

la diversité génétique et de la mutabilité connue du *Plasmodium* ? Cette approche, comme d'autres, sélectionnera-t-elle des variants du parasite capables d'utiliser d'autres voies de développement chez le moustique ? Il est sûrement nécessaire, dans cette optique, de pouvoir introduire chez le moustique des modifications génétiques jouant sur plusieurs mécanismes simultanés. Comment, aussi, diffuser sur le terrain une population de moustiques porteurs de gènes étrangers ? On est sans doute encore loin de l'application. Les avancées génomiques actuelles devraient fournir aux chercheurs dans un futur proche toutes les séquences de l'homme, du parasite et du vecteur. Des approches multiples et coordonnées font espérer que l'on maîtrisera un jour ce terrible fléau qu'est le paludisme.

Le travail tout récent de chercheurs japonais de l'École de Médecine de la *Mie University*, Edobashi, Tsu, sans relation avec le précédent, mérite d'être signalé, car il relève de la même préoccupation : les étapes du développement du parasite chez le moustique vecteur [7]. MAEBL a été décrite comme membre d'une famille très conservée de protéines de *Plasmodium*, impliquées dans les propriétés adhésives des mérozoïtes et dans l'invasion du globule rouge [8]. Le nom MAEBL est en rapport avec une structure

dont certains éléments sont comparables à la protéine DBL (*Duffy binding protein*) et d'autres à l'antigène de membrane AMA-1 (*apical membrane antigen 1*). Étudiant MAEBL, l'équipe japonaise a observé une production spécifique de cette protéine par les sporozoïtes contenus dans les oocystes. La protéine est localisée dans les micronèmes et vraisemblablement sécrétée. Les sporozoïtes isolés de glandes salivaires en sont dépourvus. L'inactivation du gène correspondant a montré que MAEBL est essentielle pour l'infection des glandes salivaires. Ce pourrait être une molécule parasitaire reconnaissant spécifiquement un récepteur des glandes salivaires permettant la traversée de l'épithélium par les sporozoïtes. Cette étape-là, aussi, pourra-t-elle être utilisée pour obtenir des moustiques incapables de transmettre l'agent du paludisme ? ♦

**Mutant mosquitos to fight Plasmodium**

## RÉFÉRENCES

1. Lycett GJ, Kafatos FC. Anti-malarial mosquitos. *Nature* 2002 ; 417 : 387-8.
2. Ito J, Ghosh A, Moreira LA, Wimmer EA, Jacobs-Lorena M. Transgenic anophelin mosquitos impaired in transmission of a malaria parasite. *Nature* 2002 ; 417 : 452-5.
3. Ghosh A, Edwards MJ, Jacobs-Lorena M. The journey of the malaria parasite in the mosquito : hopes for the new century. *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 196-201.
4. Ghosh AK, Ribolla PE, Jacobs-Lorena M. Targeting *Plasmodium* ligands on mosquito salivary glands and midgut with a phage display peptide library. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 13278-81.
5. De Lara Capurro M, Coleman J, Beerntsen BT, et al. Virus-expressed, recombinant single-chain antibody blocks sporozoite infection of salivary glands in *Plasmodium gallinaceum*-infected *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62 : 427-33.
6. Edwards MJ, Moskalyk LA, Donnelly-Doman M, et al. Characterization of a carboxypeptidase A gene from the mosquito, *Aedes aegypti*. *Insect Mol Biol* 2000 ; 9 : 33-8.
7. Kariu T, Yuda M, Yano K, Chinzei Y. MAEBL is essential for malarial sporozoite infection of the mosquito salivary gland. *J Exp Med* 2002 ; 195 : 1317-23.
8. Kappe SHI, Noe AR, Fraser TS, Blair PL, Adams JH. A family of chimeric erythrocyte binding proteins of malaria parasites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 1230-5.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions R. Brosch (Institut Pasteur, Paris, France) pour sa relecture du texte.

## NOUVELLE

### Recherche ligand désespérément...

Patricia Ducy

Department of Molecular and Human Genetics and Department of Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, États-Unis.

