

Unité de recherche Inserm 415 « Pathogenèse du sida et des infections à tropismes immunitaire et nerveux »

Directeur : Jean-Claude Ameisen

Un des objectifs essentiels de l'unité est l'identification des bases moléculaires et cellulaires qui déterminent la persistance et la pathogenèse des agents infectieux, c'est-à-dire des mécanismes qui leur permettent d'établir des interactions étroites avec les cellules et les tissus qu'ils infectent, tout en échappant à la réponse du système immunitaire. L'exploration de la capacité des agents infectieux à déréguler les programmes physiologiques de suicide cellulaire (apoptose) représente un aspect important et nouveau, qui fournit une grille de lecture permettant de réinterpréter les bases de l'équilibre hôte/agent infectieux et de la pathogenèse des désordres causés par les infections virales et parasitaires. Les cinq programmes de recherche de l'unité sont développés en collaboration avec de nombreux laboratoires français et étrangers.

Régulation de la mort cellulaire (apoptose) et pathogenèse du sida

Le sida pose le problème très général de la nature des mécanismes par lesquels un agent infectieux peut provoquer l'effondrement complet des deux systèmes de régulation les plus complexes de l'organisme, le système immunitaire et le système nerveux central. Ce programme de recherches (Prix Inserm/Académie des sciences 1993) est fondé sur l'hypothèse que la dérégulation des programmes d'apoptose pourrait jouer un rôle majeur dans la pathogenèse du sida, et vise à identifier les mécanismes impliqués dans l'induction de ces phénomènes et à déterminer les approches susceptibles de les prévenir. Le premier axe concerne l'exploration de l'apoptose dans diverses espèces de primates infectées par le VIH ou par des virus de l'immunodéficience du singe (VIS), pour lesquelles c'est la nature génétique de l'espèce infectée, et/ou la nature génétique du virus, qui détermine le fait que l'infection va provoquer ou non un sida.

Le deuxième concerne l'étude du rôle joué par les cytokines, les signaux de communication solubles de la réponse immune, dans la régulation de l'apoptose. Ces travaux suggèrent que la capacité des cytokines Th1/Th2 à réguler les phénomènes d'apoptose pourrait représenter l'un des mécanismes majeurs par lesquels elles orientent la réponse immune.

Enfin, le troisième tente de déterminer la faisabilité d'une approche de thérapie génique visant à prévenir l'apoptose au cours de l'infection par le VIH, par la transfection de gènes régulant la mort cellulaire.

Bases moléculaires de la pathogenèse des trypanosomatidae

Les parasites intracellulaires *Trypanosoma cruzi* et *Leishmanies* sont à l'origine de deux endémies importantes dans les pays en développement, dont la pathogenèse est liée à une dérégulation de la réponse immune, la maladie de Chagas et les leishmanioses. Ce programme vise à identifier les facteurs de virulence de ces parasites, à caractériser des antigènes à potentialité diagnostique ou vaccinale, ainsi que les mécanismes en cause dans les phénomènes immunopathologiques. Plus récemment, a été abordée l'étude des gènes dont l'expression permet la différenciation de ces protozoaires et, en particulier, l'acquisition par *Trypanosoma cruzi* d'un phénotype permettant l'adaptation au vecteur invertébré et à l'hôte vertébré et, chez l'hôte vertébré, l'infection cellulaire et la multiplication intracellulaire. Des gènes codant pour des protéines homologues à des facteurs d'élongation, à des protéines de stress ou à des protéines impliquées dans la différenciation de la levure ont été clonés et séquencés dans ces parasites ; la transfection stable de ces gènes dans les protozoaires permet actuellement l'étude fine de leur rôle. L'objectif, à terme, est d'identifier les bases moléculaires de la pathogenèse de ces infections.

Bases moléculaires de l'interaction de *Toxoplasma gondii* et de son hôte

La pathogénicité de *Toxoplasma gondii*, parasite intracellulaire strict, se révèle dans les cas d'immunodéficience ou d'immaturation du système immunitaire. Elle conduit à des infections sévères comme l'encéphalite toxoplasmique chez les patients atteints de sida et la toxoplasmose congénitale chez le fœtus contaminé par voie transplacentaire.

Parmi les protozoaires pathogènes, les toxoplasmes sont les seuls pour lesquels il est possible de combiner la génétique classique et la génétique moléculaire et ils sont, à ce titre, considérés comme modèle d'étude du parasitisme intracellulaire. Ce programme vise :

- à comprendre, par la transfection et la transgénèse des toxoplasmes, le rôle des molécules de granules denses du toxoplasme et l'étude des mécanismes de leur sécrétion,
- à utiliser les toxoplasmes comme vecteur d'expression et à étudier la réponse immune vis-à-vis de diverses préparations d'intérêt vaccinal telles que le BCG recombinant, dans le but d'optimiser les préparations antigéniques d'intérêt diagnostique ou immunoprophylactique
- à étudier les mécanismes impliqués au cours d'un déficit immunitaire dans la réactivation des toxoplasmes enkystés dans le cerveau
- enfin, à explorer les bases moléculaires de la différenciation parasitaire (tachyzoïtes / bradyzoïtes).

Pathogénie expérimentale

Ce programme a pour objectif la création et l'étude de modèles expérimentaux qui permettent l'approche in vivo des processus physiopathologiques et l'évaluation d'approches thérapeutiques. Deux modèles sont abordés : les encéphalopathies spongiformes transmissibles et l'infection par le VIH des souris SCID-Hu, dont le développement nécessite un laboratoire P3 actuellement en construction. Toutes les encéphalopathies spongiformes, humaines et animales, sont expérimentalement transmissibles. L'utilisation de souris transgéniques pour la protéine PrP permet d'explorer la possibilité du passage des encéphalopathies spongiformes animales à l'homme. Par ailleurs, la découverte que les souris SCID sont résistantes aux encéphalopathies spongiformes et que le transfert de cellules spléniques de souris les rend susceptibles suggère un rôle possible des cellules immunes dans le développement de ces encéphalopathies. D'autre part, l'infection par le VIH des souris SCID-Hu permet d'explorer les mécanismes de la déplétion lymphocytaire T CD4+, la modulation de l'infection au VIH-1 exercée par des traitements immunologiques ou médicamenteux ; enfin, l'association d'une greffe de lambeau cutané humain devrait permettre l'étude d'une réponse immune à visée vaccinale.

Interfaces : dérèglement de la survie cellulaire et échappement au système immunitaire

Ce programme a été mis en place dans le but de permettre l'émergence d'une thématique commune aux différents programmes de l'unité (apoptose, sida, trypanosomiase, leishmaniose, toxoplasmose). Trois axes sont actuellement explorés. Le premier concerne le rôle de l'infection des cellules du système immunitaire et de l'apoptose lymphocytaire T dans la régulation de la réponse immune et la pathogenèse des infections par trypanosome, leishmanies, et toxoplasme ; le second, le rôle de la réponse immune antiparasitaire dans le contrôle de l'infection cérébrale par le toxoplasme ; le troisième concerne l'exploration du rôle de l'infection et de la différenciation parasitaire sur la régulation de la survie et de la mort des cellules infectées. L'objectif de ce programme est d'explorer l'existence de bases moléculaires et cellulaires communes à la pathogenèse des atteintes du système immunitaire et/ou nerveux causées par les rétrovirus et les parasites.