

SILVIE, Olivier, M.D.-Ph.D.

CR Inserm

Chef d'Equipe / Team Leader **Biologie moléculaire et Immunologie de la phase hépatique du paludisme / *Biology and immunology of malaria liver infection***

Bio

Contact

olivier.silvie@inserm.fr

Phone : (33) 1 40 77 81 11

Fax: (33) 1 45 83 88 58

Formation / Education

Nov 2011	Research Management Certification (Habilitation à Diriger des Recherches)
Jan 2006	Ph.D. in Microbiology/Parasitology, University Pierre et Marie Curie Paris 6
Nov 2003	Medical Doctorate, University René Descartes Paris 5
Nov 2003	Diploma of Specialized Studies (DES) in Medical Biology, University René Descartes Paris 5
Sept 2000	Master Degree, Microbiology-Virology, University Pierre et Marie Curie Paris 6

Expérience professionnelle antérieure / Past Professional experience

Current position

- Team Leader "Molecular biology and immunology of malaria liver infection", **CIMI-Paris**
- Affiliate Member of the FP7 European Network of Excellence **EVIMaR** (European Virtual Institute of Malaria Research)
- Member of the **Labex ParaFrap** (French Parasitology Alliance for Health Care).
- Member of the **European consortium PathCo** (Pathogen co-infections, funded by EU FP7 Health program).

Past positions

2010-2013	Group Leader "Molecular mechanisms of malaria liver infection" in the team of Dominique MAZIER, Immunity and Infection, INSERM/UPMC UMR5945, Paris, France.
2010	Appointment as a permanent Research Associate (CR1) by INSERM.
2009-2010	Post-doctoral fellow, Parasitology Unit, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Germany (Supported by an EMBO Long Term Fellowship).
2006-2008	Post-doctoral fellow, Department of Parasitology, Heidelberg University School of Medicine, Heidelberg, Germany (Supported by a Marie Curie Intra-European Fellowship).
2002-2006	Ph.D. in Microbiology/Parasitology, Inserm U511, Paris 6 Pierre et Marie Curie University, Paris, France (Supported by a « Poste d'Accueil » Inserm Fellowship).
1999-2000	Master student, Inserm U511, Paris 6 Pierre et Marie Curie University, Paris, France (Supported by a fellowship from the Fondation pour la Recherche Médicale)
1996-2001	Hospital residencies in Paris.

Recherche / Research

Mots-clés / Keywords : Paludisme, *Plasmodium*, stades pré-érythrocytaires, hépatocytes, CD81, génétique expérimentale, immunité cellulaire T / *Malaria, Plasmodium, pre-erythrocytic stages, hepatocyte, CD81, experimental genetics, T cell immunity*

Programme en cours / Current Research

Nos travaux visent à mieux comprendre les stades pré-érythrocytaires du paludisme, et plus particulièrement les mécanismes d'entrée des sporozoïtes et leur développement intracellulaire dans le foie.

Les sporozoïtes de *Plasmodium* sont transmis par piqûre de moustique et infectent les hépatocytes, où ils se développent au sein d'une vacuole parasitophore pour former des milliers de mérozoïtes pathogènes. Nous avons identifié plusieurs voies utilisées par les sporozoïtes pour entrer dans les hépatocytes. En combinant des approches génétiques, biochimiques, d'imagerie et de biologie structurale, nous étudions le rôle de facteurs parasitaires et cellulaires dans la formation de la vacuole parasitophore, et notamment comment des ligands parasitaires contribuent à l'utilisation différentielle de certaines voies d'entrée.

Nous nous intéressons aussi à la régulation de l'expression des gènes parasitaires aux phases pré-érythrocytaires de l'infection. Dans ce contexte, nous étudions l'impact de la régulation spatio-temporelle de l'expression des antigènes sur l'induction de réponses immunitaires protectrices contre l'infection du foie par *Plasmodium*.

Nos objectifs à long terme sont d'améliorer nos connaissances des mécanismes d'entrée et de développement du parasite dans le foie, afin de développer de nouvelles stratégies vaccinales ciblant la phase hépatique du paludisme.

Our work is dedicated to the study of malaria pre-erythrocytic stages, focusing on the mechanisms of sporozoite entry and regulation of liver stage development.

Plasmodium sporozoites are transmitted by a mosquito vector, and first infect hepatocytes, where they develop inside a specialized compartment, the parasitophorous vacuole, into thousands of erythrocyte-infective merozoites. We have shown that Plasmodium sporozoites can use different pathways to infect hepatocytes. Using a combination of genetic, imaging, biochemical and structural approaches, we are now studying the role of parasite and host factors in the formation of the parasitophorous vacuole, and how candidate sporozoite ligands contribute to the differential usage of host entry pathways.

We are also interested in the regulation of parasite gene expression during transmission from the mosquito vector to the mammalian host. In this context, we investigate the impact of developmental regulation of antigen expression on the induction of protective immunity against liver stages.

Our long-term goal is to improve our understanding of the mechanisms of Plasmodium sporozoite invasion and liver stage development, in order to develop novel vaccine approaches against malaria liver infection.

Réalisations représentatives / Major achievements

- Première identification d'un facteur d'hôte nécessaire à l'entrée de *Plasmodium* dans les hépatocytes / *First identification of a host factor required for Plasmodium entry into hepatocytes.*
- Identification par génétique inverse de facteurs parasitaires impliqués dans le développement des sporozoïtes de *Plasmodium* / *Identification by reverse genetics of parasite factors controlling sporozoite conversion to liver stages*

- Mise à jour de mécanismes de régulation post-transcriptionnelle chez les sporozoïtes de *Plasmodium* / Identification of post-transcriptional control mechanisms in *Plasmodium* sporozoites
- Développement de nouvelles approches vaccinales contre le paludisme utilisant des parasites vivants atténués / Development of novel malaria vaccine approaches based on live attenuated parasites
- Mise au point d'une nouvelle méthode pour la sélection rapide de parasites génétiquement modifiés / Development of a novel method for the rapid selection of genetically modified parasites

Domaines d'applications / Fields of application

Vaccins anti-paludiques ciblant l'entrée du parasite ou son développement dans le foie.
Pre-erythrocytic malaria vaccines.

