

Rôle crucial de CREM dans la spermatogenèse

La spermatogenèse est un processus complexe sous le contrôle hormonal de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La *luteinizing hormone* (LH) et la *follicle-stimulating hormone* (FSH) sont libérées par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure et vont stimuler leurs récepteurs spécifiques situés, respectivement, sur les cellules somatiques de Leydig et de Sertoli dans les testicules. Il en suit une cascade de différenciation des cellules germinales et la formation de spermatozoïdes [1]. La voie de signalisation de l'AMP cyclique (AMPc) joue un rôle clé dans tout ce processus de différenciation. En effet, les récepteurs de la LH et de la FSH sont couplés à la protéine Gs et stimulent l'adénylyl cyclase qui convertit l'ATP en AMPc. L'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc stimule la protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle plusieurs protéines cibles dont des facteurs de transcription. Ceux-ci vont activer l'expression génique de plusieurs gènes *via* leur liaison sur les sites CRE (*cAMP responsive elements*) du promoteur de ces gènes [2]. Les facteurs de transcription produits par le gène *CREM* (*cyclic AMP-responsive element modulator*) sont présents dans les cellules germinales et somatiques des testicules [3-5].

Le gène *CREM* présente plusieurs caractéristiques remarquables. En effet, *CREM* possède une structure génique modulaire permettant de coder, soit pour des répresseurs (α , β , γ), soit pour des activateurs (τ) transcriptionnels [2] et présente un profil d'expression spécifique des cellules et du tissu. Enfin, *CREM* est un gène à réponse précoce fortement induit par l'AMPc *via* l'activa-

tion d'un promoteur intronique (ICER: *inducible cAMP early repressor*) [2]. Dans les cellules germinales pré-méiotiques, les niveaux d'expression de *CREM* sont très faibles et on ne retrouve que les isoformes répresseurs. Dans les cellules post-méiotiques, un changement dans le processus d'épissage alternatif et de polyadénylation provoque une forte augmentation de la synthèse de l'isoforme *CREM τ* qui est un activateur [3]. Ce changement dans le profil d'expression de *CREM* est induit par la FSH puisque les testicules de rats ayant subi une hypophysectomie n'expriment pas *CREM τ* . En revanche, l'injection de FSH à ces animaux induit une expression de *CREM τ* similaire à celle observée chez les animaux sexuellement actifs [6]. Dans les cellules de Sertoli, la FSH stimule l'expression de ICER et l'induction de ce répresseur accompagne la régulation négative du transcrit codant pour le récepteur de la FSH [5].

CREM est un régulateur de l'expression génique dans les cellules haploïdes. Alors que l'on peut mesurer les niveaux d'ARN messenger de *CREM τ* dans les spermatocytes et les spermatozoïdes, les protéines ne sont détectables que dans les spermatozoïdes haploïdes [7]. De plus, l'augmentation de concentration de la protéine *CREM τ* coïncide avec l'expression de plusieurs gènes responsables de la structure du spermatozoïde (protéines de transition, protamines) possédant un ou plusieurs motifs CRE dans leur promoteur. Il a même été démontré que des anticorps anti-*CREM τ* pouvaient inhiber spécifiquement la transcription *in vitro* du gène *RT7*, un gène forte-

ment exprimé dans les spermatozoïdes haploïdes [7].

Le rôle crucial de *CREM* dans la spermatogenèse a été confirmé par le développement de souris chez lesquelles le gène *CREM* est inactivé par recombinaison homologue [8, 9]. Ces résultats ont été rapportés simultanément par nous et l'équipe de Günther Schütz (EMBL, Heidelberg, Allemagne) dans la revue *Nature* du 14 mars 1996. Chez les souris mâles ayant une seule copie du gène inactivée (*CREM^{-/-}*), on observe une diminution de moitié du nombre et de la motilité des spermatozoïdes. Chez les souris homozygotes pour la mutation (*CREM^{-/-}*), les femelles sont fertiles mais les mâles sont stériles et ne produisent pas de spermatozoïdes. L'analyse histologique des tubules séminifères de ces animaux révèle un arrêt complet de la spermatogenèse à la première étape de la spermiogenèse, c'est-à-dire après la méiose [10] au moment de l'apparition de la protéine *CREM τ* chez les souris normales. L'analyse de l'expression de gènes impliqués dans la spermatogenèse montre l'absence de messagers codant pour les protéines de transition, les protamines, la RT7 ainsi que d'autres gènes exprimés dans les cellules haploïdes. De plus, une forte augmentation du nombre de cellules germinales apoptotiques a été observée. Il est donc probable que, en raison de l'absence de *CREM τ* , les cellules germinales ne puissent compléter leur programme de différenciation et entrent en apoptose après la méiose. Aucune diminution des concentrations de testostérone ou de FSH n'a été rapportée chez

les souris *CREM*^{-/-} [9]. Comme les cas de stérilité masculine sont caractérisés pour un tiers d'entre eux par un arrêt de la spermatogenèse sans diminution des concentrations d'hormones gonadotropiques [11], les souris *CREM*^{-/-} pourraient représenter un bon modèle d'études de ces affections.

Il est très probable que l'absence de *CREM* ait des conséquences ailleurs dans l'organisme. En effet, *CREM* est aussi exprimé dans plusieurs autres organes notamment dans le cerveau, les glandes endocrines et la glande pinéale. L'inactivation du gène *CREM* pourrait avoir des conséquences sur le plan neurologique et hormonal ainsi que sur l'horloge biologique (*m/s* n° 11, vol. 9, p. 1253) des animaux mutants

et c'est principalement sur ces voies que se concentrent les recherches actuelles.

**F.N.
P.S.-C.**

1. Steinberger E. Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol Rev* 1971; 51: 1-22.
2. Sassone-Corsi P. Transcription factors responsive to cAMP. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995; 11: 355-77.
3. Foulkes NS, Mellström B, Benusiglio E, Sassone-Corsi P. Developmental switch of CREM function during spermatogenesis: from antagonist to activator. *Nature* 1992; 355: 80-4.
4. Masquillier D, Foulkes N, Schlotter F, Lucia Monaco L, Sassone-Corsi P. La voie de l'AMPc lors de la spermatogenèse: rôle clé du gène *CREM*. *médecine/sciences* 1995; 11: 616-20.
5. Monaco L, Foulkes NS, Sassone-Corsi P. Pituitary follicle-stimulating hormone (FSH) induces CREM gene expression in Sertoli cells: involve-

ment in long-term desensitization of the FSH receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10673-7.

6. Foulkes NS, Schlotter F, Pévet P, Sassone-Corsi P. Pituitary hormone FSH directs the CREM functional switch during spermatogenesis. *Nature* 1993; 362: 264-7.

7. Delmas V, van der Hoorn F, Mellström B, Jégou B, Sassone-Corsi P. Induction of CREM activator proteins in spermatids: down-stream targets and implication for haploid germ cell differentiation. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1502-14.

8. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMour M, Henriksen K, Dierich A, Parvinen M, Sassone-Corsi P. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. *Nature* 1996; 380: 159-62.

9. Blendy JA, Kaestner KH, Weinbauer GF, Nieschlag E, Schutz G. Severe impairment of spermatogenesis in mice lacking the CREM gene. *Nature* 1996; 380: 162-5.

10. Jégou B. La cellule de Sertoli: actualisation du concept de cellule nourricière. *médecine/sciences* 1995; 11: 519-27.

11. Nieschlag E. Care for the infertile male. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 123-33.