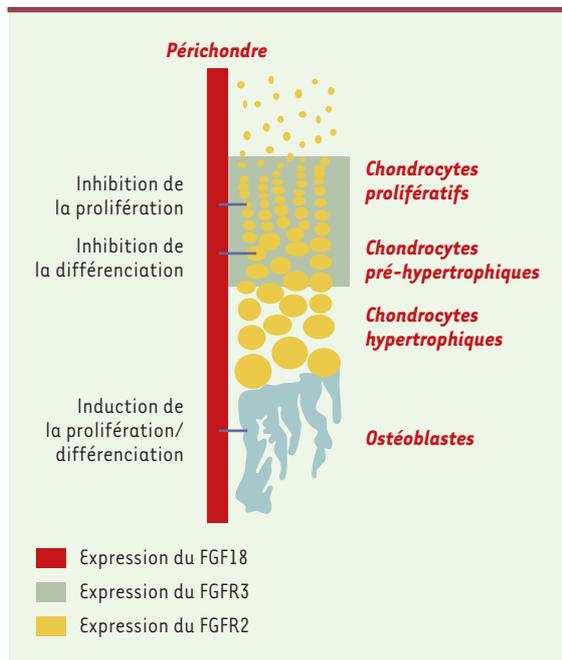
► On sait depuis maintenant huit ans que trois des quatre récepteurs des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFR) jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la squelettogenèse, quoique réglant des processus différents [1, 2]. En effet, l'existence de mutations activatrices dans les gènes codant pour le FGFR1 et le

FGFR2 entraîne une fusion prématurée des sutures crâniennes (cranosynostose), indiquant donc que les FGF correspondants sont impliqués dans le contrôle de l'ostéogenèse [3]. En revanche, les mutations activant de façon constitutive le FGFR3 entraînent des anomalies de croissance des os longs, inhibant avec plus ou

moins de sévérité la différenciation des chondrocytes formant les cartilages de croissance. La production et l'analyse de multiples modèles murins, qu'il s'agisse de souris transgéniques surexprimant les versions sauvages ou mutantes de ces récepteurs, ou encore de souris dépourvues de ces récepteurs, a, depuis, précisé



ces observations initiales en déterminant les mécanismes cellulaires sous-jacents à ces régulations. Cependant, aucun FGF particulier n'avait été encore identifié comme étant le ligand de ces récepteurs à l'origine de leur fonction spécifique dans la différenciation des cellules composant le squelette. Il faut dire que la tâche était loin d'être aisée. En effet, à ce jour 22 FGF sont connus, qui, tous, peuvent se lier à chacun des récepteurs, même si les affinités de ces interactions diffèrent [4]. De plus, plusieurs FGF sont exprimés dans des régions où le squelette se forme, notamment dans les bourgeons des membres et les régions cranio-faciales. Enfin, jusqu'à présent, les expériences de surexpression ou d'inactivation *in vivo* de ces FGF suggéraient que leur intervention était antérieure à la formation des os, et prenait effet notamment lors de la mise en place et de la croissance des bourgeons de membres, plus que lors de la différenciation des cellules du squelette [5]. Le mystère restait donc entier.



**Figure 1. Expression et rôle du FGF18 dans les cartilages de croissance.** FGF18, exprimé dans le périchondre, contrôle négativement la prolifération et la différenciation des chondrocytes en se liant au FGFR3. Il règle par contre positivement la prolifération et/ou la différenciation des ostéoblastes.

Deux études récemment publiées dans *Genes and Development* éclairent d'une lumière inattendue cette question en proposant qu'un même ligand, FGF18, soit (au moins pour une large part) responsable des fonctions assignées au système FGF/FGFR, que ce soit dans la chondrogenèse ou l'ostéogenèse [6, 7]. On connaissait l'implication de ce facteur dans la squelettogenèse, car son application sur les bourgeons de membre de poulet y perturbait le développement osseux [8]. Les études de Liu *et al.* [6] et de Ohbayashi *et al.* [7], utilisant toutes deux le modèle de souris déficientes en FGF18 démontrent maintenant son rôle prépondérant lors de la squelettogenèse et identifient FGF18 comme un probable ligand du FGFR3, responsable de l'action spécifique de ce récepteur au niveau des cartilages de croissance.

