

■■■■ **La ménine, impliquée dans les syndromes néoplasiques endocriniens MEN1, réprime l'activité transcriptionnelle de JunD.**

Un an après l'isolement du gène, la même équipe du NIH décrit, au moins partiellement, la fonction de la protéine codée par le gène *MEN1*. Des mutations germinales sont responsables de la maladie autosomique dominante, mais des mutations somatiques et des pertes d'hétérozygotie sont fréquemment retrouvées dans les adénomes parathyroïdiens (21%), les insulinomes (17%) et les tumeurs carcinoïdes bronchiques (36%). Le gène isolé en 1997 codait pour une protéine à la fonction totalement inconnue (*m/s* 1997, n° 8-9, p. 1077). La recherche d'interactions protéiques à l'aide de la technique du double hybride en levure a rapidement donné des résultats [1]. L'unique protéine pêchée ainsi a été JunD, un facteur de transcription AP1 de la famille Jun. Une batterie d'expériences de contrôle est décrite : co-immunoprécipitation ménine-JunD avec plusieurs anticorps antiménine à partir d'extraits nucléaires de cellules transfectées ou non avec des plasmides exprimant ménine et JunD; pêche des double-hybrides en cellules de mammifères; délétion ménagée des gènes pour détecter les domaines d'interaction des deux protéines. Ce sont les domaines amino-terminaux des deux protéines qui sont indispensables à leur interaction. Fait riche de signification : la protéine JunD est la seule de la famille AP1 avec laquelle interagit la ménine. Rappelons que la famille AP1 des facteurs de transcription comporte plusieurs membres Fos (c-Fos, FosB, Fra1, Fra2) et plusieurs membres Jun (c-Jun, JunB et JunD). Ces facteurs de transcription à glissière de leucines forment des homo- et des hétérodimères à l'aide de leur domaines carboxy-terminaux et règlent la transcription génique en se liant à une séquence consensus TRE [2]. La ménine n'appartient pas à cette famille : elle n'a pas de glissière de leucines, ne forme pas d'homodimères... les seules séquences qu'on reconnaisse dans sa structure primai-

re sont des signaux de localisation nucléaires potentiels. Arrivons enfin à sa fonction : elle est encore un peu obscure. Elle réprime l'activité transcriptionnelle relayée par JunD. En d'autres termes, en l'absence de ménine, JunD est (surtout) un activateur transcriptionnel; en sa présence l'activité transcriptionnelle est réprimée. Donc, soit la ménine est un répresseur, soit elle recrute un répresseur, soit elle bloque l'interaction avec un activateur. JunD diffère des autres protéines Jun en ce que son expression est constitutive et qu'elle ne possède aucun pouvoir transformant. C'est l'interaction ménine-JunD qui a un pouvoir suppresseur de tumeur mais la résolution de son mécanisme intime attend de nouvelles expériences.

- [1. Agarwal SK, *et al. Cell* 1999; 96: 143-52.]  
 [2. Blanchard J. *Med Sci* 1992; 8: 455-70.]

■■■■ **Peut-être une perspective pour l'ère postantibiotique.**

L'augmentation rapide de la résistance de nombreux micro-organismes aux antibiotiques disponibles est devenu alarmant, et rend urgent le développement de nouvelles stratégies de lutte contre les infections. C'est une voie totalement différente qu'ont explorée un groupe de chercheurs britanniques et néerlandais : la colonisation par un pathogène pourrait être inhibée en bloquant son adhérence aux récepteurs de la muqueuse, dont on sait qu'elle est la première étape d'une infection [1]. Les auteurs ont pris comme modèle l'adhérence de *Streptococcus mutans*, principal agent responsable des caries dentaires, à la mucine salivaire. Cette adhérence se fait par l'intermédiaire d'un antigène de surface I/II (SA I/II); elle est inhibée par des anticorps spécifiques. En faisant l'hypothèse selon laquelle elle serait également inhibée par des peptides synthétiques, des expériences *in vitro* sur antigène immobilisé ont précisé l'adhérence à un

peptide de 20 résidus (p1025). Ce peptide est spécifique, des expériences de mutagenèse ont localisé les résidus impliqués. Un essai limité a ensuite été mené *in vivo* en double aveugle chez des volontaires : après déplétion de la flore buccale, la recolonisation par le *S. mutans* ne se fait qu'après un délai qui peut atteindre trois mois, beaucoup plus court chez les témoins. Le mécanisme en cause n'est pas clair, car la persistance du peptide dans la cavité buccale n'est que de quelques heures. On peut supposer une inhibition spécifique initiale de l'adhérence par le pathogène, et une compétition ultérieure avec une bactérie saprophyte, l'occupation de la niche s'opposant à une évolution vers la colonisation. A ces données encore préliminaires y aurait-il des applications thérapeutiques ou vaccinales ? Un fait intéressant est que l'évasion par mutations, responsable des résistances aux antibiotiques, ne devrait pas jouer dans ce mode d'approche qui crée un désavantage sélectif pour l'adhérence, puis la croissance d'un organisme [2]. La recherche dans cette direction semble donc réaliste. Il ne faudra pas oublier, cependant, que les germes pathogènes usurpent souvent des récepteurs de surface critiques, et qu'il ne faudrait pas, en bloquant un ligand, interrompre une voie de signalisation majeure !

- [1. Kelly CG, *et al. Nat Biotech* 1999; 17: 42-7.]  
 [2. Irvin RT, Bautista DL. *Nat Biotech* 1999; 17: 20.]

14-20 novembre 1999  
 2<sup>e</sup> Conférence Internationale  
 de Virologie  
 et de Microbiologie (CIVm2)  
 Yaoundé - Cameroun

Contact : Pr Njajou Mounjohou - Président du  
 Comité d'Organisation - B.P. 2001,  
 Messa, Yaoundé, Cameroun  
 Tél. : (237) 21 43 10 - Fax : (237) 21 43 10 et (237)  
 23 27 09  
 E-mail : ebola@camnet.cm