

PROBLÉMATIQUE ET ACTUALITÉS DES VACCINATIONS PRÉVENTIVES ET THÉRAPEUTIQUES CONTRE LA MALADIE DE CHAGAS

P. Minoprio

JSPE, 9 Mai, 2017



Institut Pasteur

MALADIE DE CHAGAS

➤ 3^e problème majeur de Santé Publique en Amériques Centrale et du Sud

➤ appx 10 millions personnes infectées

➤ 90 millions personnes à risque

➤ 10% de la population adulte affectée
trouveront la mort suite à la maladie qui est mortelle aux enfants de moins de 2 ans.



Carlos Chagas, 1909



Maladie de Chagas



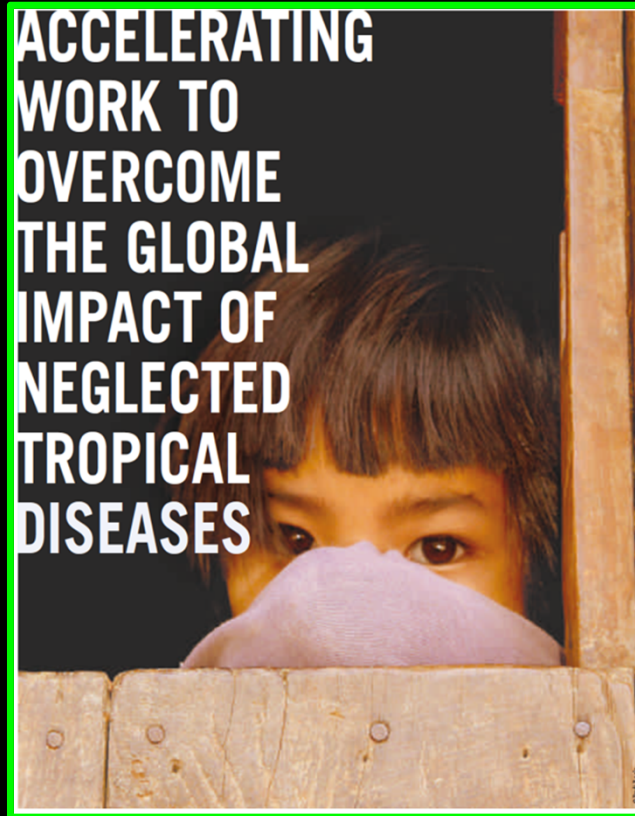
Trypanosoma cruzi



Ni médicaments appropriés ni vaccins disponibles ...



LIMITES POUR CHAGAS & AUTRES « NTD »



- Cycle évolutif complexe
- Plusieurs formes de développement
- Hôtes différents (vertébrés et invertébrés), facteurs génétiques de(s) hôte(s) et des parasites
- Plusieurs souches
- Formes extracellulaires et intracellulaires
- Composition antigénique très complexe, polymorphisme

VACCIN IDÉAL :

- ☒ Réponse immunitaire de longue durée
- ☒ TOUS les individus
- ☒ Dirigée contre les molécules « naturelles » du microorganisme
- ☒ Immunité stérile

QUELLE CIBLE ?

- Molécules de surface ?
- Molécules impliquées dans le métabolisme ?
- Molécules impliquées dans l'interaction avec la cellule de l'hôte ?
- Molécules impliquées dans l'échappement ?

L'ESPOIR DE LA GÉNOMIQUE...

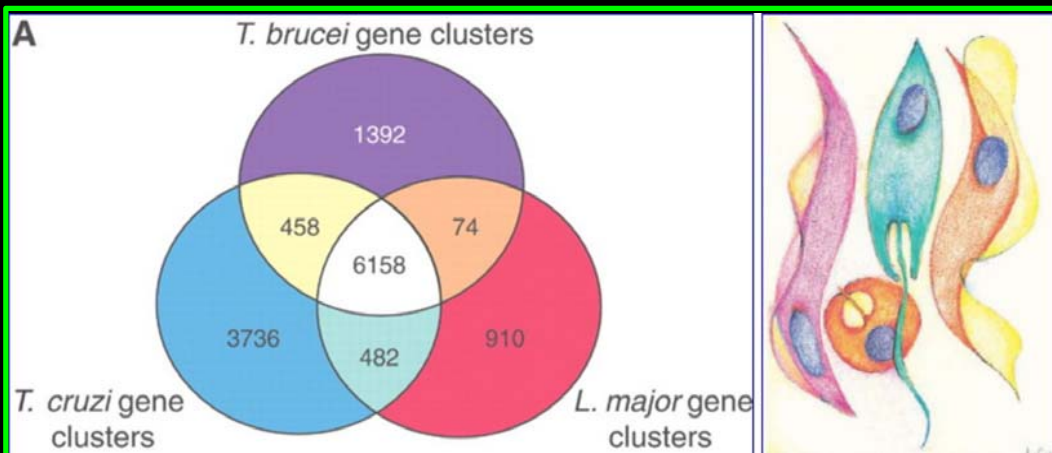


➤ Séquences complètes génomes :

Trypanosoma cruzi, Juillet 2005

Trypanosoma brucei, Juillet 2005

Leishmania major, Juillet 2005



5000, 10000... gènes : quel est le bon ?

