



RÉFÉRENCES

1. Waslyk B, Hagman J, Gutierrez-Hartmann A. Ets transcription factors: nuclear effectors of the Ras-MAP-kinase signaling pathway. *Trends Biochem Sci* 1998; 23: 213-6.
2. Yang SH, Jaffray E, Hay RT, Sharrocks AD. Dynamic interplay of the SUMO and ERK pathways in regulating Elk-1 transcriptional activity. *Mol Cell* 2003; 12: 63-74.
3. Salinas S, Briancon-Marjollet A, Bossis G, et al. SUMOylation regulates nucleo-cytoplasmic shuttling of Elk-1. *J Cell Biol* 2004; 165: 767-73.
4. Seeler JS, Dejean A. Nuclear and nuclear functions of SUMO. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 690-9.
5. Yang SH, Sharrocks AD. SUMO promotes HDAC-mediated transcriptional repression. *Cell* 2004; 13: 611-7.
6. Janknecht R, Nordheim A. MAP kinase-dependent transcriptional coactivation by Elk-1 and its cofactor CBP. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 831-7.
7. Li Q, Yang SH, Maeda Y, et al. MAP kinase phosphorylation-dependent activation of Elk-1 leads to activation of the co-activator p300. *EMBO J* 2003; 22: 281-91.
8. Janknecht R, Zinck R, Ernst WH, Nordheim A. Functional dissection of the transcription factor Elk-1. *Oncogene* 1994; 9: 1273-8.
9. Vanhoutte P, Nissen J, Brugg B, et al. Opposing roles of Elk-1 and its brain-specific isoform, short Elk-1, in nerve growth factor-induced PC12 differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 5189-96.
10. Sgambato V, Vanhoutte P, Pages C, et al. *In vivo* expression and regulation of Elk-1, a target of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway, in the adult rat brain. *J Neurosci* 1998; 18: 214-26.

NOUVELLE

Polymorphismes de *Plasmodium vivax* Comment les interpréter ? Quelles incidences en santé publique aujourd'hui ?

Dominique Labie

Inserm U.567, Institut
Cochin, 24, rue du Faubourg
Saint-Jacques, 75014 Paris,
France.
labie@cochin.inserm.fr

> La fréquence du paludisme a au moins doublé au cours des trente dernières années. Touchant actuellement près de 500 millions de personnes par an, le paludisme est responsable de plus d'un million de décès, majoritairement en Afrique. L'explication en est sans doute l'interférence de plusieurs facteurs: résistance des parasites aux médicaments utilisés, résistance des moustiques vecteurs aux insecticides, changements climatiques, mais aussi facteurs sociaux tels que l'instabilité politique, la carence des services de santé et la pauvreté [1]. L'urgence du problème explique sans doute la multiplicité des abords, au premier chef desquels la recherche d'un vaccin. Une majorité de travaux ont été consacrés au *Plasmodium falciparum*, le seul massivement létal. Le *Plasmodium vivax* reste, cependant, le parasite dont la répartition est la plus étendue, responsable de 70 à 80 millions de cas morbides chaque année. Il est responsable, en très large part, de la morbidité du paludisme en Asie centrale,

du Sud et du Sud-Est, en Amérique latine et au Moyen-Orient. En Afrique, il n'est observé que dans les régions orientales ou du sud. Sa presque inexistence en Afrique occidentale et centrale s'explique par l'absence de l'antigène *Duffy*, récepteur érythrocytaire normal des protéines de surface du mérozoïte de *P. vivax*. Ces données épidémiologiques et la fréquence accrue des déplacements font aussi craindre sa réémergence dans des régions d'où le paludisme a été éradiqué, mais où le vecteur potentiel de sa transmission existe toujours. Les conséquences, bien que moins immédiatement dramatiques, sont importantes, tant pour la politique de santé qu'au niveau économique. Un obstacle majeur aux travaux de recherche est encore l'absence d'un système de culture en continuité du parasite et la nécessité d'entretenir les souches dans les érythrocytes de singes [2]. Un projet de séquence du génome, à l'instar de ce qui a été fait pour le *P. falciparum*, est en cours, mais n'a encore que des résultats partiels [3].

C'est à partir de séquences identifiées que différentes équipes ont entrepris la recherche de polymorphismes sur des souches de *P. vivax* originaires de différentes régions dans le monde. Ce type de travail a un double intérêt. Il permet d'étayer les hypothèses concernant l'évolution du parasite et la transmission éventuelle d'un continent à un autre. Il est aussi indispensable dans la recherche de séquences codant pour des protéines de surface qui seraient éventuellement les cibles d'une approche vaccinale. Les résultats sont encore fragmentaires, ils nécessitent d'être comparés entre eux car ils peuvent, en effet, paraître discordants. Un premier travail, en 2000, mettait en évidence le polymorphisme de deux antigènes exprimés en surface [4]. En 2002, une série de travaux portait à nouveau sur le gène codant pour la protéine de surface 1 du mérozoïte, *msp-1*. Ces travaux ont été menés, notamment, en Italie à l'occasion d'un cas de paludisme apparemment autochtone observé en Toscane

[5]. Une autre série d'observations est un travail collectif, coordonné au Japon, mais impliquant plusieurs pays d'Extrême Orient [6]. Tous se référaient à deux séquences de référence identifiées en Asie et au Brésil. Ils concluaient à l'existence d'un polymorphisme très important de MSP-1 et de recombinaisons multiples au niveau du gène.

