



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 24 juin 2021



University of
Zurich UZH

PAUL SCHERRER INSTITUT



Empêcher l'entrée par effraction du parasite de la toxoplasmose

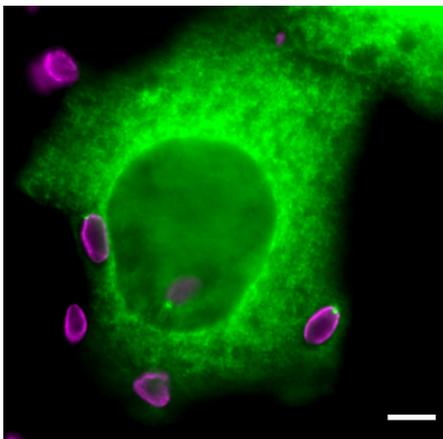
Des scientifiques des universités de Genève et de Zurich et du PSI ont identifié la structure et les fonctions de RON13, une enzyme du parasite de la toxoplasmose indispensable au mécanisme infectieux chez l'être humain.

Toxoplasma gondii, le parasite responsable de la toxoplasmose, est capable d'infecter quasiment tous les types de cellules. On estime que près de 30% de la population mondiale est chroniquement infectée, pour la grande majorité de manière asymptomatique. Une infection au cours de la grossesse peut cependant entraîner de graves pathologies développementales chez l'enfant à naître. Comme les autres membres de la grande famille des Apicomplexes, il s'agit d'un parasite intracellulaire obligatoire qui, pour survivre, doit absolument pénétrer à l'intérieur des cellules de son hôte afin de détourner ses machineries à son avantage. Comprendre comment il y parvient permettra d'envisager des stratégies de prévention et de contrôle plus efficaces que celles disponibles actuellement. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'Université de Zurich (UZH) et l'Institut Paul Scherrer (PSI) à Villigen, ont identifié le rôle clé de RON13, une protéine du parasite essentielle à ce processus d'invasion. La structure tridimensionnelle et le site d'action de cette enzyme sont atypiques, offrant la possibilité de concevoir des inhibiteurs très précis pour stopper l'infection. Ces résultats sont à découvrir dans la revue *Nature Communications*.

Chez les organismes eucaryotes, certaines enzymes, appelées kinases, régulent une grande variété de processus biologiques fondamentaux. «Ces enzymes modifient les protéines en ajoutant ou en enlevant des groupements phosphate qui, comme le ferait un interrupteur, allument ou éteignent les fonctions cellulaires selon les besoins», explique Oscar Vadas, chercheur au Département de microbiologie et médecine moléculaire de la Faculté de médecine de l'UNIGE, spécialiste de la biochimie des protéines et co-auteur de cette étude. «Or, les kinases sont des cibles de prédilection dans le développement de médicaments car, d'une part, elles sont relativement faciles à inhiber, et d'autre part elles sont impliquées dans de nombreuses pathologies. Elles font donc l'objet d'intenses recherches.» Dans cette optique, l'identification d'une kinase essentielle à la survie d'un pathogène ouvre la voie au développement de nouvelles thérapies.

Une kinase étudiée sous toutes ses coutures

L'identification de RON13, une kinase du Toxoplasme, est rapidement devenu un sujet d'étude très attractif à la lumière de son rôle prépondérant dans la capacité invasive du parasite. «Afin de comprendre les processus biologiques contrôlés par cette enzyme, tant au niveau cellulaire que moléculaire, nous avons combiné plusieurs technologies de pointe», indique Adrian Hehl, professeur à l'UZH. La cryo-microscopie électronique a permis d'identifier une structure modulaire supplémentaire absente chez toutes les autres kinases précédemment étudiées, mais essentielle à l'activité de RON13. La microscopie à expansion a démontré des changements morphologiques chez le para-



© UNIGE - Soldati-Favre

En vert, une cellule humaine infectée par des parasites *Toxoplasma gondii* (en violet).

Illustrations haute définition

contact

Dominique Soldati-Favre

Professeure ordinaire
Département de microbiologie
et médecine moléculaire
Faculté de médecine UNIGE
+41 22 379 56 72
Dominique.Soldati-Favre@unige.ch

Adrian Hehl (anglais)

Professeur de parasitologie
moléculaire
Université de Zurich
+41 44 635 85 26
adrian.hehl@access.uzh.ch

Volodymyr Korkhov (anglais)

Professeur au Groupe de
recherche sur les mécanismes
de la transduction des signaux
Paul Scherrer Institut
+41 56 310 28 42
volodymyr.korkhov@psi.ch

DOI: [10.1038/s41467-021-24083-y](https://doi.org/10.1038/s41467-021-24083-y)

site grâce à des images de haute résolution. Enfin, la protéomique a permis d'identifier les cibles de cette kinase qui sont relâchées dans la cellule hôte pour favoriser son invasion, ou encore la génétique pour étudier l'impact de l'absence de cette kinase sur la croissance du parasite.

«Ces analyses sophistiquées ont également pu être réalisées grâce aux plateformes de technologie de haute-précision de la Faculté de médecine de l'UNIGE, mises à la disposition des équipes de recherche», indique Dominique Soldati-Favre, directrice du Département de microbiologie et médecine moléculaire de la Faculté de médecine de l'UNIGE, qui a dirigé ces travaux. «En mettant en commun nos différentes expertises, nous avons pu identifier précisément les interactions à l'œuvre et comprendre, au niveau atomique, la structure de cette kinase», souligne Volodymyr Korkhov, professeur au PSI.

Sans RON13, pas d'invasion

RON13 est une kinase localisée dans un compartiment unique du parasite, une organelle contenant des protéines destinées à être injectées dans l'hôte. Sans elle, l'infection des cellules de l'hôte s'avère impossible. «Pour confirmer ces résultats, nous avons infecté des souris avec une souche du parasite dépourvu de RON13 : ce dernier est devenu totalement inoffensif, à tel point que les souris n'ont pas montré de réponse immunitaire spécifique», relate Dominique Soldati-Favre.

De plus, ces caractéristiques si particulières rendent RON13 insensible à un inhibiteur efficace sur la majorité des kinases. «D'un point de vue thérapeutique, c'est une excellente nouvelle», se réjouit Oscar Vadas. «En effet, cela signifie que l'on peut la cibler très précisément sans affecter les kinases humaines, limitant les effets secondaires du traitement.» Par ailleurs, si ces travaux se sont concentrés sur le parasite de la toxoplasmose, d'autres pathogènes de la famille des Apicomplexes utilisent les mêmes procédés d'invasion. Il est donc envisageable qu'une kinase similaire à RON13 joue un rôle essentiel dans l'infection par d'autres parasites, notamment par *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable du paludisme.

Ces travaux ont été réalisés grâce au soutien de la Fondation Carigest SA et du Fonds national suisse pour la recherche scientifique (FNS).

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch