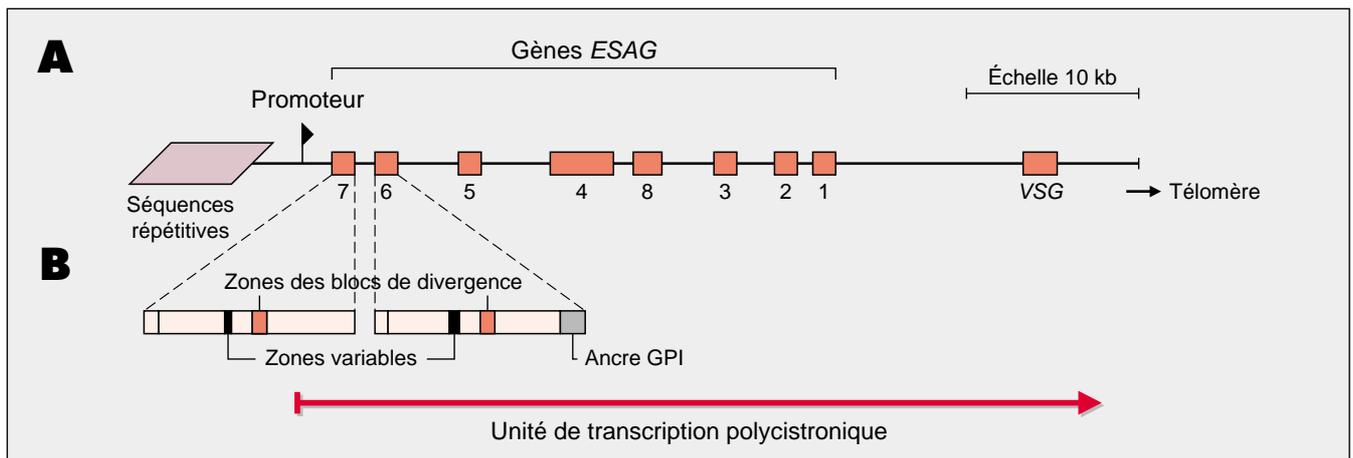


L'attaque du récepteur de la transferrine : une astuce du trypanosome pour passer d'un hôte à l'autre

L'endémie parasitaire de *Trypanosoma brucei*, responsable de la maladie du sommeil, est majeure en Afrique, tant pour l'homme que pour le bétail. Un fait dominant est sa capacité d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte par une variation continue du manteau dense de l'antigène de surface majeur, le VSG (*variant surface glycoprotein*) [1]. Le site d'expression télomérique, à partir duquel est transcrit le gène du VSG, est une longue unité de transcription, dont font partie, sous la dépendance d'un seul promoteur, d'autres gènes, les *ESAG* (*expression site-associated genes*) (figure 1); une vingtaine de variants de cette unité de transcription ont été décrits. Deux des *ESAG*, les *ESAG 6* et *7*, codent pour les sous-unités du récepteur de la transferrine (Tf-R). Ces deux sous-unités, semblables mais non iden-

tiques, forment un hétérodimère. La protéine *ESAG6* comporte seule à son extrémité carboxy-terminale un glycosylphosphatidylinositol (GPI) d'ancrage à la membrane. Dans la forme sanguine du parasite, le Tf-R est internalisé dans la poche flagellaire, ce qui explique, au moins partiellement, le fait qu'il soit à la fois essentiel à la survie du parasite chez son hôte mammifère et non attaqué par les défenses immunitaires [2]. Les deux gènes *ESAG 6* et *7* ont été étudiés dans différents sites d'expression. Très analogues, mais non identiques, ils comportent une région plus variable de 32 nucléotides, traduits en substitutions d'acides aminés. L'hypothèse d'un épitope immunodominant, et d'une sélection de cet épitope par les hôtes successifs, faite antérieurement, vient d'être vérifiée par l'équipe hollandaise de

P. Borst [3]. Ils ont pour cela reconstitué dans la forme insecte du parasite, dans laquelle le récepteur n'est pas internalisé, le Tf-R de diverses souches parasitaires, et déterminé leurs constantes d'affinité pour les transferrines humaine et de plusieurs mammifères. Les résultats obtenus montrent un retentissement important sur la capacité du *T. brucei* de se développer dans le sérum de ses différents hôtes en créant un récepteur de forte affinité différent pour chacun, différence attribuée par les auteurs hollandais à la région paraissant la plus variable. Un autre travail de l'équipe de Étienne Pays, à Bruxelles et Mons (Belgique) est en accord avec les différences structurales mineures décrites et leurs conséquences importantes sur l'affinité du Tf-R, mais apporte en outre des renseignements précis quant aux



