

## INFORMATION PRESSE

La Tronche, le 24 février 2020

### Un nouveau modèle in vitro de reproduction sexuée du parasite Toxoplasma comme alternative à l'expérimentation sur les chats

Les chats sont les seuls animaux dans lesquels le parasite Toxoplasma effectue une reproduction sexuée, limitant ainsi l'étude de la transmission de la toxoplasmose à l'Homme. Dayana C. Farhat et ses collègues (IAB, Inserm U 1209 / CNRS UMR 5309 / UGA) ont réussi à produire in vitro les formes sexuées en reprogrammant l'épigénome de Toxoplasma. Cette étonnante découverte publiée dans *Nature Microbiology* révèle une face, longtemps cachée, du cycle parasitaire, et ce sans recourir à l'expérimentation sur des chats.

Toxoplasma est l'agent pathogène responsable de la toxoplasmose, une maladie sans gravité lorsqu'elle est contractée chez un sujet immunocompétent ou en dehors d'une grossesse. Lorsqu'elle est congénitale, la toxoplasmose peut se manifester par des malformations neurologiques sévères et une atteinte de la rétine, pouvant conduire à la cécité. La toxoplasmose peut être aussi gravissime chez le malade immunodéprimé (SIDA - greffes d'organes - thérapies anticancéreuses). Les principaux modes de contamination sont d'origine alimentaire. L'homme se contamine habituellement en ingérant les kystes présents dans les viandes, ou des oocystes provenant des matières fécales d'un chat infecté et souillant les légumes, les fruits ou l'eau.

Si la reproduction sexuée constitue un élément central dans la pathogénèse de la toxoplasmose et la transmission du parasite entre les animaux, cette étape clé du cycle parasitaire reste encore mal étudiée à l'échelle moléculaire, en partie dû à la difficulté à cultiver in vitro les formes sexuées ; pour des raisons évidentes d'éthique, l'utilisation de chats est quant à elle restreinte par la législation.

Pour répondre à ce défi, une équipe américaine a récemment essayé de mimer l'environnement intestinal du chat en stimulant des souris à produire des oocystes (<https://www.theatlantic.com/science/archive/2019/07/groundbreaking-parasite-study-good-news-cats/593779/>).

L'équipe dirigée par le chercheur Inserm Mohamed-Ali HAKIMI a envisagé une toute autre option qui s'affranchit de l'utilisation d'animaux de laboratoire. Leur idée fut d'imposer in vitro au parasite de changer de trajectoire développementale, son destin cellulaire étant pré-déterminé par des mécanismes épigénétiques modifiant de manière réversible, transmissible et adaptative, l'expression des gènes sans en changer la séquence d'ADN.



L'équipe montre ainsi qu'une protéine appelée Microrchidia (MORC) bloque les transitions entre les différents stades parasites en fermant épigénétiquement l'accès à l'ADN à la machinerie de transcription. Ce faisant les programmes génétiques codant pour les stades sexués sont muets. La preuve est apportée en inactivant la protéine MORC provoquant alors en retour l'expression d'un millier de gènes impliqués dans la formation des stades sexués.

