

Gènes de métastases

La dissémination métastatique des cancers, qu'elle soit un phénomène précoce ou qu'elle marque un stade tardif de la progression tumorale, constitue souvent le facteur de gravité majeur de cette affection. Pour un même type de cancer, il est d'observation habituelle que les métastases sont parfois précoces et importantes alors que, d'autres fois, elles sont absentes. Souvent, les métastases apparaissent comme le signe d'une étape supplémentaire de la progression tumorale. Enfin, en culture, on connaît des lignées de cellules cancéreuses donnant des métastases et d'autres n'en donnant jamais. La question des événements moléculaires conférant à une cellule cancéreuse l'aptitude à envahir la paroi des vaisseaux, à survivre dans la circulation sanguine, à adhérer au niveau d'un tissu périphérique, puis à s'y développer, reste posée. En réalité, les mécanismes sont probablement divers et peuvent faire intervenir des pertes, des amplifications ou des modifications qualitatives du matériel génétique. Spécifiquement, trois types de gènes ont récemment été impliqués dans les métastases. La molécule d'adhérence CD44 est exprimée à la membrane de très nombreuses cellules. Cependant, des variantes de cette glycoprotéine semblent spécifiques des cellules sanguines, plus particulièrement des lymphocytes. Plusieurs types de cellules cancéreuses métastatiques expriment ainsi une forme variante de CD44, CD44v, alors que des cellules n'entraînant jamais de métastases ne possèdent que la forme habituelle CD44 [1]. Il semble que la forme variante CD44v soit physiologiquement exprimée au moment de l'activation des lymphocytes T et B, et qu'elle puisse servir de signal de reconnaissance d'un ligand localisé dans les ganglions lymphatiques. Dans ce cas, on comprend bien que la synthèse de ce marqueur sur des cellules métastatiques puisse favoriser leur implantation dans les ganglions lymphatiques, et par conséquent la dissémination métastatique

[2, 3]. Un autre gène pouvant intervenir dans le potentiel métastatique des cellules est *nm23*, qui code pour une nucléoside diphosphate kinase [4]. *nm23* est l'équivalent, chez les mammifères, du gène *awd* de la drosophile, gène de développement dont l'anomalie entraîne le génotype *abnormal wing discs*. T. S. Steeg (NIH, Bethesda, MA, USA) a rapporté de très nombreux exemples où semblait exister une corrélation entre l'aptitude à métastaser de lignées cellulaires de mélanomes et la faible expression du gène *nm23*. La transfection de cellules très métastatiques par un vecteur d'expression commandant la synthèse de la protéine Nm23 permet de réduire très fortement l'apparition de métastases [5]. Cependant, le gène *nm23* semble plutôt amplifié et hyperexprimé dans les neuroblastomes agressifs ainsi que dans les cancers colorectaux, sans relation avec le pouvoir métastatique. Dans ces cas, l'équipe de P. S. Steg [6] et celle de S. Banerjee (Cleveland, OH, USA) viennent de montrer que des mutations à type de réarrangement ou de délétion partielle étaient notées dans des cancers colorectaux métastatiques et, dans un cas, une mutation ponctuelle dans un neuroblastome agressif avec amplification de *nm23* et hyperexpression de la protéine. Une telle mutation n'intéresse cependant qu'une minorité des formes amplifiées et n'a été retrouvée qu'une seule fois, si bien que sa responsabilité est loin d'être assurée. En 1989, une équipe russe de Moscou isolait un gène qui semblait spécifiquement exprimé dans les cellules métastatiques. Ce gène, *mst1*, code pour une protéine ayant de fortes homologies de séquences avec la famille S-100 et, plus particulièrement, avec les protéines p9Ka et 42A, décrites chez le rat. Toutes ces molécules semblent capables de fixer le calcium et pourraient interagir avec le cytosquelette. Les Soviétiques montraient, à cette époque, qu'une lignée à haut pouvoir métastatique était transformée en une lignée ne pouvant plus métastaser après