sites responsables des différences observées [4]. Leurs observations sont fondées sur les analogies de séquence trouvées entre les gènes VSG et ESAG 6/7, sans doute explicables par des phénomènes de conversion génique au cours de l'évolution. Quatre blocs de différence sont observés, correspondant à la moitié carboxy-terminale de la protéine. L'abord expérimental a été la construction de gènes hybrides, dont la partie 5' était celle d'un VSG, et la partie 3' celle de différents ESAG 6 ou 7, puis leur expression dans des ovocytes de *Xenopus laevis*; des expériences de mutagenèse dirigée ont permis la production de différents hétérodimères, dont l'affinité a été mesurée pour la transferrine du boeuf. Les auteurs ont ainsi localisé

les résidus impliqués dans les boucles exposées à la surface des protéines, alors que les résidus de la zone « variable » n'entraînent aucune modification d'affinité. De façon intéressante, ce sont les mêmes boucles, exposées en surface, dont la variabilité explique l'échappement aux anticorps de la protéine VSG. Deux mécanismes de variabilité ont donc été développés à partir du même matériel génétique. Il reste à savoir si les protéines codées par les autres ESAG assurent, elles aussi, une optimisation de survie du parasite. Le produit du gène ESAG 4 est une adénylcyclase transmembranaire. Et on sait aussi que la fixation des lipoprotéines LDL, processus essentiel à la survie de la forme sanguine du parasite, se fait par l'intermédiaire

d'un récepteur et d'un mécanisme d'endocytose. Découvrira-t-on une variabilité spécifique de l'hôte pour chaque protéine ? La perspective d'un vaccin s'avère difficile.

D.L.

1. Pays E, Berberof M. Antigènes variables et non variables des trypanosomes africains. *Med Sci* 1995; 11: 261-7.
2. Borst P, Rudenko G. Antigenic variation in African Trypanosomes. *Science* 1994; 264: 1872-3.
3. Bitter W, Gerrits H, Kieft R, Borst P. The role of transferrine-receptor variation in the host range of *Trypanosoma brucei*. *Nature* 1998; 391: 499-502.
4. Salmon D, Hanocq-Quertier J, Paturiaux-Hanocq F, Pays A, Tebabi P, Nolan DP, Michel A, Pays E. Characterization of the ligand-binding site of the transferrin receptor in *Trypanosoma brucei* demonstrates a structural relationship with the N-terminal domain of the variant surface glycoprotein. *EMBO J* 1997; 16: 7272-8.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ En Afrique aussi, la surcharge en fer a une composante génétique.

La notion est ancienne qu'une surcharge en fer, susceptible d'entraîner des lésions hépatiques, est fréquente en Afrique subsaharienne, différente de l'hémochromatose. La méthode artisanale de brassage de la bière, et sa consommation en grande quantité, ont été classiquement considérées comme les causes suffisantes de ce phénomène. Cette certitude est remise en question par une remarquable enquête menée au Zimbabwe et en Afrique du Sud sous la direction de V.R. Gordeuk (Washington, DC, USA) [1]. Menée sur des centaines de sujets, des

familles comportant jusqu'à 54 membres, cette étude a envisagé les conditions de vie, comporté de nombreux paramètres biologiques, puis une étude statistique poussée. Pour toutes ces mesures, l'analyse de ségrégation permet de conclure à l'interaction d'un gène de surcharge en fer avec la consommation alimentaire. Pour une même consommation accumulée de 10 000 litres de bière, on trouve chez les sujets porteurs du trait une concentration de ferritine de 985 µg/l et une saturation de 75 % à 40 ans contre 233 mg/l et une saturation de 36 % chez les témoins ($p < 0,1$). Peut-on comparer ce

modèle génétique à d'autres mécanismes de surcharge en fer observés dans d'autres groupes ethniques, l'hémochromatose liée au gène HFE des populations européennes [2] ? ou même le syndrome néonatal observé en Finlande (*m/s n° 5, vol. 14, p. 668*) ? Y aurait-il quelque avantage à ce type de sélection ? Décidément, on parle beaucoup du fer, ces dernières années !

[1. Moyo VM, et al. *Blood* 1998; 91: 1076-82.]

[2. Le Gall J, Labie D. *Med Sci* 1996; 12: 1273-6.]

INSERM

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

- A la Pitié-Salpêtrière, Paris : Phase Théorique : du mercredi 7 au vendredi 9 octobre 1998
- A l'Institut des Cordeliers, Paris : Phase Pratique Transgénèse : du lundi 19 au Vendredi

Transgénèse et recombinaison homologue FORMATION PERMANENTE PARIS ÎLE-DE-FRANCE

Stage théorique et pratique

23 octobre 1998. Phase Pratique Recombinaison Homologue : du lundi 16 au vendredi 20 novembre 1998

Date limite d'inscription : 31 mai 1998

Renseignements et inscriptions

Agnès FOURNIER (pour les personnels INSERM)

Formation Permanente INSERM, CHU Pitié-Salpêtrière, 91, bd de l'Hôpital, 75634 PARIS
Tél. 01 44 23 74 77 - Fax : 01 45 86 35 78

Kristine SOUYRI (hors structure INSERM)

Institut des Cordeliers, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 PARIS
Tél. 01 42 34 68 99 - Fax : 01 43 25 16 15