



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

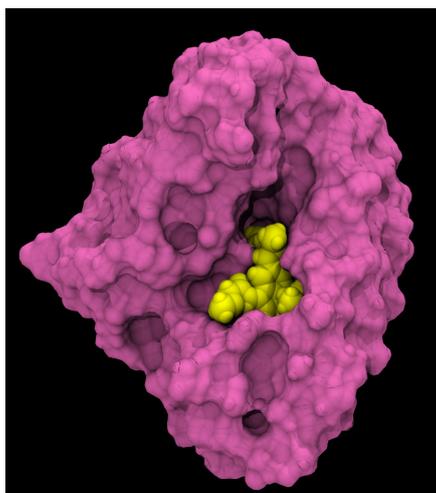
COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 12 mars 2014

UNE MOLÉCULE TAILLÉE SUR ME- SURE CONTRE LE PALUDISME

Une équipe de l'UNIGE découvre le talon d'Achille du Plasmodium et lui décoche une flèche moléculaire pour le terrasser.

Le parasite de la malaria est particulièrement pernicieux, car il est équipé pour développer des résistances aux traitements. Le manque de nouvelles approches thérapeutiques contribue également à la persistance de ce fléau d'envergure mondiale. Une étude conduite par Didier Picard, professeur à la Faculté des sciences de l'Université de Genève (UNIGE), décrit une nouvelle classe de molécules ciblant les deux problèmes à la fois. A l'aide d'outils informatiques de modélisation ultra sophistiqués, les chercheurs sont parvenus à identifier un type de molécules candidates toxiques pour le pathogène, mais pas pour les globules rouges humains infectés. L'étude, menée en collaboration avec des chercheurs de l'Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne (EPGL) et de l'Université de Bâle, est publiée dans le *Journal of Medicinal Chemistry*.



Représentation modélisée d'une molécule inhibitrice (jaune) dans une 'niche' de la protéine HSP90 du parasite (rose). © Tai Wang, Université de Genève.

La forme la plus sévère du paludisme est causée par l'infection du *Plasmodium falciparum*. L'éradication de ce parasite est d'autant plus difficile qu'il devient résistant aux traitements. Le groupe de Didier Picard, professeur de biologie à la Faculté des sciences de l'UNIGE, s'intéresse de près à la protéine Heat Shock Protein 90 (HSP90), qui joue un rôle central pour de nombreux facteurs impliqués dans le cycle de vie, la survie et la résistance du pathogène..

Modéliser la protéine-cible du *Plasmodium*

Exprimée dans des organismes aussi divers que les bactéries et les cellules de mammifères, HSP90 fonctionne comme une 'chaperonne', en assistant d'autres protéines, en temps normal comme en cas de stress. Chez le *Plasmodium*, l'HSP90 protège les protéines parasitaires lors des fortes fièvres déclenchées par sa présence. La chaperonne participe également à la maturation du pathogène dans les globules rouges humains. «Notre but était de déterminer s'il existe une différence entre la forme humaine et la forme parasitaire d'HSP90, que l'on pourrait exploiter à des fins thérapeutiques», explique Tai Wang, doctorant au Département de biologie cellulaire de l'UNIGE.

Le doctorant a employé des outils informatiques de modélisation ultra sophistiqués pour caractériser les diverses conformations tridimensionnelles de l'HSP90 parasitaire. «Il existe dans la chaperonne humaine une 'niche' qui lie des molécules connues pour inhiber son activité. Je l'ai comparée à celle du *Plasmodium*, espérant trouver une différence pouvant être ciblée par un inhibiteur spécifique, mais en vain», rapporte le chercheur.

il a effectué le **criblage d'une librairie virtuelle contenant plus d'un million de composés chimiques**, en retenant ceux pouvant se loger dans cette niche

Un criblage effectué entièrement *in silico*

C'est en examinant l'HSP90 du pathogène sous toutes ses coutures informatiques que Tai Wang a découvert une autre niche capable de lier des substances inhibitrices, totalement absente chez son *alter ego* humain. A l'aide d'un superordinateur, il a effectué le criblage d'une librairie virtuelle contenant plus d'un million de composés chimiques, en retenant ceux pouvant se loger dans cette niche. Ce criblage *in silico* l'a mené à sélectionner cinq candidats. Ces expériences ont ensuite été complétées par une technique de modélisation 'en temps réel'. «Les simulations m'ont permis d'analyser la dynamique d'interaction entre l'HSP90 et les candidats et de découvrir des inhibiteurs qui interagissent de façon spécifique avec la chaperonne du *Plasmodium falciparum*».

Les molécules ont ensuite été testées *in vitro* dans différents systèmes. Les biologistes ont notamment démontré la toxicité de ces inhibiteurs sur des cultures de *Plasmodium falciparum*, à des doses capables de tuer les parasites sans affecter les globules rouges infectés. «Ces molécules, récemment brevetées, font partie d'un groupe de composés apparentés aux 7-azaindoles, qui se lient exclusivement à l'HSP90 du parasite, mais pas à la forme humaine. La prochaine étape sera de les peaufiner pour pouvoir effectuer les tests cliniques», conclut Didier Picard.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Didier Picard

+41 22 379 68 13
didier.picard@unige.ch