

DEVELOPPEMENT VACCINAL ET APPROCHES THERAPEUTIQUES

1b. Programme OPTIVAC: Optimisation moléculaire de vaccin contre le paludisme associé à la grossesse

Partenariat Nord : UMR MERIT (I Gaugué, A. Merckx, N Tuikue Ndam), Inserm (B Gamain), INSERM U640 (P Bigey), Université de Copenhague (M Nielsen, A Salanti, T Theander, L Hviid), NIH (J Doritchamou, P Duffy), Université de Melbourne (Stephen Rogerson), Univ. North Carolina, USA (Steve Meshnick)

Partenariat Sud : IRCB, CERPAGE, Calavi, Bénin ; NMIMR, Ghana

Financement : Récurrent UMR, soutien SCAC Ghana.

Calendrier : 2017-2020

Ce projet s'inscrit dans la logique des activités précédentes du projet PLACMALVAC. Il était indispensable d'aborder l'étude de la variabilité de séquences dans la région de VAR2CSA identifiée comme cible vaccinale. En s'aidant des technologies de séquençage à haut débit 454 et PACBio, nous avons montré une absence de biais géographiques dans la distribution globale des variants de VAR2CSA dans cette région, information de grande importance dans le développement d'un vaccin efficace à large spectre d'activité. Parallèlement, la caractérisation des parasites isolés de femmes enceintes au Bénin a été jugée suffisante pour l'identification de variant majeurs à considérer pour optimiser le potentiel vaccinal de VAR2CSA. Ce travail initié au cours de la thèse de Justin Doritchamou a été poursuivi dans le cadre d'une collaboration avec le Prof Steve Meshnick de l'Université de Caroline du Nord aux USA. La région N-terminale incluant Id1-DBL2X-Id2 du gène var2csa a été séquencée (par les technologie PACBIO) chez les isolats provenant de femmes enceintes du Bénin et du Malawi. Dans l'ensemble, la diversité de VAR2CSA dans la région Id1-DBL2X-Id2 était considérable mais les haplotypes ont pu être subdivisés en cinq groupes, les deux plus grands étant définis par l'homologie avec les souches parasitaires 3D7 ou FCR3. Dans deux contextes africains où le paludisme est endémique, les isolats parasitaires hébergeant des variantes de VAR2CSA semblables à celles de 3D7 ont été associés à des issues néfastes plus graves, ce qui soutient les effets différentiels de l'infection par des souches de parasites placentaires. L'immense diversité associée aux effets cliniques différentiels de cette diversité suggère qu'un vaccin efficace basé sur VAR2CSA peut nécessiter une activité multivalente (Patel et al., Sci Rep. 2017 Aug 11;7(1):7768).

Après avoir observé des signes d'échappement immunitaires chez certains variants parasitaires capables d'infecter les multigestes immunes au Bénin, nous proposons, dans ce projet, de construire, optimiser et exprimer en système procaryote et eucaryote des protéines recombinantes reproduisant les variants majeurs de VAR2CSA représentant la région NTS-DBL1X-ID1-DBL2X ainsi que la totalité de la partie extra-cellulaire. La suite de ce travail indispensable consistera à caractériser leurs propriétés structurales d'une part et évaluer leur fonctionnalité par leur capacité à induire des anticorps ayant des spectres d'activité complémentaires sur les isolats naturels récoltés sur le terrain.