➤ Limité aux protéines...

- Vaccin anti - microorganismes /maladies aigües ✓ (Polio, variole)
 - Contrôle précoce (avant le développement de la pathology)
- Vaccin anti - microorganismes (intracellulaires)/maladies chroniques ?
TB, SIDA, Malaria, Leishmanioses, Trypanosomiases
 - Croissance rapide et progression de l'infection > pathogenèse
 - Diversité génétique, regulation de classes d'immune réponse : quelle est la bonne réponse ?

CONSENSUS POUR CHAGAS :

Deux profils potentiels pour un vaccin :

Vaccin Prophylactique : pour prévenir une infection aiguë (immunité stérile!)

- zones de hyperendémie, mais ...
- n'arrête pas la transmission (réservoirs !)

Vaccin Thérapeutique : pour les cas de séroconversion / chroniques indéterminées

- seul/associé à une chimiothérapie
- diminuer/prévenir la pathologie

CHAGAS

- Vaccins **prophylactiques** : plusieurs modèles pre-cliniques (rongeurs, chien, primates...)
- Aucune approche n'est passée en phase clinique (Phase I)
- ...

Rev. Botazzi et al., 2016

VACCINS CHAGAS

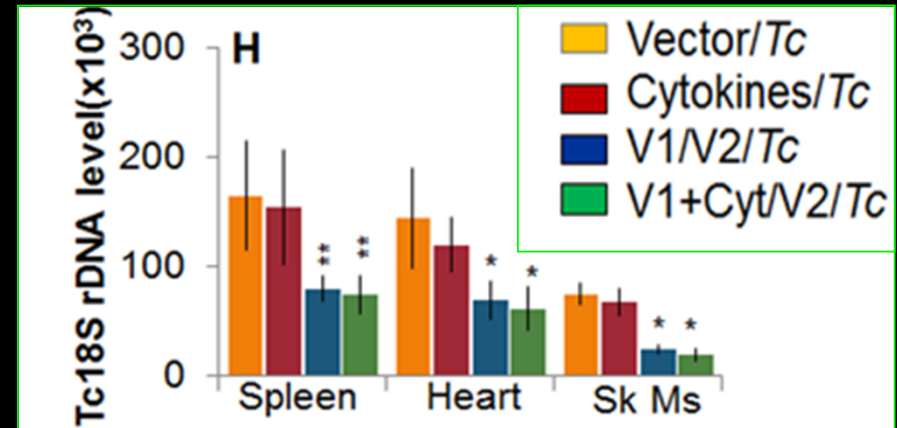
Candidat vaccinant	Approche immunisation	Groupes
Tc24 (mitogène B)	DNA & recProt	Dumonteil & coll
TcPRAC (mitogène B)	DNA, recProt (sous-mitogéniques)	Minoprio & coll
TcPRAC	DNA Gene-gun	Norris & coll
TS (mitogène B et T)	recProt	Marcipar & coll
TSA-1	DNA & recProt	Dumonteil & coll, Zhan & coll
ASP-2	Vecteurs adénoviraux	Rodrigues & coll, Machado & coll, Boscardim & coll, Lanes-Vieira & coll
Cruzipain	Salmonella vector	Malchiodi & coll, Couto & coll
GP83	Vecteur adénoviral	Matthews & coll
TSSA CD8-épitope	recProt	Buscaglia & coll
Tc52	Salmonella vector	Malchiodi & coll
TcG1, G2, G4, TcVac2, TcVac4	DNA-rec Prime-boost	Garg & coll, Vasquez-Chagoyan & coll
MASP	Peptide	Maldonado & coll
Transpain(Cruzipain/ASP-2central/inaTS)	Chimère + 3'5'-c-di-AMP intranasal	Malchiodi & coll
T. cruzi atténué vivant	T. cruzi atténués vivants	Basombrio & coll
T. rangeli vivant	T. rangeli vivants	Marini & coll, Fretes & coll.

