

## Un modèle de leucémie murine inducible

Malgré des progrès majeurs accomplis dans la compréhension des voies de signalisation induites par la protéine BCR-ABL, produit du gène de fusion résultant de la translocation t(9;22) (ou chromosome Philadelphie, Ph1) [1], le comportement biologique du clone Ph1<sup>+</sup> chez les patients atteints de LMC (leucémie myéloïde chronique) est loin d'être compris. En particulier, on ne connaît ni l'événement déclenchant la survenue de la « crise blastique » qui survient inmanquablement après plusieurs années d'évolution et conditionne le pronostic de la maladie, ni les effets induits par différentes quantités de la protéine BCR-ABL dans les progéniteurs hématopoïétiques pluripotents. Pour répondre à ces questions, plusieurs modèles murins de la maladie humaine ont été établis, par transgénèse, ou par transduction des cellules souches murines par un rétrovirus porteur du transgène *bcr-abl* [2]. La transgénèse induite par *bcr-abl* est limitée d'une part par la mortalité embryonnaire importante qu'elle entraîne, probablement en raison de la toxicité de la protéine BCR-ABL, d'autre part parce qu'il n'a pas été possible de cibler de manière satisfaisante les cellules primitives pluripotentes. L'expression de BCR-ABL par l'intermédiaire d'un vecteur rétroviral crée certes une leucémie myéloïde très proche de la maladie humaine, mais la mortalité est importante (4-6 semaines) par surcharge tumorale. Ces modèles ne permettent donc pas d'étudier le comportement à long terme des cellules exprimant BCR-ABL, ce qui est un prérequis pour comprendre l'évolution moléculaire à l'origine de l'apparition d'une crise blastique chez l'homme. Une approche pos-

sible pour répondre à cet impératif consiste à établir un modèle de LMC inducible, notamment en utilisant des transgènes contrôlés par des promoteurs sensibles à la tétracycline. Ce système d'induction nécessite la co-expression dans la même cellule, d'un transactivateur (TA ou tTA inverse selon le type *off* ou *on* de l'expression) (*m/s* 1999, n° 5, p. 755) et du gène d'intérêt, *bcr-abl*. Dans ce but, une équipe de Boston [3] a d'abord produit deux souches de souris transgéniques, l'une exprimant le transactivateur (tTA) sous le contrôle du promoteur MMTV et l'autre, le gène *bcr-abl* sous contrôle d'un promoteur CMV minimal précédé d'éléments de réponse à la tétracycline. Le croisement de ces deux souches de souris a été réalisé en présence de tétracycline dans l'eau de boisson des souris pour empêcher l'activation de *bcr-abl* pendant l'embryogenèse. Les auteurs ont ainsi dérivé 4 lignées de souris transgéniques « doubles », et, chez tous les animaux, l'arrêt de l'administration de tétracycline *per os* a entraîné une activation de l'expression de *bcr-abl* avec apparition d'une hyperleucocytose accompagnée d'une splénomégalie et d'une polyadénopathie, entraînant la mort environ 28-76 jours après l'arrêt de l'antibiotique. Cependant, dans tous les cas, les cellules leucémiques étaient des précurseurs lymphoïdes de type pro-B, et la lignée myéloïde n'était pas atteinte, ce qui peut s'expliquer par l'utilisation du promoteur MMTV chez les souris transgéniques tTA. Il était cependant clair que les leucémies pro-B pouvaient régresser au moins 3 fois de suite sur une période d'un an, après l'administration de tétracycline, ce qui démontre de manière formelle que, malgré la mul-

tiplicité des voies de signalisation secondaires activées, la protéine BCR-ABL représente une cible thérapeutique majeure dans les leucémies exprimant *bcr-abl*. A noter enfin qu'une lignée de souris a présenté une leucémie mortelle malgré l'inhibition de *bcr-abl* sous l'effet de la tétracycline, ce qui est probablement dû à des anomalies génétiques secondaires car les cellules leucémiques n'exprimaient plus l'ARN *bcr-abl*. Le modèle de leucémie réversible réalisé dans cette étude n'est certes pas celui d'une phase chronique de LMC (car le ciblage n'a pu être réalisé au niveau de la lignée myéloïde) mais il est le premier démontrant l'inversion du phénotype leucémique *in vivo* par inhibition de BCR-ABL et ouvre des perspectives nouvelles pour des études moléculaires, et pour des approches thérapeutiques.

1. Faderl S, Talpar M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 164-72.

2. Pear WS, Miller JP, Xu L, et al. Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving P210 *bcr-abl* transduced bone marrow. *Blood* 1998; 92: 3780-92.

3. Huettner CS, Zhang P, Van Etten RA, Tenen DG. Reversibility of acute B-cell leukaemia induced by BCR-ABL. *Nat Genet* 2000; 24: 57-60.

### Ali Turhan

Inserm U. 362, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.