

Découverte d'un nouvel inhibiteur pour lutter contre le paludisme

Des scientifiques ont identifié et caractérisé un nouvel inhibiteur qui empêche le parasite du paludisme d'infecter les globules rouges humains. Non toxique pour les cellules humaines, il cible une partie du parasite différente des traitements actuels. La structure, découverte en utilisant les lignes de biologie structurale de l'ESRF, le Synchrotron Européen de Grenoble, grâce à une collaboration avec l'Institut Curie et l'Université du Vermont, ouvre la voie à de nouveaux médicaments préventifs du paludisme. Les résultats sont publiés dans *Nature Communications*.

Le paludisme, causé par le parasite *Plasmodium* et transmis par la piqûre d'un moustique anophèle infecté, représente un problème de santé mondial majeur. En 2020, selon l'OMS, le paludisme a causé 627 000 décès, dont la majorité étaient des enfants de moins de cinq ans. En 2021, près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de paludisme. Et, selon le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, le changement climatique mondial risque d'entraîner l'apparition du paludisme en Europe dans les décennies à venir.

Ces dernières années, les thérapies antipaludiques ont connu des progrès remarquables. Cependant, le parasite développe une résistance à tous les traitements existants, y compris les traitements principaux à base d'artémisinine. Depuis octobre 2021, un vaccin contre le paludisme est commercialisé mais son efficacité reste modeste.

C'est pourquoi, la communauté internationale est toujours à la recherche de nouveaux traitements. Dans ce contexte, il y a six ans, une collaboration internationale de scientifiques, issus de l'Institut Curie (Julien Robert-Paganin, Anne Houdusse), de l'université du Vermont, États-Unis (Kathleen Trybus) et de l'université Imperial College, Londres (Jake Baum), a étudié un complexe moléculaire appelé glidéosome, qui joue un rôle crucial dans le déplacement du parasite *Plasmodium falciparum* (Pf). Les scientifiques ont découvert que la capacité du parasite à se déplacer et à infecter était due à une protéine clé du glidéosome : la myosine A du Pf (*PfMyoA*). Les myosines sont une grande classe de moteurs moléculaires qui produisent la contraction des systèmes musculaires en utilisant l'ATP, molécule transporteuse d'énergie la plus abondante dans l'organisme. Ce qui est intéressant avec *PfMyoA*, c'est qu'elle est spécifique aux parasites du paludisme et est suffisamment différente des myosines humaines pour pouvoir être utilisée comme cible pour le développement de médicaments.

En s'appuyant sur ces découvertes, l'équipe scientifique s'est concentrée sur l'étude d'un inhibiteur prometteur, appelé *KNX-002*, qui se lie spécifiquement à la *PfmyoA*. L'inhibiteur a été fourni par la société pharmaceutique Kainomyx, inc. (USA) et a ensuite été cristallisé avec le moteur *PfMyoA* à l'ESRF, le Synchrotron Européen (Grenoble), qui produit la source de lumière la plus intense au monde. La structure a pu être résolue en utilisant les puissants rayons X du nouveau synchrotron ESRF-EBS, sur la ligne de biologie structurale ID30B. La structure atomique montre comment l'inhibiteur *KNX-002* se fixe à proximité de la poche de liaison de l'ATP de la *PfMyoA*, bloquant ainsi sa capacité à produire de la force. La molécule a également été étudiée sur des parasites vivants et les scientifiques ont obtenu des résultats très prometteurs. En présence de *KNX-002*, les parasites n'infectent pas les globules rouges humains.

« C'est très motivant de participer à cette étude scientifique qui ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de traitement contre le paludisme. », explique Dihia Moussaoui, co-premier auteur de l'article et chercheur post-doctoral à l'ESRF. « L'un des grands défis de cette recherche a été la phase de cristallisation. Il s'agissait de cristalliser la protéine, qui est intrinsèquement flexible, avec l'inhibiteur, ce qui a pris plus de six mois."