GUPTA & GARP, 2015

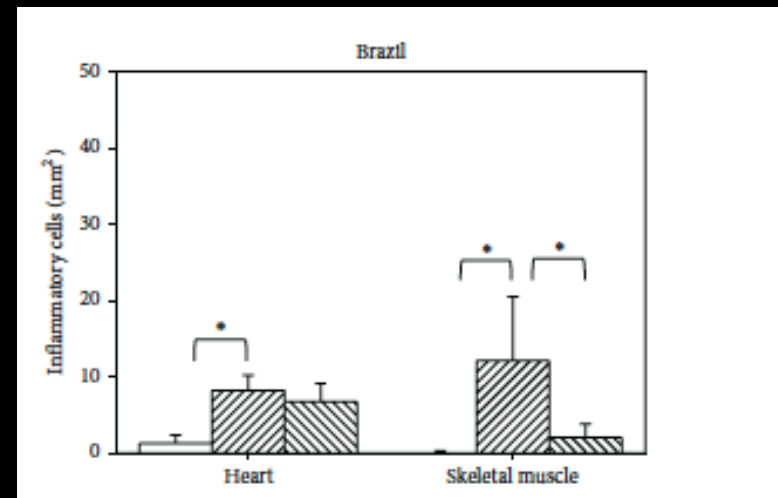
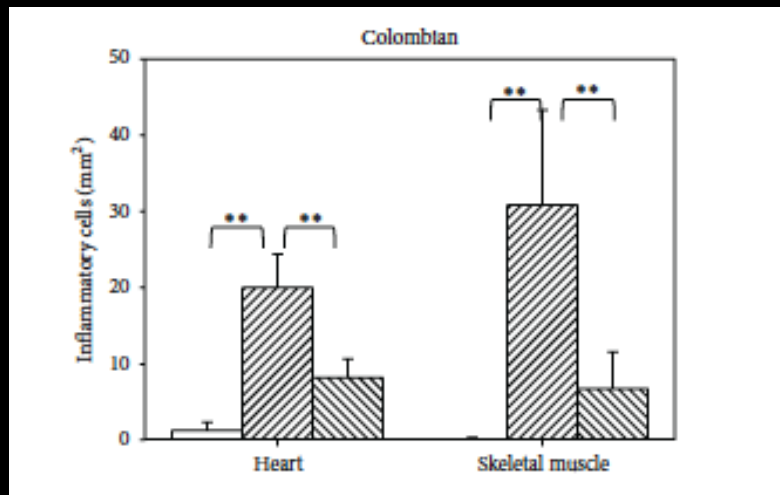
- Computational/bioinformatics - *T. cruzi* Sylvio strain genome database
- Highly conserved (trypo @ ama)
- **TcG2, TcG4 vaccine** delivered by a DNA-prime /Protein-boost 21 days later+ 10^4 Tc

=> CTL, CD4 & CD8 memory cells : Long lasting immunity

=> Increased + IL12/GMSF or booster 6 mo later



- **ASP-2 / TSA-1** : delivered by a DNA-prime /Protein-boost & Adenoviral vectors
- => Increased + IL12 gene
- **Prophylactic / therapeutic** : drastic reduction in the number of inflammatory infiltrates in cardiac and skeletal muscles during the chronic phase of infection



- **Vaccins Thérapeutiques :**
- Avantages :
 - réduction de la toxicité des médicaments actuels
 - diminuer le parasitisme en phases tardives
 - diminuer/prévenir les complications cardiaques
 - utilisation chez la femme enceinte pour prévenir le Chagas congénital

Consortium (Sabin Institute, Texas Children Hospital & coll Mexico, Allemagne, Japon et US)
Dumonteil, Botazzi, Zhan, Heffernan, Jones, Valenzuela, Hotez

« **Product Development Partnership (PDP)** »

CONSENSUS : IFN γ & CD8 +

- Tc24 (SabinPDP) /benznidazole: phase pre-clinique
- Tc24/TSA-1 + alum ou Agonistes TLR-4

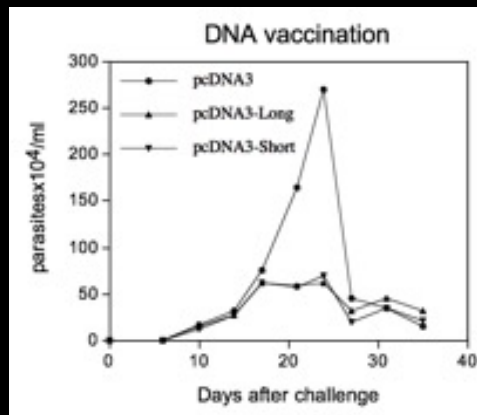
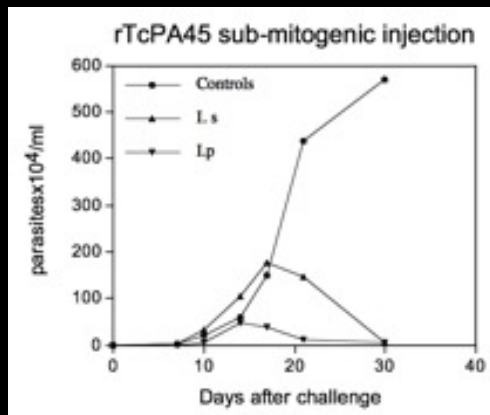
Preuve de Concept chez le chien !

