

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

**Eduardo Anglés-Cano⁽¹⁾
Pascale Briand
Elisabeth Bursaux
Erick Denamur⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Vincent Lotteau
Marc Peschanski
Chantal Rabourdin-Combe⁽³⁾
Christian de Rouffignac⁽⁴⁾**

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Facteurs de croissance et glomérulonéphrites (p. 219).	Le partenaire commun des récepteurs des interleukines 2, 4 et 7 (p. 233).
Encore l'oncogène Bcl-2 (p. 219).	Le précurseur des lymphocytes Th1 et Th2 exprime le gène de l'interleukine 4 (p. 233).
Localisation chromosomique et clonage du gène de la maladie de Krabbe (p. 221).	Le ligand de Fas est un membre de la famille du facteur nécrosant des tumeurs (p. 234).
La production de NO par l'endothélium vasculaire est-elle diminuée dans le diabète sucré insulino-dépendant (p. 223).	Le CD46 est le récepteur du virus de la rougeole (p. 234).
La faible réponse anticoagulante à la protéine C activée: un mécanisme nouveau de thrombose familiale (p. 231).	Influence du polymorphisme sur la spécificité des transporteurs de peptides TAP (p. 235).
Interféron γ et tuberculose (p. 231).	Les mâles sont pressés (p. 235).
Confirmation du rôle de la graisse brune dans la régulation du poids corporel (p. 232).	Raf-1, la cible de l'antagonisme entre les signaux relayés par les tyrosine kinases et l'AMP cyclique (p. 235).
Interleukine 1, apoptose et sénescence (p. 232).	

Empreinte génomique et méthylation

On parle d'empreinte génomique ou parentale lorsqu'un gène est exprimé de façon différente selon le parent dont il est hérité (*m/s* n° 1, vol. 6, p. 57; n° 3, vol. 7, p. 247; n° 3, vol. 9, p. 333). Il en existe quelques exemples en pathologie humaine; mais nos connaissances viennent surtout de trois gènes de la souris: le gène *H19*, qui apparemment code pour un ARN mais non pour une protéine, et deux gènes physiologiquement apparentés, codant pour le facteur de croissance IGF-2 et son récepteur IGF-2R. Les gènes *H19* et *Igf2* sont situés sur le chromosome 7 de la souris, séparés par moins de 100 kb, et sont « imprimés » en sens inverse: *H19* est exprimé uniquement sous la direction de l'allèle maternel, *Igf2* de l'allèle paternel; des embryons disomiques, dont le

chromosome 7 est d'origine uniquement paternelle ou maternelle, ne sont pas viables. *Igf2r* est sur le chromosome 17 et est imprimé à l'inverse de *Igf2*: seul l'allèle maternel est actif. Pour interpréter ces phénomènes, la première idée qui vient est celle d'une différence de méthylation. On en a certes trouvé mais qui ne sont pas aisément explicables [1], et, par ailleurs, certaines méthylations sont tardives et pourraient être la conséquence et non la cause de la différenciation. Un progrès considérable récent est dû à des chercheurs du MIT (Cambridge, MA, USA). Par une technique de ciblage génique faisant appel à la recombinaison homologe [2], ils ont inactivé l'ADN méthyltransférase, d'abord *in vitro* dans des cellules ES, puis, *in vivo*, après intro-

(1) Inserm U. 143, hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.
(2) Inserm U. 120, hôpital Robert-Debré, 48, bd Sérurier, 75935 Paris Cedex 19, France.
(3) Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire, UMR CNRS/ENS 49, École Normale Supérieure, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.
(4) Département de biologie cellulaire et moléculaire, Centre d'Études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

duction de ces cellules dans des souris. Le niveau général de méthylation chez les déficients homozygotes, tant en culture qu'*in vivo*, tombait au tiers de celui des témoins. Les embryons ainsi traités ne sont pas viables et meurent au milieu de la gestation. Dans un second travail [3], la même équipe, utilisant des embryons âgés de 10,5 jours, a fait porter son analyse sur les trois gènes « imprimés ». Le résultat fondamental est la disparition de toute impression parentale spécifique. Le gène paternel *H19*, normalement silencieux, devient exprimé, de sorte que son taux d'expression double par rapport aux témoins; des méthodes de croisement permettant d'identifier les allèles confirment la dérégulation de l'allèle paternel, qui, consécutive à une déméthylation, est conforme à ce que l'on attendait. L'interprétation des résultats portant sur les deux autres gènes est, en revanche, plus difficile. *Igf2* et, dans une moindre mesure, *Igf2r*, sont réprimés chez les souris homozygotes pour le déficit en méthyltransférase. Un niveau normal de méthylation générale semble

donc indispensable au comportement correct des gènes imprimés. Les expériences de Li *et al.* montrent donc, de façon irréfutable, l'importance vitale des méthylation; elles suggèrent l'importance du maintien à l'état normal des gènes soumis à impression génomique, mais, elles suggèrent aussi que le mécanisme de leur activation-répression comporte encore nombre d'inconnues.

