

■■■■ **Diptères, méthyl et transfé-
rases.** La méthylation est à l'ordre
du jour. Après la découverte de
l'implication du gène *MECP2*
(codant pour une protéine se liant
aux CpG méthylés) dans le syn-
drome de Rett* [1, 2] et de celle du
gène *DNMT3B* (codant pour une
méthyltransférase *de novo* dans le
syndrome ICF** [3] et (*m/s* 2000,
n° 1, p. 105), il est à prévoir que
d'autres gènes dont la fonction est
liée à la méthylation vont être
découverts en pathologie humaine.
Rappelons que, chez la souris,
Dnmt1 est restée longtemps la seule
méthyltransférase clonée. On lui
supposait donc une double activité
de méthylation : *de novo* et de main-
tenance. L'observation, dans les cel-
lules ES (*embryonic stem cells*)
mutantes pour *Dnmt1*, de la persis-
tance d'une activité de méthylation
de novo renforça ensuite l'hypothèse
émise par Riggs [4] de l'existence de
méthyltransférases spécifiques, diffé-
rentes pour chacune de ces activités.
Cette hypothèse fut confirmée
récemment par la caractérisation de
Dnmt3a [5]. Une étude comparative
originale entre les méthyltransfé-
rases *dnmt1* et *dnmt3a* vient d'être
réalisée chez la drosophile [6]. Ce
diptère est dépourvu de 5-méthylcy-
tosine, ce qui facilite la détection de
changements de méthylation induits
expérimentalement. Chez les drosophiles
transgéniques, le transgène
est placé sous le contrôle d'un pro-
moteur inductible par GAL-4, la
séquence activatrice en amont ou
UAS (pour *upstream activating
sequence*). Des drosophiles *UAS-Dnmt*
(codant pour *Dnmt1*) et *UAS-
Dnmt3a* (codant pour *Dnmt3a*) ont
été créées. Seule des deux, *Dnmt3a*
fonctionne comme une méthyltrans-
férase *de novo*. Quand elles sont co-
exprimées, toutefois, *Dnmt1* et
Dnmt3 coopèrent pour établir et
maintenir un profil de méthylation.
Les caractéristiques fonctionnelles

différentes de *Dnmt1* et *Dnmt3a*
révèlent donc une spécificité de
chronologie d'action au cours du
développement qui a d'ailleurs pour
corollaire la spécificité de séquence
de la machinerie de méthylation qui
vient d'être récemment décrite [7].
Le fait que, chez la drosophile, la
méthylation de l'ADN génomique
ait des conséquences fonctionnelles
importantes sur le développement
(puisque les drosophiles transgé-
niques *UAS-Dnmt3* meurent presque
toutes au stade de nymphe) n'est
pas complètement surprenant. Il
subsiste, dans le génome de ce
diptère, deux gènes codant pour des
protéines dont l'une ressemble à
une méthyltransférase de la famille
DNMT2, et l'autre à une protéine
MBD (pour *methyl-binding-domain*) se
liant aux méthyl-CpG [8]. Cette der-
nière, *dMBD2/3* (très proche des
protéines *MBD2* et *MBD3* des mam-
mifères) a son orthologue chez la
sauterelle, *Acheta domesticus*, qui, à la
différence de la drosophile, est
pourvue de 5-méthylcytosine. Ce
substrat, *aMBD2/3* est fonctionnel
puisque il se lie étroitement aux CpG
méthylés bien que ses sites de fixa-
tion soient différents de ceux des
mammifères [9]. En terme d'évolu-
tion, la méthylation est donc bien un
phénomène ancestral et les orga-
nismes dépourvus de la fonction de
méthylation l'ont perdue plutôt que
de ne l'avoir jamais acquise.

- [1. Amir RE, et al. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 185-8.]
[2. Gilgenkrantz S. *Med Sci* 1999 ; 15 : 1334-5.]
[3. Xu GL, et al. *Nature* 1999 ; 402 : 182-91.]
[4. Riggs AD. *Cytogenet Cell Genet* 1975 ; 14 : 9-25.]
[5. Okano M, et al. *Cell* 1998 ; 99 : 247-57.]
[6. Lyko F, et al. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 363-6.]
[7. Hsieh. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 8211-8.]
[8. Wade PA, et al. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 62-6.]
[9. Tweedie S, et al. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 389-90.]

■■■■ **L'interrupteur marche/arrêt
de la production de cytokines.** Les
lymphocytes T CD8 protègent
contre les virus par deux méca-
nismes principaux : la production
de cytokines antivirales et la destruc-
tion des cellules infectées. L'activité
cytotoxique est limitée aux cellules
infectées qui entrent en contact avec
les lymphocytes T. En revanche, la
production de cytokines a des effets
au niveau local et systémique. Outre
leur activité antivirale directe, les
cytokines sont responsables de la
plupart des symptômes classiques
d'infection virale et leur production
mal contrôlée peut être dangereuse
voire mortelle. Une lettre parue
dans *Nature* [1] décrit un méca-
nisme de contrôle de la production
de cytokines par les lymphocytes T
CD8. Dans le système bien défini de
l'infection par le LCMV (virus de la
chorioméningite lymphocytaire) les
auteurs montrent que les cytokines
ne sont produites *in vivo* que
lorsque les lymphocytes T sont au
contact des cellules cibles qui expo-
sent les antigènes viraux à leur sur-
face. Cette production s'arrête
immédiatement si les deux types cel-
lulaires se séparent et reprend dès
que le contact est rétabli. Dans le
même temps, la synthèse et l'accu-
mulation intracellulaire des pro-
téines cytotoxiques de type perfo-
rine restent performantes. En
limitant la production de cytokines
pendant la période de contact avec
la cellule infectée, les lymphocytes T
CD8 concentrent leurs ressources
au site d'infection ce qui réduit les
risques d'immunopathologie.

- [1. Slifka MK, et al. *Nature* 1999 ; 401 : 76-8.]

* Encéphalopathie progressive ne touchant que les filles.

** Immunodéficience, anomalies chromosomiques et dysmorphie faciale.