



Un parasite qui avance masqué

Pour échapper aux attaques du système immunitaire, l'agent de la malaria se cache dans les globules rouges. Des chercheurs bâlois étudient les effets induits par ce parasite à l'intérieur des cellules, afin de développer de nouveaux médicaments.

PAR FABIO BERGAMIN

Plasmodium falciparum est un parasite très astucieux. L'agent de la forme la plus sévère de malaria – un minuscule organisme constitué d'une seule cellule – cherche à échapper à la réponse immunitaire du patient infecté en se dissimulant à l'intérieur de ses globules rouges. Vu de l'extérieur, on ne voit pas grand-chose. Seules quelques rares protéines supplémentaires apparaissent à la surface des cellules sanguines et témoignent d'une infection. PfEMP1, tel est le nom de la plus importante d'entre elles. Elle est produite par l'agent de la malaria à l'intérieur des cellules hôtes, puis transportée à leur surface. Des chercheurs placés sous la houlette de Hans-Peter Beck de l'Institut tropical et de santé publique de Bâle cherchent à savoir comment ce processus se déroule exactement, ceci afin de pouvoir développer de nouveaux médicaments contre cette maladie qui tue plus de 800 000 personnes dans le monde chaque année.

L'agent de la malaria pénètre dans l'organisme humain suite à la piqûre d'un moustique anophèle infecté. Le parasite envahit d'abord les cellules du foie. Après environ une semaine, il change de cachette et attaque les globules rouges où il se

multiplie. En l'espace de deux jours, ces derniers peuvent chacun contenir une douzaine de parasites, voire davantage. Les globules rouges d'habitude souples deviennent rigides et s'agglutinent. S'ils passaient, comme c'est normalement le cas, par la rate qui agit comme un filtre, leurs défauts seraient détectés et ils seraient éliminés. La maladie ne pourrait donc pas apparaître.

Le contrôle de la rate est sans effet

Mais le parasite déjoue le contrôle de qualité dans la rate. Il produit la protéine PfEMP1 à l'intérieur de la cellule hôte et la transporte à sa surface. La PfEMP1 adhère aux parois des vaisseaux sanguins. Les cellules infectées restent ainsi coincées dans les veines et ne passent plus par la rate. «Ce n'est pas le parasite qui provoque la maladie et la mort, mais le fait que ses cellules hôtes s'accrochent aux parois capillaires», argue le professeur Beck. De fins vaisseaux peuvent ainsi être bouchés, ce qui provoque une vascularisation insuffisante de certains organes – également du cerveau dans des formes sévères de malaria. Cette adhésion des cellules suscite de plus une forte réaction immunitaire dans tout l'organisme avec pour conséquence une possible destruction des vaisseaux. Grâce à la protéine PfEMP1, les

parasites n'arrivent pas dans la rate. Mais il y a aussi un hic. Le système immunitaire considère la PfEMP1 comme une protéine étrangère et déclenche une réaction immunitaire contre les cellules sanguines infectées. Cette réaction est toutefois sans effet sur *Plasmodium*. Car le parasite ne possède pas seulement une protéine PfEMP1, mais des quantités. Le patrimoine génétique de chaque parasite contient 60 gènes avec le plan de construction d'une forme de PfEMP1. Toutes sont en mesure de s'accrocher aux vaisseaux sanguins. Le parasite peut ainsi régulièrement remplacer la protéine de surface par une autre.

La diversité des PfEMP1 est même encore plus grande : il n'y a pas seulement 60 gènes différents par parasite mais également d'importantes différences génétiques entre les divers agents pathogènes. Hans-Peter Beck et ses collègues ont examiné des patients atteints de paludisme dans différents pays africains et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. « Notre groupe de travail a trouvé pas moins de 1000 gènes de ce type », souligne le biologiste. Et cette immense diversité fait qu'il est pratiquement impossible de développer des vaccins ou des médicaments contre la malaria car ils ne seraient efficaces que contre une de ses formes.

Les scientifiques ont donc cherché à savoir comment la protéine était transportée à la surface de la cellule. « Si l'on pouvait bloquer ce transport, nous pourrions juguler la malaria », note Hans-Peter Beck. Sans PfEMP1 à la surface de la cellule hôte, l'agent n'aurait plus guère de chance de survivre.

Simple enveloppe cellulaire

Ce transport n'est pas assumé par des protéines du globule rouge mais par celles du parasite. Car le globule rouge n'est qu'une simple enveloppe cellulaire. Contrairement aux autres cellules humaines, il n'a pas de matériel génétique ni de machinerie produisant, sélectionnant et transportant des protéines. « Le fait que *Plasmodium* ait choisi les globules rouges comme cellules hôtes était peut-être une erreur à l'origine, relève le chercheur. Mais il s'est ensuite bien installé dans cette niche. »

Le parasite est toutefois obligé d'implanter sa propre machinerie protéique dans la cellule hôte. Celle-ci était jusqu'ici mal connue. Le parasite possède quelque 6000 protéines différentes – un tiers de la quantité présente chez l'homme. Les biologistes bâlois ont pu identifier en laboratoire quelques protéines impliquées dans le transport de la PfEMP1. Ils y sont parvenus grâce à la technologie génétique, grâce à des parasites « knock out » auxquels un gène



particulier et la protéine correspondante faisaient défaut. Certains d'entre eux se sont développés en culture cellulaire de la même manière que les parasites non modifiés, mais la PfEMP1 n'était pas présente à leur surface, un indice montrant que la protéine manquante joue un rôle dans son transport.

Assemblage sensé

La mission exacte de la protéine de transport identifiée et son mode d'action n'ont pas encore été étudiés. « C'est comme si nous avions trouvé de nombreuses pièces d'une voiture, mais que nous devons encore les assembler de façon sensée », fait valoir Hans-Peter Beck. Et c'est ce que veulent faire maintenant les chercheurs. Ils veulent aussi en savoir davantage sur l'incroyable diversité de la protéine de surface. Certaines variantes pourraient en effet être liées à des modes particuliers d'évolution de la maladie. « Toutes les formes de PfEMP1 n'adhèrent pas aussi bien aux parois capillaires, note le professeur Beck. Nous supposons que le parasite produit au début de l'infection celles qui adhèrent le mieux afin d'avoir une chance de survivre. » Plus la maladie dure et plus le système immunitaire oblige le parasite à changer de protéine de surface. Ce sont alors les moins adhésives qui entrent en jeu. « Dans les pays tropicaux, il y a des patients chroniques qui ne présentent presque plus de symptômes. » Chez eux, le parasite ne produit que les variantes qui adhèrent le moins bien. La plupart des globules rouges déficients sont alors éliminés par la rate.

Comprendre ces liens serait utile du point de vue thérapeutique. Car les diverses manifestations de la malaria se distinguent par leur dangerosité. « Nous pourrions ainsi déterminer la forme de PfEMP1 présente chez le patient et les risques qu'elle implique. » ■

La malaria reste mortelle. Sa forme la plus sévère tue plus de 800 000 personnes par an, notamment en Afrique tropicale (ci-dessus). Agents du paludisme faisant éclater des globules rouges (à gauche).

Photo : John Stanmeyer/VII