Phase 1 ?

MINOPRIO & COLL

Doses sous-mitogéniques
TcPRAC & DNA

- CL strain

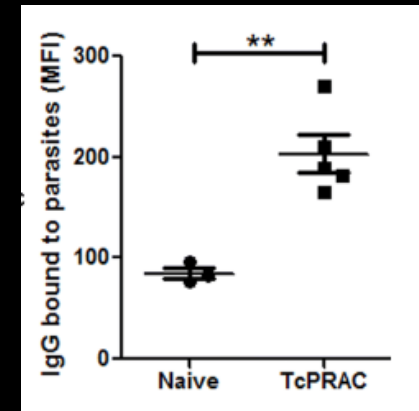


85% - 95% réduction de la parasitémie

NORRIS & COLL

TcPRAC Gene-gun

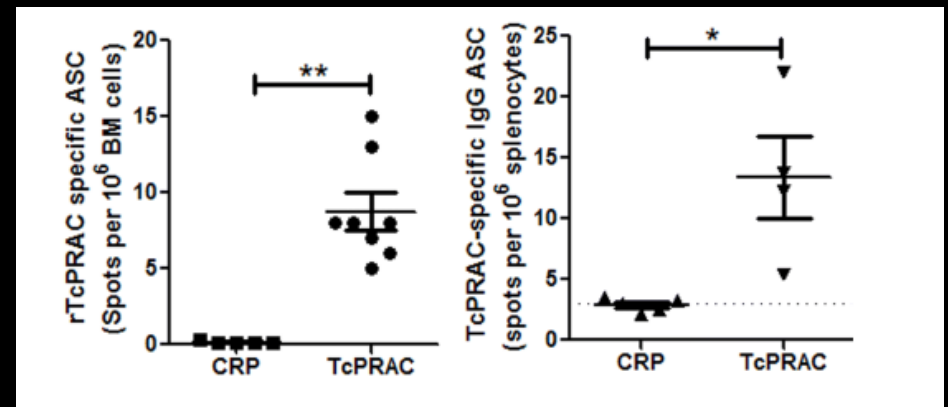
- Y strain



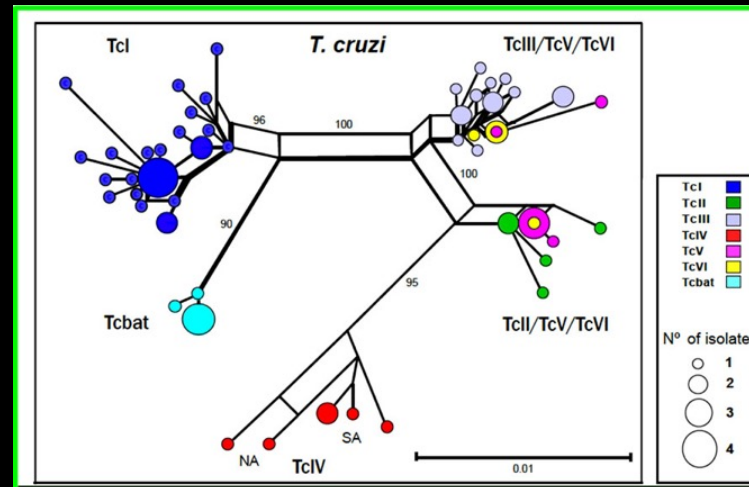
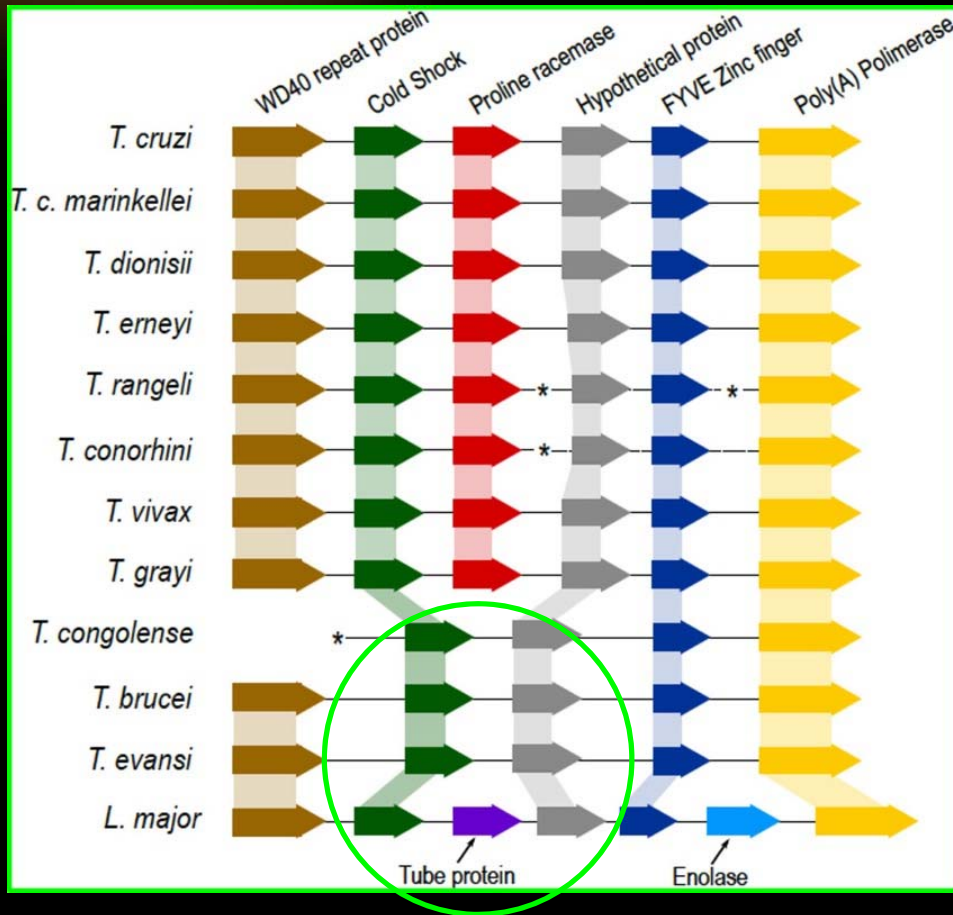
IgG
Spécifique

