



## GLOSSAIRE

**HAT** : histone acétyltransférase

**HDAC** : histone désacétylase

**ING** : inhibitor of growth

**Yng** : yeast homolog of mammalian ING1

**MYST** : MOZ-Ybf2/Sas3-Sas2-Tip60

**(h)NuA4** : (human) nucleosome acetyltransferase of histone H4

**NuA3** : nucleosome acetyltransferase of histone H3

**Tip60** : Tat-interacting protein 60 kDa

**HB01** : histone acetyltransferase binding to ORC1

**MOZ** : monocytic leukemia zinc finger protein

**MORF** : monocytic leukemia zinc finger protein-related

**MCM** : minichromosome maintenance

**(m)Sin3** : (mammalian) SWI-independent-3

**Rpd3(L)** : reduced potassium dependency-3 (large)

**RBP1** : retinoblastoma binding protein-1

**BRMS1** : breast cancer metastasis suppressor-1

**JADE** : gene for apoptosis and differentiation in epithelia

**BRPF** : bromodomain and PHD finger-containing protein

**Sas3** : something about silencing-3

**Pho23** : phosphate-23

**ORC** : origin of replication complex

3. Fraga MF, Esteller M. Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications. *Cell Cycle* 2005; 4 : 1377-81.
4. Campos EI, Chin MY, Kuo WH, Li G. Biological functions of the ING family tumor suppressors. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61 : 2597-613.
5. Howe L, Kusch T, Muster N, et al. Yng1p modulates the activity of Sas3p as a component of the yeast NuA3 histone acetyltransferase complex. *Mol Cell Biol* 2002; 22 : 5047-53.
6. Nourani A, Doyon Y, Utley RT, et al. Role of an ING1 growth regulator in transcriptional activation and targeted histone acetylation by the NuA4 complex. *Mol Cell Biol* 2001; 21 : 7629-40.
7. Kuzmichev A, Zhang Y, Erdjument-Bromage H, et al. Role of the Sin3-histone deacetylase complex in growth regulation by the candidate tumor suppressor p33(ING1). *Mol Cell Biol* 2002; 22 : 835-48.
8. Doyon Y, Selleck W, Lane WS, et al. Structural and functional conservation of the NuA4 histone acetyltransferase complex from yeast to humans. *Mol Cell Biol* 2004; 24 : 1884-96.
9. Doyon Y, Cayrou C, Ullah M, et al. ING tumor suppressor proteins are critical regulators of chromatin acetylation required for genome expression and perpetuation. *Mol Cell* 2006; 21 : 51-64.
10. Meehan WJ, Samant RS, Hopper JE, et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) forms complexes with retinoblastoma-binding protein 1 (RBP1) and the mSin3 histone deacetylase complex and represses transcription. *J Biol Chem* 2004; 279 : 1562-9.
11. Garkavtsev I, Kozin SV, Chernova O, et al. The candidate tumour suppressor protein ING4 regulates brain tumour growth and angiogenesis. *Nature* 2004; 428 : 328-32.
12. Utley RT, Côté J. The MYST family of histone acetyltransferases. *Curr Top Microbiol Immunol* 2003; 274 : 203-36.
13. Zhou MI, Foy RL, Chitalia VC, et al. Jade-1, a candidate renal tumour suppressor that promotes apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 11035-40.

## NOUVELLE

### Paludisme : une nouvelle vie pour *Plasmodium*

Robert Ménard

Unité de Biologie et Génétique du Paludisme, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.  
[rmenard@pasteur.fr](mailto:rmenard@pasteur.fr)

> Le paludisme, maladie causée par des parasites du genre *Plasmodium*, tue plus d'un million de personnes par an dans le monde (→). Les symptômes et les complications de cette maladie sont la conséquence de la multiplication du parasite dans les érythrocytes de l'hôte. L'infection commence par une phase dite pré-érythrocytaire, pendant laquelle le parasite inoculé dans le derme par le moustique vecteur doit rejoindre le foie, où il se multiplie et se transforme dans la forme parasitaire qui infecte les érythrocytes (Figure 1).