Dans la perspective d'une stratégie vaccinale, et pour comprendre l'apparition de souches résistantes aux médicaments, une équipe américaine du *National Institute of Health* a ensuite entrepris, sur quatre souches d'origine différente (Inde, Thaïlande, Brésil, Salvador), l'étude comparative d'une séquence de 100 kb, contenant de 18 à 26 gènes [7]. Les auteurs identifiaient, dans ce segment chromosomique, 191 polymorphismes ponctuels (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) et 44 polymorphismes dus à des répétitions de taille variable. Ces polymorphismes étaient répartis de façon inégale, majoritairement dans les régions intergéniques, mais aussi dans les introns. Comme cela a été décrit concernant *P. falciparum*, les auteurs notaient une réduction significative des mutations synonymes. Le travail le plus récent, enfin, est une recherche effectuée en collaboration entre l'université de Montpellier (France), des Italiens de Rome et des Américains d'Irvine en Californie [8]. Réunissant 108 échantillons de huit origines différentes, les auteurs ont étudié non plus des protéines, qui sont soumises à une sélection par l'immunité de l'hôte, mais des séquences supposées neutres, soit une série de 13 microsatellites. Les résultats comparés entre eux montraient une variabilité très réduite, un seul locus s'avérant dimorphique alors que tous les autres étaient monomorphiques. Dans le même travail, les auteurs ont également repris, sur un nombre accru d'échantillons de la séquence de 100 kb étudiée précédemment, l'évaluation de séquences répétitives. Ils ont alors observé entre les différentes populations un certain poly-

morphisme (2-10 allèles), alors qu'à l'intérieur d'une même population un allèle s'avérait toujours prédominant. Ce polymorphisme était cependant supérieur à celui observé dans la zone des microsatellites, mais nettement moindre que celui qu'on trouve dans la région synténique du chromosome 3 de *P. falciparum*. La comparaison avec des résultats obtenus chez différents primates montrait un polymorphisme évident chez plusieurs singes du Vieux Monde, alors que la séquence de *Plasmodium simium*, parasite d'un singe du Nouveau Monde, est quasi identique à celle de *P. vivax*.

Quelles hypothèses peut-on formuler au vu de résultats qui peuvent sembler paradoxaux ? Comme pour *P. falciparum*, il est clair que les antigènes exprimés en surface de *P. vivax*, et potentiellement responsables d'une résistance aux médicaments, ont été - et continuent sans doute à être - sélectionnés par le système immunitaire de l'hôte. L'ensemble des résultats concernant les microsatellites est en faveur d'une origine africaine de *P. vivax* dans la famille des Cercopithecoïdés, la divergence avec les parasites des singes du Vieux Monde ayant évolué par la suite. La quasi-identité entre *P. vivax* et *P. simium* pourrait être le fait d'une transmission ultérieure de l'homme au singe du Nouveau Monde. La faible proportion de mutations synonymes, le peu d'hétérogénéité des microsatellites plaident, comme pour le *P. falciparum*, en faveur d'un goulot d'étranglement relativement récent, de l'ordre de 10 000 ans ou même moins, coïncidant avec un développement de l'agriculture, suivi d'une expansion ultérieure rapide à partir - sinon d'un progéniteur unique - du moins d'un petit nombre de parasites.

Ces résultats ne sont pas purement académiques, et on peut se demander si la situation actuelle ne reproduit pas, d'une certaine façon, l'expansion qui a eu lieu il y a quelques milliers d'années : poussée démographique et changements climatiques sont d'actualité [1]. La résistance à la chloroquine, en effet, n'a pas été un phénomène d'observation

simultanée partout où sévissait le paludisme. Apparue dans les années 1950 en Asie du Sud-Est, cette résistance n'a été observée en Afrique que dans les années 1970. L'accélération globale des transports ne peut, désormais, que réduire les délais en transférant les souches résistantes. C'est dire l'urgence d'initiatives destinées à contrôler une maladie qui est aujourd'hui une des trois causes majeures de morbidité et de mortalité dans le monde. ♦

Polymorphisms in *Plasmodium vivax*. How to interpret? What consequences in health care system ?

RÉFÉRENCES

1. Hartl DL. The origin of malaria: mixed messages from genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 15-22.
2. Golenda CF, Li J, Rosenberg R. Continuous *in vitro* propagation of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6786-91.
3. Carlton J. The *Plasmodium vivax* genome sequencing project. *Trends Parasitol* 2003; 19: 227-31.
4. Figtree M, Pasai CJ, Slade R, et al. *Plasmodium vivax* synonymous substitution frequencies, evolution and population structure deduced from diversity in *AMA1* and *MSP1* genes. *Mol Biochem Parasitol* 2000; 108: 53-66.
5. Severini C, Menegon M, Gradoni L, Majori G. Use of the *Plasmodium vivax* merozoite surface protein 1 gene sequence analysis in the investigation of an introduced malaria case in Italy. *Acta Tropica* 2002; 84: S151-7.
6. Putaporntip C, Jongwutiwes-Sakihama N, Ferreira MU, et al. Mosaic organization and heterogeneity in frequency of allelic recombination of the *Plasmodium vivax* merozoite surface protein-1 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16348-53.
7. Feng X, Carlton JM, Joy DA, et al. Single-nucleotide polymorphisms and genome diversity in *Plasmodium vivax*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8502-7.
8. Leclerc MC, Durand P, Gauthier C, et al. Meager genetic variability of the human malaria agent *Plasmodium vivax*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14455-60.