Tout d'abord, l'expression spatio-temporelle de FGF18 comparée à celle des récepteurs FGFR1, 2, et 3 démontre une possible interaction entre ces molécules. Durant la formation des os du crâne, ces quatre gènes sont d'abord co-exprimés dans le mésenchyme ostéogénique, puis FGF18 et FGFR1 sont co-exprimés dans les ostéoblastes alors que l'expression de FGFR2 et de FGFR3 se restreint aux cellules du front ostéogénique [9]. Dans les os longs, FGF18 est exprimé dans le périchondre, comme FGFR2, tandis que FGFR3 est exprimé dans le cartilage de croissance adjacent, plus précisément dans les chondrocytes en phase de prolifération et pré-hypertrophiques (Figure 1) [3]. Cependant, c'est la similitude du phénotype entre des souris déficientes en FGF18 ou en FGFR3 au niveau des cartilages de croissance qui plaide le

mieux en faveur d'une interaction spécifique FGF18/FGFR3. En effet, dans ces deux modèles de souris, le cartilage de croissance est élargi, conséquence de l'accroissement du nombre des chondrocytes proliférants et hypertrophiques, dû dans le premier cas à une augmentation de la prolifération cellulaire, et dans le second à une accélération de la vitesse de maturation des chondrocytes hypertrophiques, stade ultime de la différenciation de ces cellules (Figure 1). Il est donc clair que tout comme FGFR3, FGF18 contrôle à la fois la prolifération et la différenciation terminale des chondrocytes. Les anomalies cellulaires des cartilages de croissance s'accompagnent, dans les deux modèles murins, d'une augmentation de l'expression d'*Indian Hedgehog* (Ihh), de son récepteur *patched* (Ptc) et du récepteur de PTH/PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*), trois molécules clés appartenant à la même boucle de régulation qui contrôle la vitesse de différenciation hypertrophique des chondrocytes [9]. Compte tenu de ces similitudes cellulaires et moléculaires, FGF18 apparaît comme le ligand préférentiel de FGFR3, récepteur associé au contrôle de la différenciation des chondrocytes pendant la chondrogenèse.

Le second phénotype qu'arborent les souris déficientes en FGF18 concerne non plus la formation des cartilages mais celle des os. Il existe deux processus d'ossification - intramembranaire (os plats du crâne et clavicules), ou endochondrale (os longs et squelette axial) - correspondant respectivement à un mode direct ou indirect de différenciation des ostéoblastes [3, 10]. Les souris *FGF18*<sup>-/-</sup> présentent un retard général de l'ossification affectant aussi bien les os longs que les os du crâne, montrant donc que FGF18 serait également impliqué dans les deux types d'ossification. En revanche, deux mécanismes différents sont probablement à l'origine de ces rôles. En effet, dans les régions crâniennes, l'expression de protéines de structure caractéristiques de la différenciation ostéoblastique, l'ostéopontine et l'ostéocalcine, est diminuée tandis que

celle de *Cbfa1*, un facteur de transcription contrôlant la différenciation précoce des ostéoblastes [3], est inchangée. Ce résultat suggère que FGF18 pourrait être nécessaire à la différenciation terminale des ostéoblastes durant l'ossification intramembranaire. Au niveau des os longs, l'expression de l'ostéopontine et de l'ostéocalcine est également diminuée, mais celle de *Cbfa1* l'est aussi, suggérant que les os longs des souris mutantes contiennent moins d'ostéoblastes, ou des ostéoblastes très immatures. Durant l'ossification endochondrale, FGF18 interviendrait donc soit à un stade précoce de la différenciation ostéoblastique, soit au niveau de la prolifération des cellules pré-ostéoblastiques (Figure 1). Peut-être cette différence s'explique-t-elle par le type de récepteur auquel FGF18 se lie. Ainsi, il a été précédemment proposé que FGFR1 et FGFR2 remplissent des fonctions distinctes lors de l'ostéogénèse, le premier contrôlant plutôt la différenciation des ostéoblastes, le second la prolifération de leurs cellules progénitrices [11]. L'inactivation des récepteurs FGFR1 et FGFR2 entraînant une létalité embryonnaire précédant la squelettogénèse [12], il est à l'heure actuelle difficile de