BM Plasmocytes

B mémoire



TCPRAC EST PRESENTE DANS LES 6 GENOTYPES LE T. CRUZI



3% divergence mais
Regroupement selon le DTU

DRUG DESIGN
DIAGNOSTIQUE

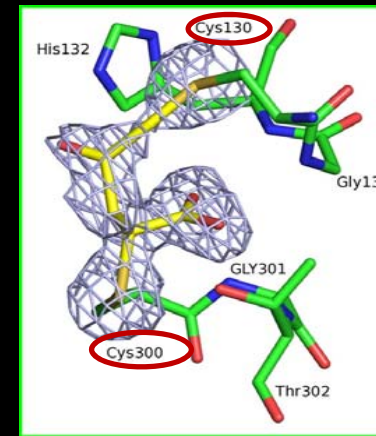
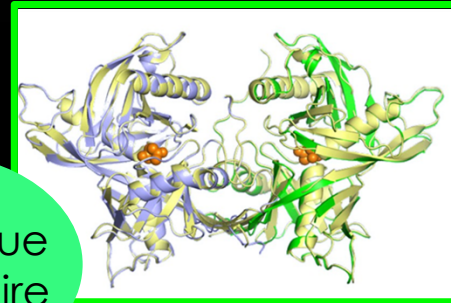
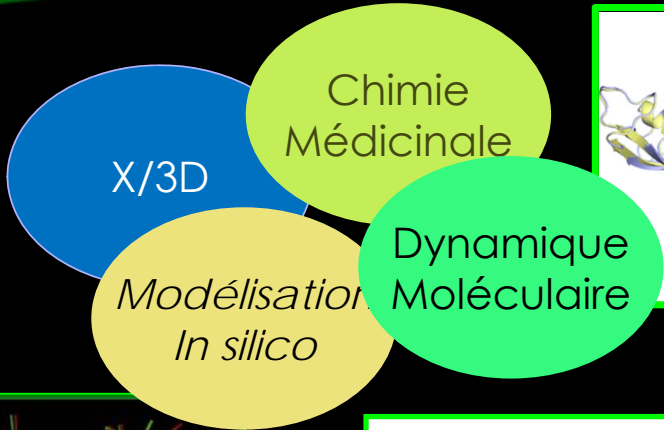
Caballero et al. *Parasites & Vectors* (2015) 8:222
DOI 10.1186/s12875-015-0829-y

RESEARCH **Parasites & Vectors** Open Access

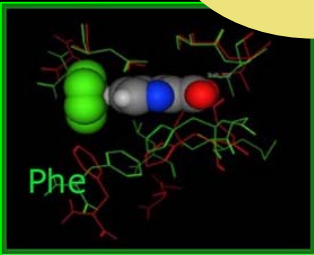
Phylogenetic and syntenic data support a single horizontal transference to a *Trypanosoma* ancestor of a prokaryotic proline racemase implicated in parasite evasion from host defences

