

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Jacky Bonaventure⁽¹⁾
Elisabeth Bursaux
Erick Denamur⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Hélène Gilgenkrantz⁽³⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Jean-Pierre Julien⁽⁴⁾
Axel Kahn
Dominique Labie⁽³⁾
Martine Le Merrer⁽¹⁾
Arnold Munnich⁽¹⁾
Christian de Rouffignac⁽⁵⁾
Francis Rousseau⁽¹⁾
David Wynford-Thomas⁽⁶⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

La mystérieuse histoire de Phineas Gage (p. 909).

Œstrogènes, métabolisme de l'APP et maladie d'Alzheimer (p. 911).

Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hypertrophie cardiaque et cardiopathie ischémique (suite) (p. 913).

Une isoforme de l'adaptateur Grb2 déclenche l'apoptose (p. 916).

La « diffusion diffuse » éclaire les mouvements intramoléculaires des protéines (p. 916).

Infertilité masculine liée à une anomalie de la protéine 4.1 (p. 917).

La myélinisation des axones en l'absence de la glycoprotéine associée à la myéline (MAG) (p. 917).

Comment la transcription de l'ARN est-elle inhibée pendant les

premiers stades de la division cellulaire de l'embryon ? (p. 917).

Une région pseudo-autosomique sur le bras long des chromosomes sexuels créée par recombinaison inégale ? (p. 918).

Des femmes de tête (p. 918).

Le plus petit gène connu semble être celui d'un peptide de *E. coli* (p. 920).

Apolipoprotéine E2 et maladie d'Alzheimer (p. 920).

La séquence du chromosome 11 de levure (p. 920).

Les hyperphénylalaninémies non dues au déficit en phénylalanine hydroxylase (p. 921).

Les lions du parc national Serengeti de Tanzanie (p. 921).

Interrelations entre les voies de transmission du signal passant par les grandes et les petites protéines G (p. 921).

Polymorphismes génétiques et développement du paludisme : au-delà du cas de la drépanocytose

(1) Inserm U. 393, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(2) Inserm U. 120, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France.

(3) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(4) Centre de recherche en neurosciences, Hôpital Général de Montréal, 1650, avenue Cedat, Montréal QO H5G 1A4, Canada.

(5) Département de biologie cellulaire et moléculaire, centre d'études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

(6) Department of pathology, university of Wales College of medicine. Health Park, Cardiff CF4 4XN, UK.

La gravité particulière du paludisme en Afrique subsaharienne est sans doute due à l'existence d'un vecteur particulièrement efficace, l'*Anopheles gambiae*. Le caractère insidieux de la maladie vient de ce qu'elle tue de jeunes enfants et des femmes enceintes, alors que les adultes sont plus ou moins immunisés. Depuis les travaux de Haldane en 1949, on sait aussi que certains gènes ont conféré une résistance sélective, et la fré-

quence actuelle de ces gènes dans certaines populations permettrait d'apprécier l'impact passé et futur du paludisme. Certains exemples sont bien connus : dans le cas de l'hémoglobine S, la notion de polymorphisme équilibré implique qu'un gène délétère a procuré un avantage sélectif contre une autre maladie, le paludisme, dont la mortalité en Afrique a dû atteindre une fréquence d'environ 25 %. Un autre

exemple serait celui d'une mutation d'une protéine de membrane érythrocytaire, la bande 3 : une délétion de 27 pb (9 acides aminés) est, dans ce cas, à l'origine de l'ovalocytose mélanésienne, particulièrement fréquente en Nouvelle-Guinée [1]. Bien que la documentation soit moins précise, on sait que presque toutes les hémoglobinopathies, les déficits en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou les maladies de la membrane érythrocytaire ont été sélectionnés par le paludisme.

La question vaut d'être soulevée pour d'autres gènes et a fait l'objet d'un travail présenté au cours d'un colloque consacré au retentissement des maladies infectieuses sur l'écologie humaine [2]. L'hypertension est, par exemple, un risque plus élevé chez les Noirs américains que chez les sujets d'origine européenne. On sait que leurs érythrocytes contiennent plus de sodium et moins de potassium. Des différences de transport ionique sont à rapprocher des besoins en potassium pour la culture *in vitro* du parasite démontrés par Trager, et un processus originel de sélection peut être invoqué, sans que l'on connaisse encore le gène ou la mutation en cause.

