

Parasitologie moléculaire

Prof. David PEREZ-MORGA, Chargé de cours

Localisation : IBMM, rue Prof. Jeener et Brachet 12, B-6041 Gosselies

tél 02/650 9854 fax 02/650 9750 email david.perez-morga@ulb.ac.be

Thèmes de recherche

Les trypanosomes Africains sont des Protozoaires parasites véhiculés par la mouche tsé-tsé. Ils provoquent la maladie du sommeil chez l'homme et la nagana chez le bétail. La première maladie tue plusieurs centaines de milliers de personnes par an, et la deuxième entrave considérablement la production de viande et de lait sur plus d'un tiers du continent Africain. Par conséquent, les trypanosomes constituent un fléau majeur, et l'élaboration de stratégies de lutte s'impose de façon évidente.

Par ailleurs, ces organismes se sont révélés être un remarquable modèle d'étude, et ce, à deux niveaux. D'abord les caractéristiques de leur développement autorisent l'étude approfondie, c'est-à-dire génétique, des stratégies fascinantes par lesquelles les parasites en général échappent aux défenses de leurs hôtes. Il s'agit en particulier de la variation antigénique (changement continu de la surface du parasite), de l'immunosuppression (dérèglement actif du système immunitaire de l'hôte), de la résistance à la lyse par un facteur du sérum humain, l'apolipoprotéine L1 (apoL1), ainsi que d'une restriction spatiale de leurs échanges avec le milieu extérieur (l'ensemble des récepteurs étant localisés dans un renflement de la membrane cytoplasmique moins accessible au système immunitaire). La combinaison de ces stratégies permet au parasite non seulement d'échapper en permanence à la réponse immunitaire, mais aussi d'utiliser cette réponse à son profit. L'analyse des mécanismes génétiques impliqués a révélé un potentiel de variation énorme basé sur la combinatoire de processus simples, mais ce domaine recèle encore bien des énigmes. Plus généralement, l'analyse des interactions subtiles entre le parasite et son hôte représente un secteur où notre laboratoire investit un effort important, notamment dans l'étude, chez les trypanosomes pathogènes (*T.b. rhodesiense*, *T.b. gambiense*), du mécanisme de résistance aux effets lytiques de l'apoL1 et le mécanisme de mort cellulaire provoqué par cette protéine dans les trypanosomes sensibles à l'apoL1 (*T. b. brucei*). Ce mécanisme présente un composant de perméabilisation de la membrane mitochondriale par l'apoL1 qui demeure totalement inexploré. Il va sans dire que ce type de recherche s'intègre aussi dans un contexte d'identification de nouvelles stratégies vaccinales et médicamenteuses. Ensuite, dans le cas des trypanosomes il est possible d'étudier expérimentalement les mécanismes génétiques et cellulaires qui président à la différenciation cellulaire au cours du cycle de développement. Lorsque le parasite passe de la mouche tsé-tsé au sang du mammifère, et vice-versa, des changements rapides et radicaux de morphologie et de physiologie permettent au parasite s'adapter aux conditions extrêmement différentes de son environnement. Cette étude a déjà conduit à des découvertes surprenantes et originales, telles que l'organisation des gènes en unités de transcription polycistroniques, ou encore l'existence de très nombreuses adénylate cyclases à structure de récepteurs. Ce domaine est encore largement inexploré, et il n'y a aucun

doute que des observations importantes de biologie moléculaire et cellulaire fondamentale restent à faire.

Etude du rôle de la famille des apolipoprotéines L (apoL)

L'apolipoprotéine L1 (apoL1) est le premier membre de la famille apoL à avoir été décrit. C'est une protéine sérique humaine dont nous avons démontré la capacité à lyser les trypanosomes africains. Elle est la seule à posséder cette capacité parmi les dizaines de membres connus (toutes espèces de mammifères confondues) de la famille multigénique des apoLs. Ces protéines ont donc été découvertes récemment et constituent un domaine de recherche quasiment vierge. Une question qui demeure sans réponse est donc : quel est le rôle (patho-) physiologique de ces protéines ? La présence d'un domaine BH3 chez tous les membres de la famille suggère une réponse à cette question : Les apoL joueraient un rôle dans les processus de mort cellulaire programmée. Ceci est supporté par la description récente d'actions pro- ou antiapoptotiques ou -autophagiques de membres de la famille et de leur capacité à interagir avec des membres de la famille Bcl. D'autres fonctions sont suggérées par l'induction de leur expression dans des conditions inflammatoires ou leur capacité d'interagir avec des lipides. Nous étudions leur rôle possible dans différents cas de mort ou souffrance cellulaire tels l'inflammation, l'athérosclérose, le cancer, l'infection par des bactéries ou des virus et le contrôle de la réaction immunitaire. Ceci avec une approche multidisciplinaire de biologie moléculaire, biologie cellulaire et biochimie sur des systèmes *in vitro* et *in vivo* (souris transgéniques).