Zuleima C. Caballero^{1,2*}, Andre G. Costa-Martins^{1*}, Robson C. Ferreira¹, João M.P. Alves¹, Myrna G. Serrano³, Erney P. Camargo¹, Gregory A. Buck⁴, Paola Minoprio⁵ and Marta M.G. Teixeira^{1*}

TCPRAC : UNE ENZYME ESSENTIELLE



- Mitogène B
- Virulence
- Développement



CHEMICAL REVIEWS REVIEW
pubs.acs.org/CR

Drug Discovery Targeting Amino Acid Racemases

Paola Conti,¹ Lucia Tamborini,¹ Andrea Pinto,¹ Arnaud Blondel,¹ Paola Minoprio,² Andrea Mozzarelli,^{1,3} and Carlo De Micheli^{1,*}

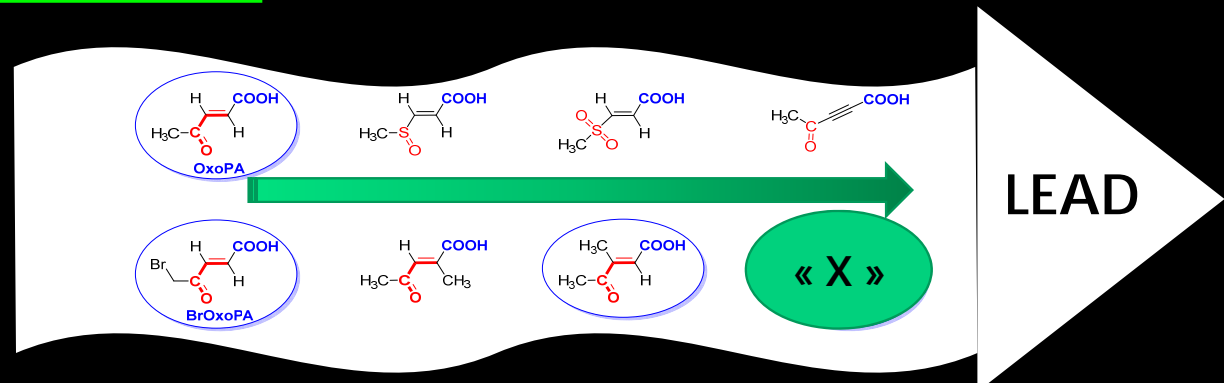
PHARMACOMODULATIONS & NOUVEAUX « LEADS »

OPEN ACCESS Freely available online PLOS ONE

Combined Approaches for Drug Design Points the Way to Novel Proline Racemase Inhibitor Candidates to Fight Chagas' Disease

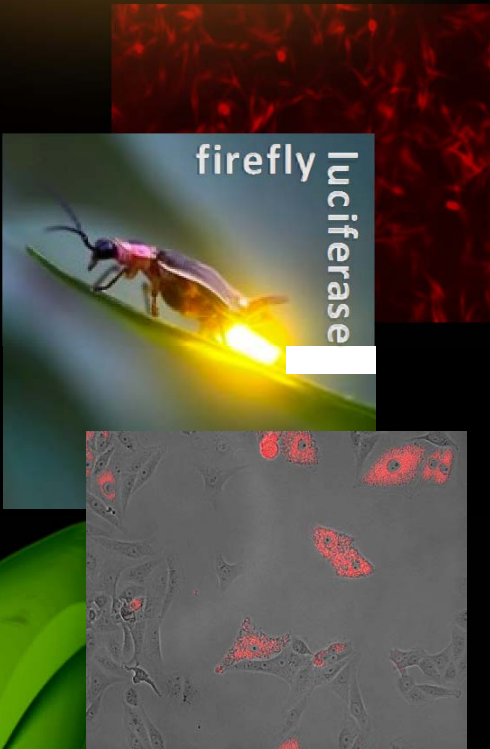
Armand Berneman¹, Lory Montout², Sophie Goyard¹, Nathalie Chamond^{1,3}, Alain Cosson¹, Simon d'Archivio¹, Nicolas Gouault¹, Philippe Uriac², Arnaud Blondel¹, Paola Minoprio^{1,4}

¹Laboratoire des Processus Infectieux à Trypanosomatids, Département Infection et Epidémiologie, Institut Pasteur, Paris, France, ²Unité de Bioinformatique Structurale, CNRS/UMR 5226, Département de Biologie Structurale et Chimie, Institut Pasteur, Paris, France, ³Equipe Produits Naturels, Synthèse et Chimie Médicinale, UMR 6226 Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France

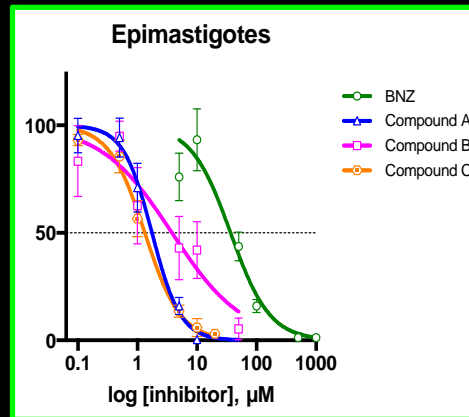


NOUVELLES « ROBES » POUR LES TRYPOS !