(→) m/s 2005,  
 n° 2, p. 123  
 n° 3, p. 243  
 n° 5, p. 463  
 n° 8-9, p. 700

La phase pré-érythrocytaire du cycle de vie de *Plasmodium*, découverte en 1948 [1], soit 68 ans après la découverte de la forme érythrocytaire du parasite par Alphonse Laveran, reste encore mal connue [2]. Seuls quelques parasites contenus dans les glandes salivaires du moustique, appelés sporozoïtes, sont injectés dans le derme durant une piqûre. Ces parasites sont retrouvés après quelques minutes ou heures dans les hépatocytes, où ils se différencient en quelques jours dans le stade du parasite qui infecte les érythrocytes, mais la voie empruntée par les sporozoïtes entre le site d'inoculation et le foie reste incertaine. Cette phase de l'infection est pourtant connue pour

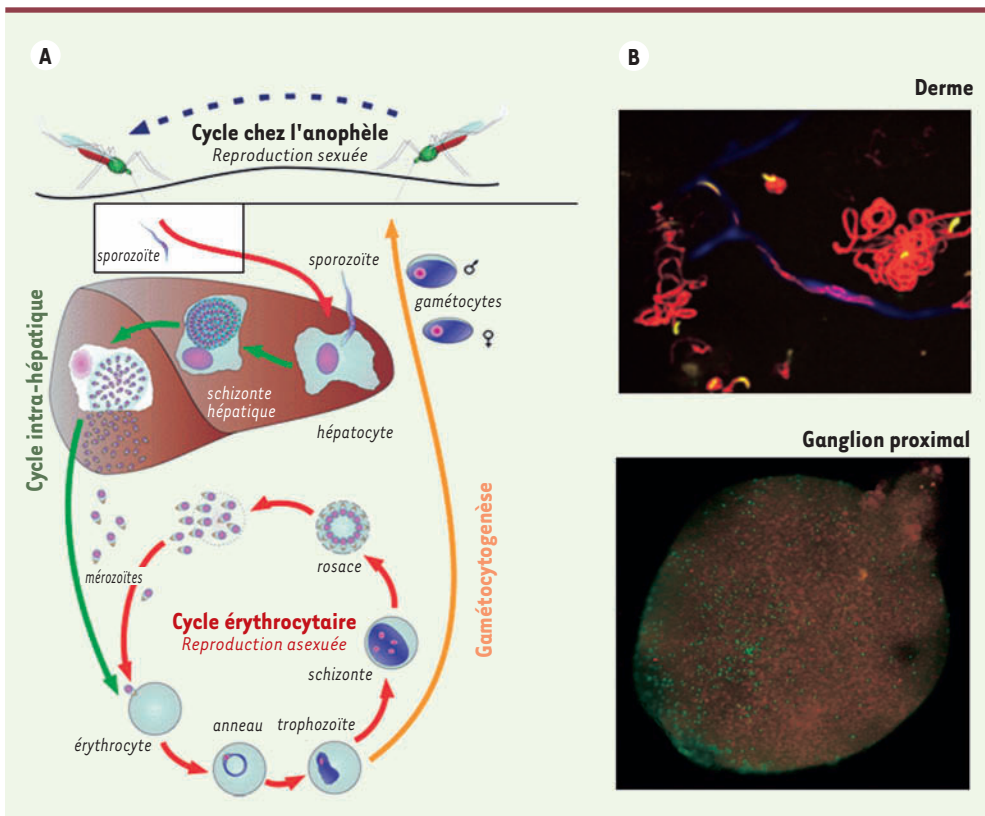
constituer une cible de choix pour la vaccination anti-palustre. On sait en effet depuis la fin des années 1960 que l'injection de sporozoïtes irradiés, qui envahissent normalement les hépatocytes mais ne s'y développent qu'incomplètement, protège de façon complète et durable contre l'injection ultérieure de sporozoïtes infectieux, dans les modèles rongeurs comme chez le singe et chez l'homme [3, 4]. Une telle stratégie, bien qu'attrayante puisqu'elle vise à prévenir l'infection sanguine génératrice de la pathologie, a longtemps été considérée comme impraticable en vaccination de masse, en particulier en raison de la difficulté de production et de conserva-

tion de sporozoïtes vivants. Cependant, le manque de succès probant jusqu'à maintenant des vaccins synthétiques contre les divers stades de *Plasmodium*, ainsi que la démonstration récente que des sporozoïtes génétiquement modifiés pouvaient, comme les sporozoïtes irradiés, induire une protection durable dans les modèles rongeurs [5, 6], ont redonné de l'intérêt aux stratégies vaccinales fondées sur des parasites vivants. La firme américaine Sanaria a déjà planifié la mise au point et la distribution de doses vaccinales de sporozoïtes vivants atténués de *Plasmodium falciparum*, l'espèce responsable de plus de 90 % de la mortalité chez l'homme [7]. La protection induite par les sporozoïtes irradiés a été largement analysée dans