Contrats de recherche récents / External peer-reviewed funding

- Agence Nationale pour la Recherche, LabEx ParaFrap (2012-2020)
- Région Ile de France, DIM Malinf (2012-2015)
- Union Européenne, FP7, CIG Marie Curie Actions (2012-2016)
- Union Européenne, FP7, Collaborative Project, PathCO consortium (2012-2016)
- Agence Nationale pour la Recherche, programme Retour Post-docs, Projet MaLI (2010-2013)

Evaluateur de projets et membre de comités d'évaluation / Grant reviewer and member of grant review committees

- Swiss National Science Foundation

Membres de comités éditoriaux de journaux scientifiques / Editorial board member of scientific journals

- Membre du comité éditorial de PLoS One

Enseignement / Teaching

Encadrement / Supervision

▪ **Master and PhD programs**

En cours / <i>Current</i>	<i>PhDs</i>	Giulia MANZONI (Doctorante 11/ 2012, contrat DIM Malinf) Selma TOPÇU (Doctorante depuis 10/2012, contrat doctoral UPMC)
---------------------------	-------------	--

Antérieurs / <i>Completed</i>		Olivia SON (M2, janvier 2012-juin 2012) Giulia MANZONI (M2, octobre 2011-juillet 2012)
-------------------------------	--	---

▪ **Postgraduate education medical doctors and postdocs**

En cours / <i>Current</i>		Amélie BIGORGNE (Postdoc depuis 07/2013)
---------------------------	--	--

Antérieurs / <i>Completed</i>		Veronica RISCO-CASTILLO (Postdoc, 01/ 2012-12/2013) Maria-Larisa PARASCA (Vétérinaire, mars 2011-août 2011)
-------------------------------	--	--

- **Autres** Charlotte GAULTIER (2^{ème} année AgroParisTech, 05/2012-09/2012)
Morgane MITERMITE (2^{ème} année AgroParisTech, 06/2013-07/2013)
Marion GRANSAGNE (2^{ème} année AgroParisTech, 05/2013-07/2013)
Violette GOETZ (Cursus Médecine Sciences UPMC, 05/2013-07/2013)

Publications

Publications les plus représentatives / Selected publications

Silvie O, Briquet S, Müller K, Manzoni G, Matuschewski K. Post-transcriptional silencing of *UIS4* in *Plasmodium berghei* sporozoites is important for host switch. *Molecular Microbiology* (in press).

Müller K, Matuschewski K, **Silvie O**. The Puf-family RNA-binding protein Puf2 controls sporozoite conversion to liver stages in the malaria parasite. *PLoS One*. 6(5):e19860 (2011).

Hafalla JC, **Silvie O**, Matuschewski K. Cell biology and immunology of malaria. *Immunological Reviews* 240(1): 297-316 (2011).

Friesen J, **Silvie O**, Putrianti ED, Hafalla JC, Matuschewski K, Borrmann S. Natural immunization against malaria: causal prophylaxis with antibiotics. *Science Translational Medicine* 2(40):40-49 (2010).

Putrianti ED, Schmidt-Christensen A, Arnold I, Heussler VT, Matuschewski K, **Silvie O**. The *Plasmodium* serine-type SERA proteases display distinct expression patterns and non-essential in vivo roles during life cycle progression of the malaria parasite. *Cellular Microbiology*. 12(6):725-39 (2010).

Silvie O, Goetz K, Matuschewski K. A sporozoite asparagine-rich protein controls initiation of *Plasmodium* liver stage development. *PLoS Pathogens* 4(6):e1000086 (2008).

Siau A, **Silvie O**, Franetich JF, Yalaoui S, Marinach C, Hannoun L, van Gemert GJ, Luty AJ, Bischoff E, David PH, Snounou G, Vaquero C, Froissard P, Mazier D. Temperature shift and host cell contact up-regulate sporozoite expression of *Plasmodium falciparum* genes involved in hepatocyte infection. *PLoS Pathogens* 4(8):e1000121 (2008).

Silvie O., Charrin, S., Billard, M., Franetich, J.F., Clark, K.L., van Gemert, G.J., Sauerwein, R.W., Dautry, F., Boucheix, C., Mazier, D., Rubinstein, E. Cholesterol contributes to the organization of tetraspanin-enriched microdomains and to CD81-dependent infection by malaria sporozoites. *Journal of Cell Science* 119(Pt 10):1992-2002 (2006).

Silvie O, Franetich JF, Charrin S, Mueller MS, Siau A, Bodescot M, Rubinstein E, Hannoun L, Charoenvit Y, Kocken CH, Thomas AW, Van Gemert GJ, Sauerwein RW, Blackman MJ, Anders RF, Pluschke G, Mazier D. A role for apical membrane antigen 1 during invasion of hepatocytes by *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Journal of Biological Chemistry* 5;279(10):9490-6 (2004).

Silvie O, Rubinstein E, Franetich JF, Prenant M, Belnoue E, Rénia L, Hannoun L, Eling W, Levy S, Boucheix C, Mazier D. Hepatocyte CD81 is required for *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium yoelii* sporozoite infectivity. *Nature Medicine* 9(1):93-6 (2003).