Expertise du laboratoire :

Biologie moléculaire, biologie cellulaire, biochimie, microbiologie, microscopie électronique à transmission et balayage et microscopie à épifluorescence et confocale.

Publications représentatives

1. Fontaine F, Lecordier L, Vanwalleghem G, Uzureau P, Van Reet N, Fontaine M, Tebabi P, Vanhollebeke B, Büscher P, Pérez-Morga D, Pays E (2017). APOLs with low pH dependence can kill all African trypanosomes. **Nature Microbiol.** 2:1500-1506.
2. Vanwalleghem G, Fontaine F, Lecordier L, Tebabi P, Klewe K, Nolan DP, Yamarlyo-Botté Y, Botté C, Kremer A, Burkard GS, Rassow J, Roditi I, Pérez-Morga D, Pays E. (2015). Coupling of lysosomal and mitochondrial membrane permeabilization in trypanolysis by APOL1. **Nature Comm.**, 6, 8078.
3. Lecordier L, Uzureau P, Tebabi P, Brauner J, Benghiat FS, Vanhollebeke B, Pays E. (2015). Adaptation of *Trypanosoma rhodesiense* to hypohaptoglobinaemic serum requires transcription of the APOL1 resistance gene in a RNA polymerase I locus. **Mol Microbiol.**, 97, 397-407.
4. Pays E, Vanhollebeke B, Uzureau P, Lecordier L, Pérez-Morga D. (2014). The molecular arms race between African trypanosomes and humans. **Nature Rev Microbiol.** 12, 575-84.

5. Lecordier L, Uzureau P, Tebabi P, Pérez-Morga D, Nolan D, Schumann Burkard G, Roditi I, Pays E. (2014). Identification of *Trypanosoma brucei* components involved in trypanolysis by normal human serum. **Mol Microbiol.**, 94, 625-36.
6. Pays E, Vanhollebeke B, Uzureau P, Lecordier L, Pérez-Morga D. (2014). The molecular arms race between African trypanosomes and humans. **Nat Rev Microbiol.**, 12, 575-84.
7. Uzureau P, Uzureau S, Lecordier L, Fontaine F, Tebabi P, Homblé F, Grélard A, Zhendre V, Nolan DP, Lins L, Crowet JM, Pays A, Felu C, Poelvoorde P, Vanhollebeke B, Moestrup SK, Lyngsø J, Pedersen JS, Mottram JC, Dufourc EJ, Pérez-Morga D, Pays E. (2013) Mechanism of *Trypanosoma brucei* gambiense resistance to human serum. **Nature**, 501, 430-4.
8. Vanhollebeke B, De Muylder G, Nielsen MJ, Pays A, Tebabi P, Dieu M, Raes M, Moestrup SK, Pays E.A. (2008). Haptoglobin-hemoglobin receptor conveys innate immunity to *Trypanosoma brucei* in humans. **Science**, 320, 677-81.
9. Perez-Morga D, Vanhollebeke B, Paturiaux-Hanocq F, Nolan DP, Lins L, Homble F, Vanhamme L, Tebabi P, Pays A, Poelvoorde P, Jacquet A, Basseur R, Pays E (2005) Apolipoprotein L-I promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. **Science**, 309, 469-472.
10. Vanhamme, L., Paturiaux-Hanocq, F., Poelvoorde, P., Nolan, D., Lins, L., Van Den Abbeele, J., Pays, A., Tebabi, P., Xong, H.V., Jacquet, A., Moguilevsky, N., Dieu, M., Kane, J.P., De Baetselier, P., Basseur, R. and Pays, E. (2003) Apolipoprotein L-1 is the trypanosome lytic factor of human serum. **Nature**, 422, 83-87.
11. Xong, H.V., Vanhamme, L., Chamekh, M., Chimfwembe, C.E., Van den Abbeele, J., Pays, A., Van Meirvenne, N., Hamers, R., De Baetselier, P., and Pays, E. (1998) A VSG expression site-associated gene confers resistance to human serum in trypanosomes. **Cell** 95, 839-846.
12. Uzureau S, Coquerelle C, Vermeiren C, Uzureau P, Van Acker A, Pilotte L, Monteyne D, Acolty V, Vanhollebeke B, Van den Eynde B, Pérez-Morga D, Moser M, Pays E. (2016) Apolipoproteins L control cell death triggered by TLR3/TRIF signaling in dendritic cells. **Eur J Immunol** 46, 1854-66.

