

■■■■ **Les souris expliquent les relations entre paludisme et drépanocytose.** Deux séries d'arguments sont invoqués à l'appui d'une protection apportée par l'hémoglobine S (HbS) contre l'infestation paludéenne: des données épidémiologiques, et les données de la culture *in vitro* du *Plasmodium*; ce polymorphisme équilibré est cependant contesté par certains auteurs. Des données obtenues chez des souris transgéniques par deux équipes américaines de New York apportent un argument supplémentaire [1]. Des constructions variées ont permis d'obtenir des souris synthétisant des taux bas (39 %), moyens (57 %) ou élevés (75 %) d'HbS. Les animaux ont alors été infestés par une souche virulente, le *Plasmodium yoelli*, responsable chez l'animal de paludisme cérébral. Tous les animaux témoins sont morts, ainsi que ceux chez qui n'existait qu'un taux faible d'HbS. Dans les deux autres catégories, le nombre d'animaux protégés est directement proportionnel à la quantité d'HbS présente. Chez ces animaux, le parasite n'est retrouvé que dans des réticulocytes, ce qui tendrait à prouver qu'il ne peut pas se développer dans des cellules à maturité. Ces expériences, proches de la pathologie humaine, confirmeraient bien la protection spécifique qu'apporte l'HbS contre les formes graves, cérébrales en particulier, de paludisme.

[1. Hood AT, *et al. Blood* 1996; 87: 1600-3.]

■■■■ **Pourquoi *Plasmodium falciparum* est-il si habile pour faire adhérer les érythrocytes à l'endothélium?** Les complications les plus graves du paludisme sont dues à l'adhérence des globules rouges parasités à la paroi endothéliale des veinules postcapillaires dans les organes profonds. L'occlusion microvasculaire semble ainsi responsable des cas mortels de paludisme

cérébral. Différents récepteurs de cette fixation à l'endothélium ont été mis en cause, parmi lesquels la molécule CD36, la thrombospondine (TSP) et la molécule d'adhérence intercellulaire ICAM-1, mais aussi d'autres molécules d'adhérence vasculaire (VCAM-1) ou endothéliale (ELAM-1) dont la synthèse est stimulée par le TNF (*tumor necrosis factor*) [1]. A la surface du globule rouge, en revanche, la molécule impliquée reste l'objet de discussion. L'hypothèse la plus probable fait intervenir la protéine PfEMP1 du *P. falciparum* qui fait protrusion sur la membrane de l'érythrocyte. Il s'agit d'un antigène de masse moléculaire élevée (200-400 kDa) qui serait à l'origine de la variabilité du parasite (de l'ordre de 2 % par génération), variabilité retrouvée même en culture clonale. Cette protéine avait fait l'objet d'études menées en Amérique et en Angleterre [2-4]. On sait qu'elle est codée par une famille de gènes *var* (50 à 100) présents sur presque tous les chromosomes du *plasmodium*, dont ils pourraient représenter 2 à 6 % du génome. La(les) protéine(s) PfEMP1 comporte(nt) un segment extracellulaire variable exprimé à la surface de l'érythrocyte, avec domaines de liaison à des récepteurs, un segment transmembranaire et un segment terminal d'ancrage sous-membranaire. Une corrélation a été établie entre l'expression du variant *var* et les caractères phénotypiques d'adhérence de la cellule érythrocytaire. Les modalités de l'interaction ont été récemment précisées par deux équipes, les mêmes en partie que celles du travail précédent, en Grande-Bretagne [5] (Oxford, GB) et aux États-Unis [6] (Santa Clara, CA, USA). La fixation de la protéine PfEMP1, extraite par le SDS, a été étudiée sur des récepteurs immobilisés de la surface endothéliale. L'action de diverses protéases a permis de contrôler la corrélation exacte entre les propriétés antigéniques et d'adhérence de chaque souche et les caractères de la protéine adhésive. On a démontré que les divers antigènes «var»

sont responsables de l'adhérence à CD36 et VCAM-1, alors que l'adhérence à la TSP serait invariante. Des arguments biochimiques et immunologiques permettent d'établir un lien physique entre les différents sites situés sur la même molécule, et d'expliquer ainsi la fixation simultanée possible. La dérive phénotypique de plasticité de l'adhérence, la variabilité des souches semblent bien pouvoir s'expliquer par un *pool* de gènes, dont chacun est responsable d'une protéine unique, dont les domaines variables, porteurs d'épitopes distincts, sont responsables d'une adhérence spécifique aux ligands. Cette dissection des mécanismes d'adhérence de l'érythrocyte infesté par le *P. falciparum* pourrait ouvrir une approche thérapeutique? C'est évidemment une finalité de la recherche. Il est intéressant de noter qu'une variabilité antigénique similaire, posant le même type de problèmes, est observée dans le cas du trypanosome africain, et qu'elle est aussi commune à d'autres types de *Plasmodium*.

- [1. Grau G, *et al. médecine/sciences* 1990; 6 (suppl n° 7) : 52-8.]
 [2. Baruch DI, *et al. Cell* 1995; 82: 77-87.]
 [3. Su XZ, *et al. Cell* 1995; 82: 89-100.]
 [4. Smith JD, *et al. Cell* 1995; 82: 101-10.]
 [5. Gardner JP, *et al. Proc Natl Acad Sci USA*; 1996; 93: 3503-8.]
 [6. Baruch DI, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3497-502.]