Il en est de même pour les cirrhoses du foie avec surcharge en fer fréquentes en Afrique subsaharienne et dont le caractère génétique n'a été explicité que récemment par l'équipe de Brittenham (Cleveland, OH, USA) [3]. Des dépôts d'hémossidérine dans les cellules de Kupffer et le parenchyme hépatique s'accompagnent dans ce cas de fibrose portale et d'un diabète. L'étude du métabolisme du fer dans le paludisme serait susceptible d'apporter à ce sujet des informations. On sait que l'hémoglobine est dégradée dans la vacuole digestive des parasites. Cette voie métabolique fait intervenir, de façon séquentielle, des hémoglobinasés parasitaires qui attaquent la molécule d'hémoglobine au niveau d'un acide aspartique, la rendant alors sensible à une protéase à cystéine [4]. L'hème libéré par la digestion de la globine est polymérisé par l'hème-polymérase parasitaire qui l'incorpore dans une structure cris-

talline insoluble dénommée hémozoïne [5]. Il semble bien que l'action de la chloroquine soit d'inhiber l'hème-polymérase, aboutissant à l'accumulation d'hème libre dans la vacuole, un fort inhibiteur de la protéase à cystéine [6]. La destruction du parasite pourrait être due, de ce fait, à un « indigestion » par de la globine non digérée [6]. Toute enzyme cellulaire jouant un rôle dans la dégradation de la globine pourrait aussi moduler la sensibilité à l'infestation palustre. Par ailleurs, l'indisponibilité du fer hémique pour le parasite rend ce dernier extrêmement dépendant d'un autre *pool* de fer labile dont l'utilisation pourrait requérir une réductase, un récepteur et un transporteur. De fait, un traitement de 48 heures par des chélateurs du fer est actif sur la parasitémie d'un accès palustre [7]. Toute modulation d'origine cellulaire de cette disponibilité en fer pourrait aussi constituer un facteur de susceptibilité au paludisme.

Les études faites en Gambie ont montré le rôle protecteur vraisemblable de la molécule HLA-B53 de classe I [8] (*m/s n° 9, vol. 7, p. 981*). Le mécanisme semble ici la présentation d'un antigène spécifique, un nonapeptide du stade sporozoïte, aux cellules T cytotoxiques CD8⁺, spécifique de la molécule de classe I [9]. Il s'agirait en fait d'une réduction du nombre de parasites infestant le sujet, et donc d'une diminution du risque d'exposition à un clone à caractère antigénique unique.

Enfin, quel est le rôle potentiel des groupes sanguins, dont on sait qu'ils diffèrent entre populations africaines et européennes ? Aucune relation n'a pu être établie concernant le groupe S1(a-), beaucoup plus fréquent chez les Africains. Le rôle possible des antigènes Rh et Kell n'est pas non plus connu. On sait cependant que les antigènes de la surface érythrocytaire interviennent comme récepteurs pour l'attachement du parasite, puis sa pénétration intraérythrocytaire. L'exemple le plus classique est la résistance au *Plasmodium vivax* due à l'absence

du groupe Duffy (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1265*). Les données sont moins nettes concernant le *Plasmodium falciparum* qui a développé des voies de pénétration alternatives. La spécificité des différentes glycophorines qui, en fonction des différences de branchements oligosaccharidiques, fixent plus ou moins le *P. falciparum*, pourrait cependant avoir joué un rôle dans la résistance plus ou moins grande à la maladie. Toutes ces données seraient également à prendre en considération dans une recherche thérapeutique ou prophylactique vaccinale d'une maladie qui reste une des causes majeures de mortalité.

D.L.

1 Schofield AE, Tanner MJA, Pinder JC, Clough DM, Bayley PM, Nash GB, Dluzewski AR, Reardon DM, Cox TM, Wilson RJM, Gratzer WB. Basis of unique membrane properties in hereditary ovalocytosis. *J Mol Biol* 1992 ; 223 : 949-58.

2 Miller LH. Impact of malaria on genetic polymorphism and genetic diseases in Africans and African Americans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 2415-9.

3 Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, et al. Iron overload in Africa. Interaction of a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 95-100.

4 Gluzman IY, Francis SE, Oksman A, Smith CE, Duffin KL, Goldberg DE. Order and specificity of the *Plasmodium falciparum* hemoglobin degradation pathway. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1602-8.

5 Slater AFG, Cerami A. Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites. *Nature* 1992 ; 355 : 167-9.

6 Trager W. Digestion and indigestion in malaria parasites. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1353.

7 Traore O, Carnevale P, Kaptue-Noche L, M'Bede J, Desfontaine M, Elion J, Labie D, Nagel RL. Preliminary report on the use of desferrioxamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Hematol* 1991 ; 37 : 206-8.

8 Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, Bennett S, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991 ; 352 : 595-600.

9 Hill AVS, Elvin J, Willis AC, et al. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 1992 ; 360 : 434-9.