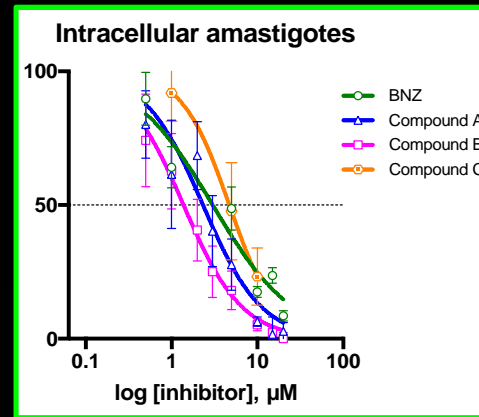
Etudes *in vitro*, *ex vivo* & *in vivo* en temps réel



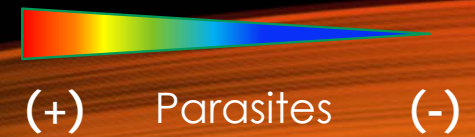
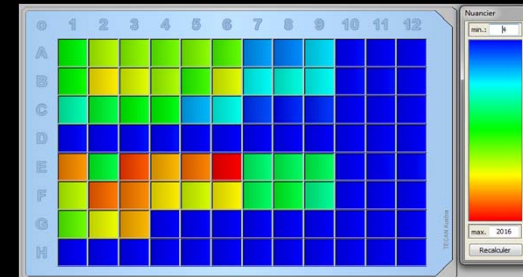
% Live parasites



Epimastigotes
Luc+/E2Crimson

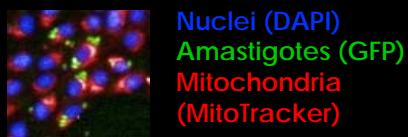
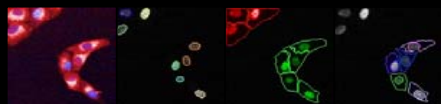
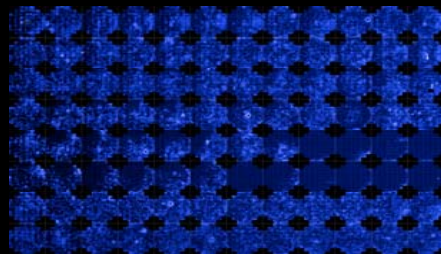
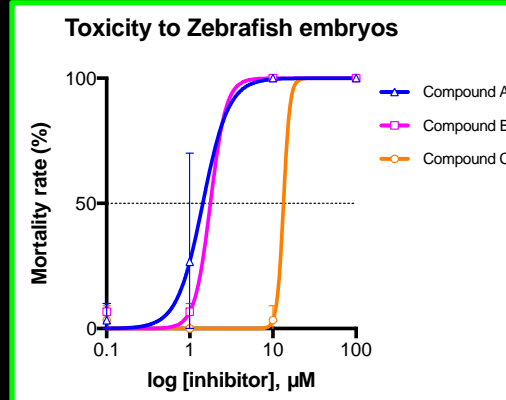
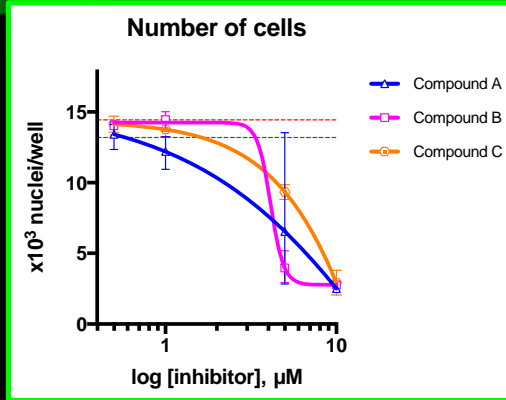


