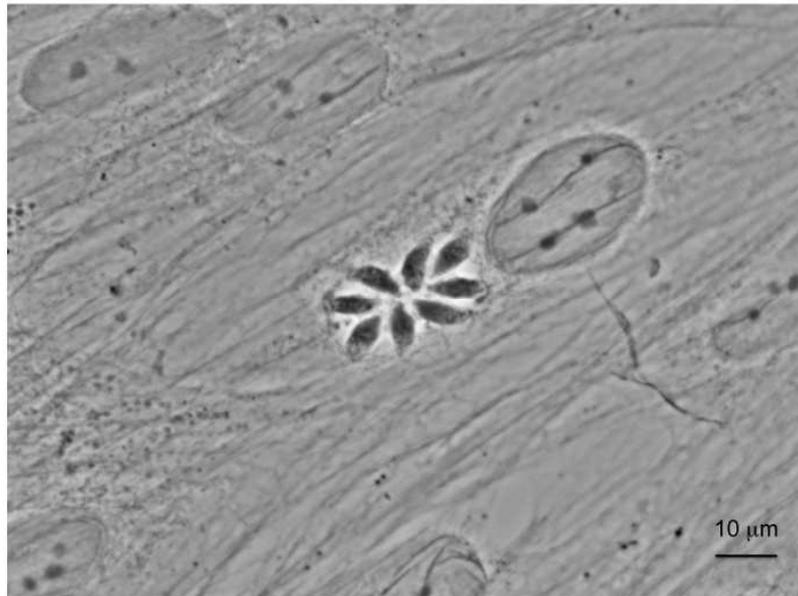
Enfin, les auteurs de ce travail ont montré que l'action de la molécule FR235222 sur les parasites est favorisée par la présence unique d'un acide aminé inséré dans le site catalytique d'une histone désacétylase, et ce, exclusivement chez les Apicomplexa. « *Cet enzyme est donc un candidat sérieux pour le développement d'un médicament contre la toxoplasmose ou le paludisme* », estiment les chercheurs.

Ces travaux d'épigénétique, discipline qui étudie les facteurs de modifications de l'expression des gènes, devraient aboutir à moyen terme, au développement de molécules

¹ Forme sous laquelle se présente le matériel génétique dans le noyau des cellules.

homologues à FR235222, projettent les auteurs. Il s'agira également pour l'équipe de M. Hakimi et ses collaborateurs de mieux étudier dans le modèle animal (souris) la capacité de FR235222 à éliminer les parasites (*Toxoplasma* et *Plasmodium*).

Image microscopique d'une cellule humaine infectée par *Toxoplasma gondii* avec la formation d'une rosette de 8 parasites



M. Hakimi bénéficie d'un Contrat Interface Inserm avec le Professeur Pelloux du CHU de Grenoble.

> Pour en savoir plus

Source

“Drug-inhibition of HDAC3 and epigenetic control of differentiation in Apicomplexa parasites”

Alexandre Bougdour,¹ Danièle Maubon,^{1,2} Patricia Baldacci,⁶ Philippe Ortet,³ Olivier Bastien,⁴ Anthony Bouillon,⁵ Jean-Christophe Barale,⁵ Hervé Pelloux,^{1,2} Robert Menard,⁶ Mohamed-Ali Hakimi,^{1*}

¹ UMR5163, Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Micro-organismes, CNRS-Université Joseph Fourier Grenoble 1, BP 170, F-38042 Grenoble cedex 9, France.

² Parasitologie–Mycologie, Département des Agents Infectieux, Centre Hospitalier Universitaire, BP 217, 38043 Grenoble, cedex 09, France.

³ CEA, DSV, IBEB, LEMiRE, CNRS, Université Aix-Marseille II, CEA Cadarache, F-13108 Saint-Paul-lez-Durance, France

⁴ UMR 5168 CNRS-CEA-INRA-Université J. Fourier, Laboratoire de Physiologie Cellulaire Végétale; Département Réponse et Dynamique Cellulaire; CEA Grenoble, 17 rue des Martyrs, F-38054, Grenoble cedex 09, France.

⁵ Unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites, Département de Parasitologie et de Mycologie, URA CNRS 2581, Institut Pasteur, Paris, 75724, France.

⁶ Unité de Biologie et Génétique du Paludisme, Institut Pasteur, Paris, France.

The Journal of experimental Medicine

<http://jem.rupress.org/cgi/content/abstract/jem.20082826>

Contact chercheur

Mohamed-Ali Hakimi

Tel : 04 76 63 74 69

Mel : Mohamed-ali.hakimi@ujf-grenoble.fr

Contact presse Inserm

Séverine Ciancia

Tel : 01 44 23 60 86

Mel : presse@inserm.fr