démontrer cette hypothèse. Pour la même raison, il est impossible de déterminer si le rôle de FGF18 dans ces processus est strictement superposable à la fonction de ces deux récepteurs, ce qui en ferait leur ligand préférentiel au cours de l'ostéogénèse. Des études plus poussées, analysant par exemple des souris chez lesquelles l'expression de FGFR1 ou de FGFR2 est abolie à des stades tardifs du développement, ou spécifiquement dans le squelette (mutants conditionnels), permettront probablement d'éclaircir ces deux points. ♦

### FGF18 and its receptors in osteogenesis

#### RÉFÉRENCES

1. Wilkie AOM. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 1647-56.
2. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocrinol Rev* 2000 ; 21 : 23-39.
3. Ducy P. Contrôle génétique de la squelettogénèse. *Med Sci* 2001 ; 17 : 1242-51.
4. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001 ; 2 : S3005.
5. Martin GR. The roles of FGFRs in the early development of vertebrate limbs. *Genes Dev* 1998 ; 12 : 1571-86.
6. Liu Z, Xu J, Colvin JS, Ornitz DM. Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by fibroblast growth factor 18. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 859-69.
7. Ohbayashi N, Shibayama M, Kurotaki Y, et al. FGF18 is required for osteogenesis and chondrogenesis in mice. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 870-9.
8. Ohuchi H, Kimura S, Watamoto M, Itoh N. Involvement of fibroblast growth factor (FGF)18-FGF8 signaling in specification of left-right asymmetry and brain and limb development of the chick embryo. *Mech Dev* 2000 ; 95 : 55-66.
9. Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell* 2002 ; 2 : 309-406.
10. Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *Med Sci* 2001 ; 17 : 1252-9.
11. Iseki S, Wilkie AO, Morriss-Kay GM. FGFR1 and FGFR2 have distinct differentiation- and proliferation- related roles in the developing mouse skull vault. *Development* 1999 ; 126 : 5611-20.
12. Xu X, Weinstein M, Li C, Deng C. Fibroblast growth factor receptors (FGFRs) and their roles in limb development. *Cell Tissue Res* 1999 ; 296 : 33-43.

## NOUVELLE

### Gènes ribosomiques et régulation de la croissance cellulaire

Tom Moss, Nicolas Bissont, Emmanuel Käs

T. Moss, N. Bissont : Centre de Recherche en Cancérologie de l'Hôtel-Dieu de Québec et Département de Biologie Médicale de l'Université Laval, 9 rue Mc Mahon, Québec (Québec), G1R 2J6 Canada.

E. Käs : Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote, Cnrs UMR 5099, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France.

[Tom.Moss@crhdq.ulaval.ca](mailto:Tom.Moss@crhdq.ulaval.ca)

> Les ARN ribosomiques (ARNr) constituent le cœur de l'échafaudage enzymatique du ribosome. Les gènes qui les codent sont donc investis d'une des fonctions les plus fondamentales qui soit associée à l'expression des gènes de ménage (*housekeeping genes*). Cependant, des observations récentes ont fait

naître l'idée que ces gènes, longtemps négligés, pourraient également contrôler directement des aspects importants du comportement cellulaire.

Les ARNr 18S, 5.8S et 28S sont les produits de la transcription des gènes ribosomiques, qui représente entre 35 et 60 % de la transcription nucléaire totale dans une cellule

eucaryote en phase de prolifération [1]. La transcription résiduelle correspond à la transcription des ARNm des protéines ribosomiques, de l'ARNr 5S et des petits ARN nucléaires requis pour la biogenèse des ribosomes. Une part importante de la transcription nucléaire, près de 80 % chez la levure et jusqu'à 50 % dans une cellule de