A partir de là, puisqu'un modèle simple de méthylation-répression ne convient pas, on est conduit à évoquer des modèles réclamant quelques acrobaties conceptuelles [1, 4]. En ce qui concerne le gène *Igf-2r*: il possède deux îlots CpG distincts; l'un, dans un intron 27 kb en aval du promoteur, est méthylé sur l'allèle maternel; l'autre, situé sur le promoteur, est méthylé sur l'allèle paternel qui est inactivé. L'îlot CpG intronique, méthylé sur la copie active du gène, agit peut-être comme *silencer* de l'allèle paternel lorsqu'il n'est pas méthylé, par exemple. Il serait donc mis en service chez les homozygotes déficients en

méthyltransférase, ce qui rendrait compte d'une certaine répression d'*Igf2r*.

Pour les gènes *Igf2* et *H19*, les choses sont encore plus complexes. La méthylation et la condensation de la chromatine du promoteur paternel inactif de *H19* pourraient être deux éléments du contrôle des deux gènes si l'empreinte génomique de *H19* et *Igf2* était liée de façon quasiment mécanique: on pourrait imaginer que les promoteurs des deux gènes soient en compétition pour un même *enhancer* en aval de *H19*. Cet *enhancer* n'activerait l'expression d'*Igf2* que si le gène *H19* était méthylé et inactif, comme cela se passe sur le chromosome paternel (figure 1). Il faut noter que la méthylation de l'ADN et la structure chromatinienne des deux gènes parentaux *Igf2* sont peu différentes; le gène *Igf2* maternel inactif retient une configuration chromatinienne ouverte malgré le bas niveau de transcription. Chez les homozygotes déficients en méthyltransférase, l'*enhancer* de chaque allèle interagirait avec le promoteur de *H19*, et ne serait ainsi plus disponible pour activer le gène *Igf2*.

J.C.D.
E.B.

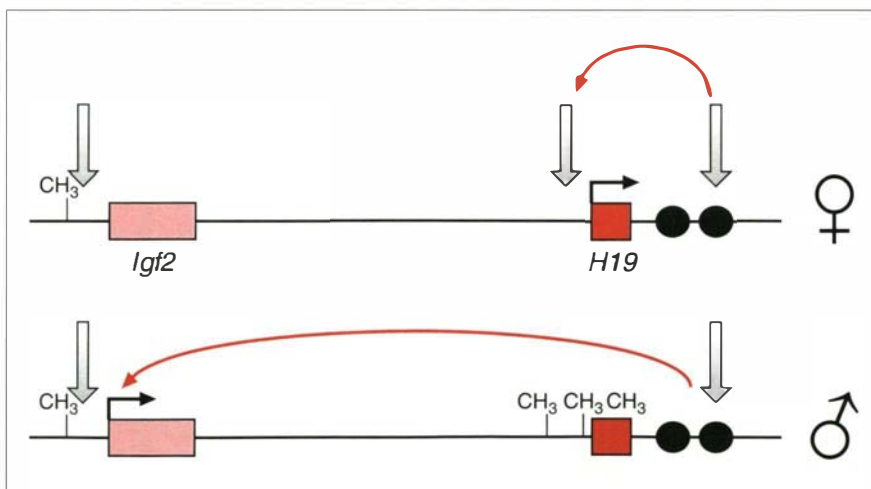


Figure 1. **Le modèle de compétition pour l'enhancer, une explication plausible de l'empreinte inversée des gènes H19 et IGF2.** Les gènes H19 et IGF2 sont représentés par des rectangles, la transcription allélique par une flèche horizontale, les deux enhancers de H19 par les cercles pleins. Les sites de méthylation spécifiques de l'allèle sont indiqués par le symbole CH₃; les régions hypersensibles décelées sur la chromatine sont indiquées par les flèches doubles verticales. Les flèches rouges partant des enhancers indiquent leur engagement, avec le gène H19 pour l'allèle paternel, avec le gène IGF2 pour l'allèle maternel. (D'après [4]).

1. Surani MA. Silence of the genes. *Nature* 1993; 366: 302-3.
2. Li E, Bestor TH, Jaenish R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell* 1992; 69: 915-26.
3. Li E, Beard C, Jaenish R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 1993; 366: 362-5.
4. Bartolomei M, Webber AL, Brunkow ME, Tilghman SM. Epigenetic mechanisms underlying the imprinting of the mouse *H19* gene. *Genes Dev* 1993; 7: 1663-73.