■■■■ **Le mastocyte, cet inconnu!** Les mastocytes sont caractérisés par leur allure replète, bourrés qu'ils sont de granules dont Erlich croyait qu'ils servaient à la nutrition du tissu conjonctif, et... aujourd'hui par leur rôle dans l'inflammation aiguë. Après activation par l'antigène, ils libèrent des médiateurs de l'inflammation, tels que l'histamine, l'héparine, des protéases, et synthétisent prosta-

glandines et leukotriènes. Ils sont apparus redoutables lorsqu'on a réalisé qu'ils sont non seulement responsables de violentes réactions allergiques mais aussi au cœur du choc anaphylactique. Comme il est paru peu vraisemblable que la nature ait sélectionné un système de défense capable de tuer son hôte sans lui accorder d'autres avantages, le rôle de ces cellules a été étudié plus précisément; une lignée de souris naturellement déficientes en mastocytes (souris W/W^v) et leurs congénères normaux représentent un excellent modèle animal. Les souris W/W^v (W pour *white spotting*) ont des mutations composites dans le récepteur c-kit du facteur de croissance hématopoïétique SCF (*stem cell factor*) (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1016; n° 2, vol. 12, p. 263*). L'homozygotie pour la mutation W^v/W^v est létale pour l'embryon, mais certains hétérozygotes composites sont viables bien que la mutation W^v soit semi-dominante [1]. Une équipe allemande de Regensburg et une équipe américaine de Saint-Louis rapportent des résultats très voisins qui mettent en lumière le rôle du TNF α accumulé dans les granules et libéré par les mastocytes dans le chimiotactisme permettant aux neutrophiles d'entrer en action et de phagocyter les pathogènes. La première équipe montre qu'après création d'une péritonite septique par ligature puis perforation du caecum, les souris W/W^v ont une mortalité très supérieure à celle des souris normales; en outre, la reconstitution sélective chez les souris W/W^v de la population de mastocytes les protège des effets létaux de la péritonite [2]. C'est le TNF α (*tumor necrosis factor*) libéré par les mastocytes qui serait l'agent protecteur: l'injection de TNF α diminue considérablement la létalité, l'administration d'anticorps anti-TNF α en même temps que les mastocytes supprime la protection. Le mécanisme inducteur de la libération de TNF α n'est pas entièrement clair. Les mastocytes sont-ils

directement impliqués dans la phagocytose des bactéries ou agissent-ils par l'intermédiaire du recrutement des neutrophiles et de leur activation? C'est la seconde hypothèse que privilégie Malaviya *et al.* (St Louis, MI, USA) qui, utilisant le même modèle animal, ont étudié la résistance à *Klebsiella pneumoniae*. Ils montrent que le mécanisme de protection de l'infection apporté par les mastocytes est une amélioration de la clairance bactérienne et que celle-ci est directement corrélée à l'influx de neutrophiles au lieu de l'infection. Là encore, c'est la libération de TNF α par les mastocytes qui permet l'effet protecteur [2].

- [1. Witte ON. *Cell* 1990; 63 : 5-6.]
 [2. Echtenacher E, *et al.* *Nature* 1996; 381 : 74-7.]
 [3. Malaviya R, *et al.* *Nature* 1996; 381 : 77-80.]

■■■ **Les transporteurs rénaux de l'urée.** On sait depuis longtemps que l'urée s'équilibre librement à travers les membranes cellulaires, par diffusion passive, mais ce phénomène est lent. Les mouvements d'urée dans le rein [1], ainsi que ceux dans d'autres tissus, comme les globules rouges et le foie, sont plus rapides, inhibés par la phlorétine, suggérant une diffusion « facilitée » grâce à des systèmes spécifiques de transport. Deux transporteurs distincts de l'urée ont été identifiés: UT2 dans la médulla rénale, sensible à la vasopressine; l'autre UT11 exprimé dans les érythrocytes. Des études récentes ont mieux précisé le rôle et la distribution de ces transporteurs. D. Promeneur *et al.* (Inserm U. 90, Paris; CEA/Saclay; Inserm U. 76, Paris) ont trouvé l'ARNm d'UT2 exclusivement dans le rein, avec deux transcrits de respectivement 3,2 et 4,4 kb; UT11 (un seul transcrit) est présent dans le cerveau, la rate, le testicule et le rein. Dans celui-ci,

UT11 et le transcrit court d'UT2 sont exprimés dans la zone interne de la médulla externe alors que UT11 et les 2 transcrits d'UT2 sont exprimés dans la médulla interne [2]. Nielsen *et al.* (Aarhus, Danemark; Bethesda, MD et Boston MA, USA) ont étudié la localisation intracellulaire d'UT2 dans le canal collecteur médullaire interne de rat, à l'aide d'anticorps spécifiques. En immunocytochimie et immunofluorescence électronique, la localisation est dans la membrane plasmique apicale et dans les vésicules sous-apicales. Le transporteur UT2 est également mis en évidence dans la portion terminale des branches fines descendantes des anses de Henle courtes. Dans le canal collecteur, UT2 est trouvé dans la même fraction que l'aquaporine 2, le canal à l'eau réglé par la vasopressine (*m/s n° 6-7, vol. 12, p. 787*). Ainsi la vasopressine accroît le transport de l'urée dans le canal collecteur: cette action pourrait se faire grâce à la mobilisation d'UT2 des vésicules vers la membrane apicale, parallèlement à la mobilisation de l'aquaporine 2. En outre, UT2 pourrait permettre l'entrée d'urée dans les branches descendantes des anses courtes [3].

- [1. Bankir L, *et al.* *Kidney Int* 1996; 49 : 1598-607.]
 [2. Promeneur D, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 : 852-60.]
 [3. Nielsen S, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 5495-500.]

m/s ANNIVERSAIRE EN VIDÉO-CASSETTES