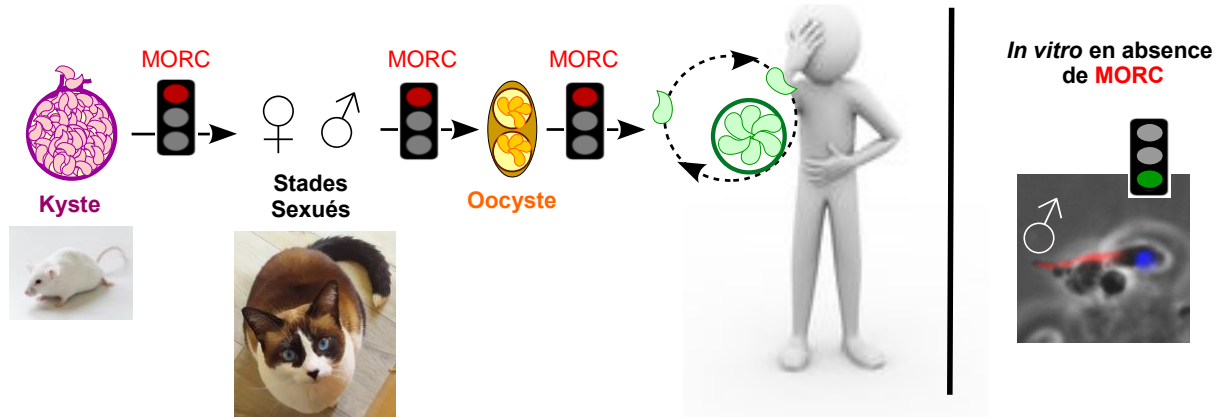


Figure - MORC régule le cycle de vie de *Toxoplasma*, entre Homme et Chat. Le chat se contamine par ingestion de kystes (en violet) principalement présents chez les rongeurs parasités. Dans l'intestin du chat, les kystes vont donner les gamètes mâle et femelle qui, par reproduction sexuée vont former des oocystes (en jaune) ensuite excrétées par le chat dans le milieu extérieur et qui sont une source de contamination pour l'Homme. Une fois ingérés ils libèrent des sporozoïtes (en jaune) qui disséminent dans l'organisme sous forme de tachyzoïtes (en vert). Notre système immunitaire neutralise alors le parasite qui ira s'enkyster dans le cerveau, l'œil et les muscles. MORC agit comme un frein qui empêche la progression du cycle parasite. Quand on neutralise MORC, il est possible de relancer le cycle *in vitro* et de produire des gamètes mâles (photo avec le flagelle marqué en rouge).

Les auteurs montrent ainsi que l'épuisement de la protéine MORC dans un parasite conduit à l'expression de gènes de *Toxoplasma* dont les produits forment par exemple le flagelle du gamète mâle. Ils confirment ainsi qu'il est possible de contrôler le destin cellulaire d'un parasite engagé dans un cycle très complexe faisant intervenir plusieurs hôtes dont le Chat et l'Homme (Figure). En offrant l'accès aux formes jusqu'alors inaccessibles du cycle sexué, il est maintenant possible de mieux appréhender comment cette zoonose, la toxoplasmose, a conquis la planète, mais aussi de développer des outils innovants pour le diagnostic et la production de vaccins.

Sources

**A MORC-driven transcriptional switch controls *Toxoplasma* developmental trajectories and sexual commitment.** Dayana C. Farhat<sup>1</sup>, Christopher Swale<sup>1</sup>, Céline Dard<sup>1</sup>, Dominique Cannella<sup>1</sup>, Philippe Ortet<sup>2</sup>, Mohamed Barakat<sup>2</sup>, Fabien Sindikubwabo<sup>1</sup>, Lucid Belmudes<sup>3</sup>, Pieter-Jan De Bock<sup>3</sup>, Yohann Couté<sup>3</sup>, Alexandre Bougdour<sup>1</sup> and Mohamed-Ali Hakimi Hakimi<sup>1\*</sup>

1 Institute for Advanced Biosciences (IAB), INSERM U1209, CNRS UMR 5309, University Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France.

2 BIAM-LEMIRE, UMR 7265, CEA, CNRS, University Aix-Marseille, St-Paul-Lez-Durance, France


3 University Grenoble Alpes, CEA, INSERM, Grenoble, France

Nature Microbiology : <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0674-4>



### *À propos de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences*

*Regroupant 19 équipes, l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, anciennement Institut Albert Bonniot) est un institut de renommée internationale dans la recherche biomédicale fondamentale et translationnelle, reconnu pour ses publications de très haut niveau (plus de 1 000 sur les 5 dernières années) et son impact sur le développement de start-ups dans le domaine des biotechnologies. La stratégie scientifique repose sur trois axes : Épigénétique, Environnement, Plasticité cellulaire et Cancer. Le périmètre d'action de l'IAB couvre une gamme d'expertises scientifiques depuis le continuum biologique des molécules jusqu'aux populations. En savoir plus : [iab.univ-grenoble-alpes.fr](http://iab.univ-grenoble-alpes.fr).*

 [@IAB\\_Officiel](https://twitter.com/IAB_Officiel)

#### Contact chercheur

Mohamed-Ali HAKIMI

06 77 43 79 54

[mohamed-ali.hakimi@inserm.fr](mailto:mohamed-ali.hakimi@inserm.fr)

 [@HAKIMIMohamedA1](https://twitter.com/HAKIMIMohamedA1)

#### Contact presse

Amélie FAUCONNET

Communication manager

Institute for Advanced Biosciences

06 16 37 38 09

[amelie.fauconnet@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:amelie.fauconnet@univ-grenoble-alpes.fr)