divers modèles, et semble reposer en grande partie sur une réponse relayée par les lymphocytes CD8 et dirigée contre les hépatocytes infectés [8]. En revanche, l'infection primaire par les sporozoïtes reste difficile à étudier. Jusqu'à maintenant, les sporozoïtes, cellules douées d'une vigoureuse mobilité dite « en glissant », étaient supposés trouver leur chemin jusqu'aux capillaires sanguins du derme et, une fois dans la circulation sanguine, être retenus spécifiquement par les hépatocytes, leur destination finale, via une interaction entre les héparane sulfate protéoglycane hépatiques et la protéine majoritaire de surface du parasite [9]. Des progrès obtenus ces dernières années dans la transformation génétique de

*Plasmodium* ainsi que dans les techniques d'imagerie *in vivo* ont permis pour la première fois une analyse quantitative et en temps réel du devenir des sporozoïtes après transmission naturelle par le moustique [10]. Des sporozoïtes de *Plasmodium berghei* exprimant la protéine GFP, couplée à l'utilisation de techniques d'imagerie confocale intravitalité chez la souris, ont révélé que près de la moitié des sporozoïtes inoculés par des moustiques *Anopheles stephensi* restent dans le derme après cessation de leur pouvoir de mobilité. Parmi les sporozoïtes qui quittent le site de piqûre, ~70 % envahissent les capillaires sanguins alors que les 30 % restants envahissent les vaisseaux lymphatiques. Alors que les sporozoïtes présents dans le sang rejoignent le foie, ceux présents dans

la circulation lymphatique sont arrêtés dans le ganglion lymphatique proximal. Là, en 4 heures, plus de 50 % des parasites sont internalisés dans des cellules dendritiques, où ils sont rapidement dégradés. De façon encore plus inattendue, une faible proportion des sporozoïtes échappent à cette dégradation et entament un développement partiel. Les parasites ne se développent pas dans des cellules hématopoïétiques, mais en association avec des cellules exprimant la podoplanine, un antigène de cellules endothéliales du système lymphatique. Ce développement ne permet pas la production de parasites infectieux, mais s'accompagne néanmoins de la production d'antigènes parasitaires précoces (couvrant la première moitié du développement normal du sporozoïte), que l'on pensait jusqu'à maintenant produits uniquement dans les hépatocytes.



**Figure 1. *Plasmodium* (A) et étapes nouvellement décrites de la phase pré-érythrocytaire du cycle de vie (B).** Le stade du parasite appelé « sporozoïte » est inoculé par le moustique lors d'une piqûre. La première destination du sporozoïte est le foie. Chaque sporozoïte se multiplie à l'intérieur d'un hépatocyte en milliers de mérozoïtes, forme du parasite qui infecte les érythrocytes et entraîne tous les symptômes de la maladie. Le parasite est transmis à un nouveau moustique après ingestion de formes sexuées. Une étude récente a montré qu'une proportion des sporozoïtes inoculés dans le derme par le moustique restait dans le derme après cessation de leur pouvoir de mobilité, alors que d'autres se retrouvaient dans le ganglion lymphatique drainant le site de piqûre.



Cette première étude quantitative de la transmission de *Plasmodium* du moustique au mammifère révèle donc de nouvelles étapes dans le cycle de vie du parasite, au moins chez les espèces infectant les rongeurs. Il semble exister au moins trois destinations possibles pour le sporozoïte inoculé : le derme, le ganglion lymphatique proximal drainant le site de piqûre, et le foie. Le devenir des sporozoïtes qui restent dans le derme est pour l'instant inconnu, alors que les sporozoïtes intra-ganglionnaires peuvent être dégradés rapidement ou se développer, au moins partiellement. Il existe donc une surprenante multiplicité de voies d'infection pour les sporozoïtes, dont l'importance relative fluctue probablement selon de nombreux paramètres, notamment la voie d'inoculation naturelle ou expérimentale. Les études futures devront confirmer que ce nouveau tableau de la phase pré-

