

■■■■ **Liaison sulfureuse... pour l'adhérence des leucocytes.** L'adhérence des leucocytes aux veinules à « endothélium haut » (HEV, *high endothelial venules*) est la première étape d'un processus complexe, l'extravasation leucocytaire, étape-clé des réponses immunitaire et inflammatoire. Cette adhérence met en jeu l'activation transitoire et séquentielle de plusieurs récepteurs à la surface des leucocytes (L-sélectine, PSGL-1, intégrines LFA-1 et $\alpha\beta7$, CD44) et de ligands endothéliaux (P-sélectine, glyCAM-1, CD34, MadCAM-1, ICAM-1 et ICAM-2) [1]. Deux mécanismes au moins sont impliqués dans la régulation de ces interactions: d'une part la sulfatation des ligands des sélectines, glyCAM-1 et CD34 pour la L-sélectine, PSGL-1 pour la P-sélectine [1]; d'autre part, l'activation des molécules d'adhérence par le TNF- α et l'IFN γ et l'augmentation de leur expression sont bien établies [2], sans que l'on en connaisse les mécanismes. Maiti *et al.* (Vancouver, Canada) démontrent [3] que le TNF- α active la molécule CD44, récepteur cellulaire de l'acide hyaluronique (AH), en la sulfatant. Le CD44 est une protéine transmembranaire très glycosylée, dont il existe de multiples isoformes, et qui est normalement exprimée à la surface des leucocytes sous une forme inactive (incapable de lier AH), convertie en forme active après une stimulation appropriée (antigène ou cytokine). Maiti *et al.* montrent que le traitement des cellules d'une lignée leucémique humaine (SR91) par le TNF- α induit, en 24 heures, la fixation par ces cellules d'AH soluble, *via* le CD44, et aussi une interaction de type homotypique entre les molécules CD44 des cellules myéloïdes SR91 et les molécules CD44 des cellules endothéliales. Cette interaction CD44-CD44 est sensible à la hyaluronidase, ce qui montre que l'AH y est impliqué, jouant peut-être un rôle de pontage. De façon remarquable, l'activation du CD44 par le TNF- α s'accompagne d'une sulfatation très importante de l'isoforme standard de 85 kDa, et l'ajout de chlorate, inhibiteur spécifique de la sulfotransférase, inhibe à la fois la sulfatation et l'activation du CD44. Ces

résultats suggèrent donc pour la première fois que la sulfatation est impliquée dans l'activation du CD44 par une cytokine. Ils soulignent le rôle important de la sulfatation dans la régulation des interactions adhésives leucocytes-cellules endothéliales. Il sera intéressant de déterminer si ce rôle régulateur de la sulfatation est limité à l'activation du CD44 par le TNF- α ou s'il est aussi impliqué dans l'activation d'autres molécules d'adhérence. On peut aussi faire l'hypothèse que la sulfatation réglerait aussi l'activation, par d'autres cytokines (GM-CSF, SCF, IL3) des molécules CD44 présentes à la surface des progéniteurs hématopoïétiques [4].

[1. Rosen SD, Bertozzi CR. *Curr Biol* 1996; 6: 261-4.]

[2. Bevilacqua MP. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 767-804.]

[3. Maiti A, *et al.* *Science* 1998; 282: 941-3.]

[4. Legras S, *et al.* *Blood* 1997; 89: 1905-14.]

■■■■ **Comment *P. falciparum* orchestre-t-il sa variation antigénique?**

La famille multigénique *var*, qui représente 2% à 5% du génome de *Plasmodium falciparum*, code pour une famille de protéines d'adhérence exprimant un polymorphisme antigénique clonal. Ces protéines (PfEMP1 pour *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1) sont exposées à la surface des globules rouges parasités. Leur interaction avec des récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales humaines aboutit à la séquestration des globules rouges parasités dans différents organes [1]. Seuls les globules rouges parasités par les formes mûres du parasite peuvent adhérer aux cellules endothéliales. Les récepteurs endothéliaux les plus étudiés dans ce contexte sont le CD36, l'ICAM1 et la chondroïtine sulfate A (CSA). Si le parasite exprimait simultanément ses 50 à 100 gènes *var*, il perdrait l'avantage que lui confère cette diversité antigénique car elle serait portée en un temps très court à la connaissance du système immunitaire de l'hôte. Le parasite dispose donc probablement de mécanismes permettant l'expres-

sion séquentielle des différents membres de la famille [2]. La connaissance de ces mécanismes pourrait aider à contrer cette stratégie d'échappement. Afin d'étudier les mécanismes moléculaires permettant la régulation d'expression et de commutation (*switching*) des gènes *var*, trois populations isogéniques de *P. falciparum* ont été sélectionnées *in vitro*, jusqu'à ce que chacune d'entre elles n'adhère qu'à un seul de ces trois récepteurs: CD36, ICAM1 ou CSA [3]. Contrairement à ce qui est observé chez d'autres microorganismes faisant appel à la variation antigénique, la commutation d'expression des gènes *var* ne s'est pas accompagnée de réarrangement programmé de l'ADN, faisant parler de commutation *in situ*. De façon inattendue, une transcription simultanée de tous les gènes *var* a été observée au stade anneau. En revanche, leur expression était étroitement réglée, par l'intermédiaire d'un mécanisme d'extinction (*silencing*) de tous les gènes de la famille sauf un, chez les trophozoïtes mûrs. Le contrôle transcriptionnel au stade trophozoïte était donc mutuellement exclusif: une population parasitaire au phénotype de cytoadhérence défini n'exprimait qu'un seul des gènes *var* présents dans son génome. Des expériences de *nuclear run-on* ont montré que la commutation d'expression se produisait au niveau du début de la transcription. Un ou des mécanismes épigénétiques sont donc impliqués dans la régulation d'expression des gènes *var*. Ce travail confirme la liaison entre variation antigénique et variation du phénotype de cytoadhérence chez *P. falciparum*. La variation antigénique imposée par la pression immunitaire pourrait parfois s'accompagner d'une variation de tropisme parasitaire car la répartition des différents récepteurs endothéliaux n'est pas homogène d'un organe à l'autre. Cette variation de tropisme pourrait être liée à la variété clinique des formes graves du paludisme.

[1. Guinet F, Labie D. *Med Sci* 1997; 13: 858-60.]

[2. Borst P, *et al.* *Cell* 1995; 82: 1-4.]

[3. Scherf A, *et al.* *EMBO J* 1998; 17: 5418-26.]