"La configuration de la ligne ID30B a été essentielle pour optimiser la collecte de données à partir de cristaux complexes", explique Christoph Müller-Dieckmann, scientifique responsable de la ligne de biologie structurale ESRF-ID30B et co-auteur de la publication. "Le succès de cette recherche est dû aux performances uniques dont nous disposons maintenant avec le nouveau synchrotron ESRF-EBS, que ce soit en termes de brillance, taille et stabilité du faisceau. Cela ouvre de nouvelles perspectives pour ce type d'expérience en biologie structurale.", ajoute-t-il.

En complément du travail effectué à l'ESRF, les scientifiques ont également utilisé les techniques de cinétique transitoire et de parasitologie pour mieux comprendre l'inhibiteur. La découverte du nouvel inhibiteur KNX-002 ouvre la voie au développement d'une nouvelle génération de traitements préventifs antipaludiques, d'autant que cet inhibiteur n'est pas toxique pour les cellules humaines et qu'aucun traitement actuel ne cible *PfMyoA*. "Ces résultats démontrent que la myosine A du *Pf* est une cible antipaludique prometteuse et notre prochaine étape consistera à améliorer la combinaison entre l'inhibiteur et la myosine", conclut Dihia Moussaoui.

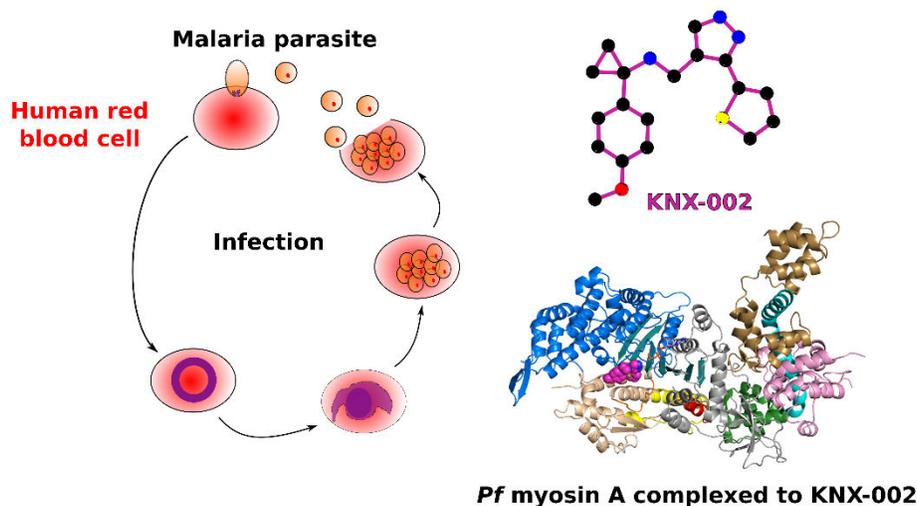


Schéma : le paludisme est causé par l'infection des globules rouges par le parasite Plasmodium. L'invasion des globules rouges repose sur un moteur moléculaire spécifique, la myosine A. L'étude décrit et caractérise un nouvel inhibiteur KNX-002 qui cible spécifiquement la myosine A de Plasmodium falciparum (PfMyoA). La structure de PfMyoA combinée avec KNX-002 a été résolue à haute résolution, ouvrant la voie à la conception de nouveaux composés antipaludiques.

Référence : Moussaoui, D., Robblee, J.P., Robert-Paganin, J. _et al._ *Mechanism of small molecule inhibition of *Plasmodium falciparum* myosin A informs antimalarial drug design.* *Nat Commun* 14, 3463 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38976-7>

Contacts scientifiques : (French, English) Dihia Moussaoui, dihia.moussaoui@esrf.fr

Lien photos : https://we.tl/t-aoYZAT7Rr8?utm_campaign=TRN_TDL_05&utm_source=sendgrid&utm_medium=email&trk=TRN_TDL_05

ESRF - Contact presse : press@esrf.fr
 Delphine Chenevier, Head of communication, delphine.chenevier@esrf.fr - +33 6 07 16 18 79
<http://www.esrf.fr/> @esrfsynchrotron