

■■■ **Stimulation en *trans* d'activateurs transcriptionnels par les protéines CREB et CREM.** CREB (*cyclic AMP response element binding protein*) et CREM (*cyclic AMP response modulator*) appartiennent à une même famille de protéines impliquées dans la réponse transcriptionnelle à l'AMP cyclique. CREB voit son pouvoir transactivateur stimulé lorsqu'il est phosphorylé sur la sérine 133 par une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique, alors que CREM n'est pas un transactivateur efficace, même en présence d'AMP cyclique. La différence entre la structure de la protéine CREB et de la plupart des isoformes CREM est l'existence, à côté du domaine contrôlé par phosphorylation (domaine KID, pour *kinase-inducible domain*) d'un domaine de transactivation riche en glutamine (domaine Q2). C'est l'absence de Q2 dans CREM qui explique l'inactivité. Cependant, P. Brindle *et al.*, du laboratoire de Marc Montminy (La Jolla, CA, USA) [1], démontrent maintenant que le domaine KID peut non seulement agir en *cis* sur le domaine transactivateur Q2, mais aussi, en *trans*, sur de nombreux activateurs transcriptionnels constitutifs, dont le pouvoir d'activation transcriptionnelle est ainsi stimulé par l'AMP cyclique. La protéine CREM, qui se comporte comme un inhibiteur compétitif de CREB en se fixant aux mêmes sites qu'elle sur l'ADN alors qu'elle ne peut être activée par l'AMP cyclique, peut néanmoins transmettre un signal activateur de l'AMP cyclique par l'intermédiaire de cette activation en *trans* d'autres facteurs de transcription. Il faut cependant remarquer que ces résultats peuvent apparaître contradictoires avec ceux de F.P. Lemaigre *et al.* (laboratoire de Michael R. Green, Worcester, MA, USA) [2] qui indiquent que CREB peut se comporter, indépendamment de la présence d'AMP cyclique, comme un inhibi-

teur puissant de divers facteurs transcriptionnels. Ces différences de résultats peuvent être reliées à l'utilisation de protocoles expérimentaux et de systèmes cellulaires différents. Tous deux soulignent la possibilité, pour la protéine CREB, d'agir en *trans* sur d'autres facteurs de transcription, et donc, pour l'AMP cyclique, de voir renforcé son rôle de modulateur transcriptionnel.

[1. Brindle P, *et al.* *Nature* 1993; 364: 824.]

[2. Lemaigre FP, *et al.* *Nucleic Acids Res* 1993; 21: 2907-11.]

■■■ **La nicotine joue-t-elle un rôle direct dans la promotion des tumeurs?**

On considère généralement que le pouvoir cancérigène de la cigarette est avant tout la conséquence de l'action de carcinogènes tels que le benzo [a] pyrène. Cependant, un rôle potentialisateur de la nicotine, l'alkaloïde prédominant du tabac, est possible. Une équipe de Mountain View (CA, USA) montre maintenant que ce rôle auxiliaire de la nicotine pourrait être secondaire à son pouvoir inhibiteur de l'apoptose provoquée par différents *stimuli*, par exemple le TNF (*tumor necrosis factor*), les rayons ultraviolets, les produits chimiothérapeutiques ou les ionophores calciques [1].

[1. Wright SC, *et al.* *FASEB J* 1993; 7: 1045-51.]

■■■ **Le gène *WT-1* est nécessaire au développement précoce du rein.**

Le rein définitif se forme par l'interaction entre le blastème du métanéphros et le bourgeon urétéral, dérivé du canal de Wolff. Ce bourgeon induit la transformation du mésenchyme en épithélium; peu de tissus (parmi lesquels la moelle épinière) sont capables d'exercer les mêmes effets, c'est-à-dire la différenciation du mésenchyme en métanéphros. Le gène *WT-1* (*Wilms'*

tumor associated gene) est impliqué dans le développement de l'appareil uro-génital: il est exprimé dans les cellules mésenchymateuses du métanéphros; plusieurs mutations du gène *WT-1* ont été identifiées dans plusieurs syndromes comportant des anomalies uro-génitales, associées ou non à une tumeur de Wilms (*m/s n° 5, vol. 2, p. 238 et m/s n° 7, vol. 5, p. 480*). Kreidberg *et al.* (Cambridge, MA, USA, Helsinki, Finlande et Montréal, Québec, Canada) ont construit par recombinaison homologue des souris dont le gène *WT-1* est délété de son premier exon [1]. Ces souris hétérozygotes pour la mutation sont normales et ne développent pas de tumeurs. En revanche, les embryons homozygotes *WT-1^{-/-}* meurent entre le 13^e et le 15^e jour de gestation. Ces souris ont un défaut de développement du rein et des gonades. Au 11^e jour de gestation, 10% à 50% des cellules du blastème métanéphrique sont en apoptose (alors que normalement ce phénomène touche moins de 1% de ces cellules); le bourgeon urétéral n'apparaît pas; enfin, les phénomènes d'induction qui conduisent à la formation du métanéphros ne se produisent pas. Le gène *Pax-2*, exprimé dans le mésenchyme du métanéphros normal, n'est pas détecté dans le blastème métanéphrique des embryons transgéniques; *WT-1* est donc indispensable à son expression dans le blastème. La mort des embryons est probablement due aux anomalies associées, touchant le cœur, le diaphragme et le poumon; le mésothélium pleural, comme l'épithélium rénal, est un tissu où s'exprime normalement *WT-1* et où le composant épithélial dérive du mésoderme, représentant un exemple de transformation du mésenchyme en épithélium. *WT-1* pourrait jouer un rôle plus général dans ce type de processus.

[1. Kreidberg, *et al.* *Cell* 1993; 74: 679-91.]