Amastigotes
Luc+/E2Crimson





trypanosomatids
infectious
processes

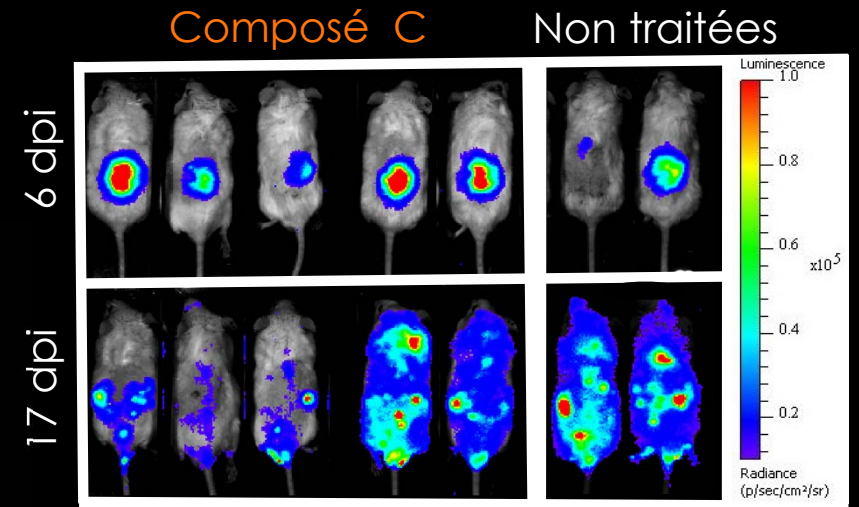


Nuclei (DAPI)
Amastigotes (GFP)
Mitochondria
(MitoTracker)

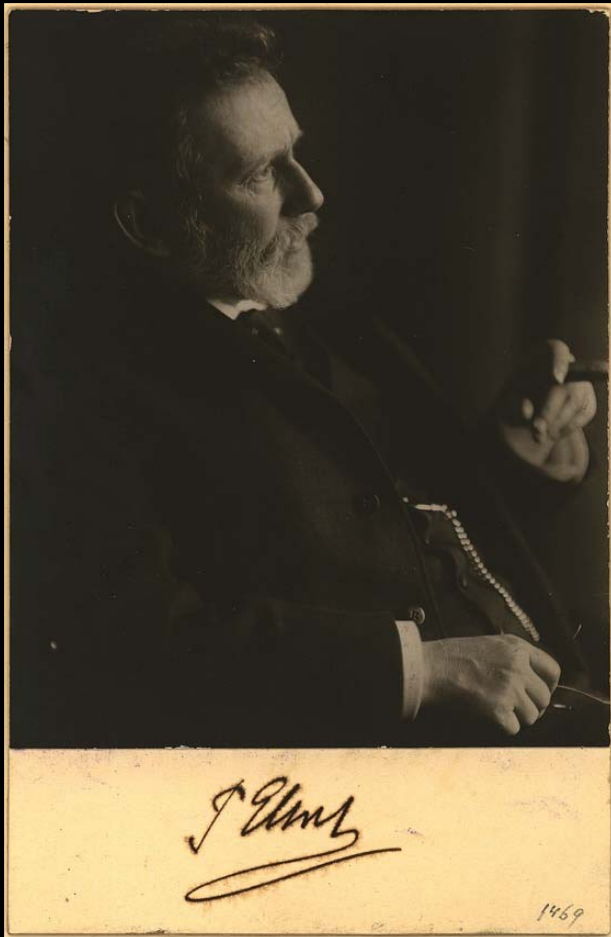
Haut débit « Opera® »



Embryons Zebrafish



R & D : PAUL EHRLICH & TRYPANOSOMES



1901: "Hé! C'est un excellent microbe. Il est grand pour un microbe, facilement visible, facile à reproduire chez la souris. Il les tue proprement et toujours. Où puis-je trouver un meilleur microbe que ce Trypanosome, pour m'aider à trouver le Magic Bullet qui est nécessaire pour la thérapie? Hélas! J'aimerais trouver un colorant qui guérit une souris, une petite souris".

Trypan red dye,

Atoxyl modification &

Salvarsan



10 Juillet 1910 à Hoechst

MERCI ! LABORATOIRE DES PROCESSUS INFECTIEUX A TRYPANOSOMATIDÉS



- P Uricac, N Gouault, Université de Rennes 1, FR
- A Boissonas, C Combadière, Hôpital Pitié Salpêtrière, Inserm-1135, FR
- T Araujo Jorge, B Olivieri, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, BR
- MMG Teixeira, C Rodrigues, Department of Parasitology, USP, BR
- AT Vasconcelos, R Guedes, National Laboratory Computing Sciences, BR
- AP Jackson, University of Liverpool, UK
- M Barriman, Wellcome Trust Sanger Institute, UK
- A Blondel, Structural Bioinformatics unit, IP
- A Haouz, F Saoul, Crystallographic Platform, IP
- P Pescher, B Rotureau, Department of Parasitology, IP
- L Fiette, G Gouvion, N Doyen, Department Infection and Epidemiology, IP
- MA Nicola, J Dragavon, N Aulner, Imagopole, IP