érythrocytaire de l'infection est valable pour d'autres espèces plasmodiales. Elles devront aussi préciser la contribution de chacune de ces voies d'infection dans les modèles murins de réponses immunitaires et de vaccination, notamment à l'aide de sporozoïtes mutants, qui peuvent désormais être caractérisés *in vivo* de façon quantitative. La dissection des effets potentiellement antagonistes de certaines de ces voies, vers la tolérance ou la protection, devrait permettre de cerner de meilleures méthodologies vaccinales, que celles-ci reposent sur des sporozoïtes vivants atténués ou sur une autre formulation. ♦

### Malaria: a new life for *Plasmodium*

#### RÉFÉRENCES

1. Shortt HE, Garnham PC. Pre-erythrocytic stage in mammalian malaria parasites. *Nature* 1948 ; 161 : 126-8.
2. Krettli AU, Dantas LA. Which routes do *Plasmodium* sporozoites use for successful infections of vertebrates? *Infect Immun* 2000 ; 68 : 3064-5.
3. Nussenzweig R, Vanderberg JP, Most H, et al. Specificity of protective immunity produced by X-irradiated *Plasmodium berghei* sporozoites. *Nature* 1969 ; 222 : 488-9.
4. Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 1155-64.
5. Mueller AK, Labaied M, Kappe SH, et al. Genetically modified *Plasmodium* parasites as a protective experimental malaria vaccine. *Nature* 2005 ; 433 : 164-7.
6. Mueller AK, Camargo N, Kaiser K, et al. *Plasmodium* liver stage developmental arrest by depletion of a protein at the parasite-host interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 3022-7.
7. Luke TC, Hoffman SL. Rationale and plans for developing a non-replicating, metabolically active, radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccine. *J Exp Biol* 2003 ; 206 : 3803-8.
8. Hill AV. Pre-erythrocytic malaria vaccines: towards greater efficacy. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 21-32.
9. Sinnis P. The malaria sporozoite's journey into the liver. *Infect Agents Dis* 1996 ; 5 : 182-9.
10. Amino R, Thiberge S, Martin B, et al. Quantitative imaging of *Plasmodium* transmission from mosquito to mammal. *Nat Med* 2006 ; 12 : 220-4.

## NOUVELLE

### Mort des motoneurones dans la SLA Suicide ou meurtre ?

Brigitte Pettmann, Cédric Raoul, Georg Haase

*En hommage à Axel Kahn, pionnier de la thérapie génique des maladies neurodégénératives*

> La sclérose latérale amyotrophique (SLA, ou maladie de Charcot) est une maladie neurodégénérative de l'adulte caractérisée par une perte sélective et progressive des motoneurones de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cortex cérébral moteur. La découverte de mutations dominantes dans le gène *SOD1* (superoxyde dismutase 1) dans certaines formes familiales de SLA a permis d'engendrer des souris modèles qui partagent de nombreuses caractéristiques his-

topathologiques avec la SLA humaine [1]. Dans ces lignées, ce n'est pas le niveau d'activité enzymatique de la *SOD1* qui est en cause, mais un gain de fonction toxique encore mal élucidé. Malgré de nombreuses études ayant révélé des dysfonctionnements tels que l'altération de la fonction mitochondriale, l'agrégation de protéines, et l'excitotoxicité, on ne sait toujours pas comment les mutations *SOD1* provoquent la mort des motoneurones. En revanche, la question fondamentale de savoir si la mort des motoneurones dans la SLA procède de manière cellulaire autonome (« suicide ») ou est induite par les cellules

B. Pettmann : Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), CNRS-Université de la Méditerranée, 13288 Marseille Cedex 09, France.  
C. Raoul : École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Integrative Biosciences Institute, SV IBI LEN, AAB 1 32, 1015 Lausanne, Suisse.  
G. Haase : Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED), Inserm-Université de la Méditerranée, Équipe Avenir, 13273 Marseille Cedex 09, France.  
[haase@inmed.univ-mrs.fr](mailto:haase@inmed.univ-mrs.fr)

avoisinentes (« meurtre ») a récemment trouvé un début de réponse. Nos études ont montré que la mort des motoneurones dans la SLA faisait intervenir l'activation d'une voie de signalisation de mort spécifique à ce type de neurones [2]. Cette signalisation est induite par l'activation du récepteur de mort Fas et implique