

périphérique, une série de protéines adhésives, PfEMP1 (*Plasmodium falciparum erythrocytic membrane protein 1*) est codée par la famille multigénique des gènes *var*. Cette protéine, concentrée dans les protubérances de surface des globules rouges, se lie à CD36. Un répertoire d'environ 50 gènes *var*, avec commutation d'expression de l'un à l'autre, explique l'immunité spécifique pour chaque variant. Les enfants africains développeraient sans doute un répertoire d'anticorps, expliquant les formes cliniques atténuées classiquement observées [4]. Au cours du paludisme de la femme enceinte, le placenta fournirait un nouveau port d'attache au *Plasmodium* par liaison au CSA. La chimie du CSA est encore mal connue, mais des études ultra-structurales semblent montrer que sa

présentation pourrait être différente dans le placenta de ce qu'elle est dans l'endothélium vasculaire. La lenteur de la circulation entre les villosités des trophoblastes est aussi un facteur pouvant faciliter l'adhérence. Les anticorps mis en évidence chez les femmes multigravides sont-ils dirigés contre une région présente dans tous les parasites, ou ont-ils des spécificités multiples ? Des travaux faits *in vitro*, par sélection sur CSA d'érythrocytes infestés, ont montré la sélection d'un seul variant d'ARNm du gène *var* [5]. Dans le placenta, la liaison se fait-elle par l'intermédiaire de PfEMP1, ou éventuellement d'un autre ligand ? Si les anticorps des femmes enceintes reconnaissent effectivement un épitope conservé, y aurait-il là une cible vaccinale ? Le vaccin envisagé alors serait un vaccin

« antimaladie » ne visant à protéger que les primipares du « paludisme gestationnel ».

D.L.

1. Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996; 272: 1502-4.
2. Fried M, Nosten F, Brockman A, Brabin BJ, Duffy PE. Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1998; 395: 851-2.
3. Miller LH, Smith JD. Motherhood and malaria. *Nat Med* 1998; 4: 1244-5.
4. Bull PC, Lowe BS, Kortok M, Molyneux CS, Newbold CI, Marsh K. Parasite antigens of the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria. *Nat Med* 1998; 4: 358-60.
5. Scherf A, Hernandez-Rivas R, Buffet P, Botius E, Benatar C, Pouvelle B, Gysin J, Lanzer M. Antigenic variation in malaria: *in situ* switching and mutually exclusive transcription of *var* genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *EMBO J* 1998; 17: 5418-26.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Une thérapie génique de l'hémophilie B efficace chez le chien. Le concept « magique » de thérapie génique a suscité depuis une dizaine d'années beaucoup d'essais. Des difficultés de tous ordres en rendent cependant les réalisations encore marginales. Les résultats assez similaires obtenus par deux groupes de chercheurs américains, qui ont obtenu par thérapie génique la correction partielle mais durable de l'hémophilie B chez des chiens valent d'être signalés [1, 2]. L'hémophilie B est fréquente chez l'homme (10-20 % des cas d'hémophilie); due à un déficit en facteur IX (F.IX) de la coagulation, c'est une maladie hémorragique grave, dont le traitement actuel expose à tous les risques des transfusions à répétition. On sait aussi qu'une expression, même limitée à 10 %, de la protéine est efficace. L'exis-

tence chez le chien d'un modèle de mutation du gène *F.IX* a été un élément favorisant des travaux. Les deux équipes ont utilisé le même type de vecteur recombinant dérivé de virus AAV, susceptible d'infecter différents types de cellules humaines. Un des groupes [2] a introduit le gène thérapeutique dans la veine porte afin de cibler le foie, site naturel de la synthèse du F.IX. L'autre [1] a opté pour la voie intramusculaire. Le premier essai, utilisant 2×10^{12} particules AAV, obtient une expression du gène dans les hépatocytes de l'ordre de 1 % de la normale, et une correction partielle du défaut de coagulation maintenue après huit mois. Peut-être encore plus séduisante est la voie d'abord intramusculaire, parce que peu invasive; plusieurs injections faites simultanément sous anesthésie ($6,5 \times 10^{13}$ particules

AAV), sans inflammation ni toxicité locale, ont entraîné une expression du gène dans les myocytes qui a pu durer jusqu'à 16 mois. L'intégration du gène et l'activité biologique du F.IX ont été contrôlés. Aucun des deux essais n'a entraîné l'apparition d'inhibiteurs, et une réaction immunitaire n'a été que très transitoire. Ces résultats, obtenus chez un gros animal semblent donc encourageants dans la perspective d'une application à l'homme [3]. Produire le virus recombinant en quantité suffisante et avec une pureté permettant l'emploi chez l'homme reste sans doute actuellement le facteur limitant.

[1. Herzog RW, *et al.* *Nat Med* 1999; 5: 56-63.]

[2. Snyder RO, *et al.* *Nat Med* 1999; 5: 64-70.]

[3. Linden RM, Woo SLC. *Nat Med* 1999; 5: 21-2.]

Génomique comparative

Caractérisation et valorisation des homologies entre génomes – jeudi 22-vendredi 23 avril 1999

Amphithéâtre de la nouvelle École Nationale Supérieure d'Agronomie de Toulouse – ENSAT

Renseignements : Mme Marie-Jo Allen, Laboratoire de Génétique, Inra-Toulouse, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France
Tél. : 05 61 28 51 16 - Fax : 05 61 28 53 08 - e-mail : allen@toulouse.inra.fr