transfection à l'aide d'un vecteur contenant un ARN antisens contre le messager du gène *mst1*. Confirmant complètement ces résultats, le groupe de R. Barraclough (Liverpool, GB) montre seulement que le gène de rat équivalent à *mst1*, codant pour la protéine p9Ka, est capable de conférer un haut pouvoir métastatique à des cellules initialement incapables de donner des métastases [9]. Si le gène *mst1/p9Ka* agit bien en modulant l'organisation du cytosquelette, son intervention dans les processus de transformation ne saurait étonner. Le remodelage du cytosquelette est, en effet, étroitement associé à la prolifération cellulaire et aux modifications phénotypiques accompagnant la transformation cellulaire maligne. D'ailleurs, le gène de susceptibilité à la neurofibromatose de type 2, qui peut être considéré comme un anti-oncogène, vient très récemment d'être localisé : ce gène situé en 22q12 code pour une protéine dénommée Merline (*Moesin*, *Ezrin*, *Radixin-like protein*) qui a de très nombreuses analogies de séquence avec des protéines du cytosquelette, semblant amarrer ce dernier à la membrane plasmique (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 484) [10]*. Tout ce qui est de nature à modifier les interactions d'une cellule tumorale avec son environnement — la force de son adhérence à la matrice extracellulaire, son métabolisme dans des conditions particulières et sa susceptibilité à de nouveaux micro-environnements — est de nature à jouer un rôle dans l'apparition du pouvoir métastatique. Il n'est donc pas étonnant que des modifications multiples puissent contribuer à cette caractéristique phénotypique.

A. K.

* Une équipe internationale associant notamment, le laboratoire de Guy Rouleau à Montréal et de Gilles Thomas à l'Institut Curie (Paris), vient également de rapporter dans *Nature* le clonage de ce gène, codant pour une protéine que les auteurs proposent de nommer *schwannomine* [11].

■ ULTRA-BRÈVES ■ GÉNÉTIQUE ■

Jean-Claude Dreyfus

1. Günthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zöller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrlich P. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991 ; 65 : 13-24.
2. Arch R, Wirth K, Hofmann M, Ponta H, Matzku S, Herrlich P, Zöller M. Participation in normal immune responses of a metastasis-inducing splice variant of CD44. *Science* 1992 ; 257 : 682-5.
3. Kahn P. Adhesion protein studies provide new clue to metastasis. *Science* 1992 ; 257 : 614.
4. Lacombe ML. NDP kinase, développement et cancer : une action *via* des protéines liant le GTP ? *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 448-54.
5. Leone A, Flatow U, King CR, Sandeen MA, Margulies IMK, Liotta LA, Steeg PS. Reduced tumor incidence, metastatic potential and cytokine responsiveness of *nm23*-transfected melanoma cells. *Cell* 1991 ; 65 : 25-35.
6. Leone A, Seeger RC, Hong CM, Hu YY, Arbodela J, Brodeur GM, Stram D, Slamon DJ, Sleg P. Evidence for *nm23* RNA overexpression. DNA amplification and mutation in aggressive childhood neuroblastomas. *Oncogene* 1993 ; 8 : 855-65.
7. Wang L, Patel U, Ghosh L, Chen HC, Banerjee S. Mutation in the *nm23* gene is associated with metastasis in colorectal cancer. *Cancer Res* 1993 ; 53 : 717-20.
8. Ebralidze A, Tulchinsky E, Grigorian M, Afanasveva A, Senin V, Revazora E, Lukanidin E. Isolation and characterization of a gene significantly expressed in different metastatic cells and whose deduced gene product has a high degree of homology to a Ca²⁺-binding protein family. *Genes Dev* 1989 ; 3 : 1086-93.
9. Davies BR, Davies MPA, Gibbs FEM, Baraclough R, Rudland PS. Induction of the metastatic phenotype by transfection of a benign rat mammary epithelial cell line with the gene for p9Ka, a rat calcium-binding protein, but not with the oncogene *EJ-ras-1*. *Oncogene* 1993 ; 8 : 999-1008.
10. Trofatter JA, Mac Collin MM, Rutter JL, Murrel JR, Duyao MP, Parry DM, Elridge R, Kley N, Menon AG, Pulaski K, Haase VH, Ambrose CM, Munroe D, Bove C, Haines JL, Martuza RL, Mac Donald ME, Seizinger BR, Short MP, Buckler AJ, Gusella JF. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993 ; 72 : 791-800.
11. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, Hoang-Xuan K, Demczuk S, Desmaze C, Plougastel B, Pulst SM, Lenoir G, Bijsma E, Fashold R, Dumanski J, De Jong P, Parry D, Eldridge R, Aurias A, Delattre O, Thomas G. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993 ; 363 : 515-21.

■ Un modèle chez le rat a été découvert au Japon pour la MPVI (mucopolysaccharidose type VI, maladie de Maroteaux-Lamy), due au déficit en N-acétyl-galactosamine 4 sulfatase ou arylsulfatase B. Il provient d'une affection spontanée apparue en 1988. On ne connaissait jusqu'à présent qu'une maladie féline (chez le chat siamois). [Yoshida M, *et al. J Clin Invest* 1993 91 : 1099-104.]

■ Un syndrome associant dysmorphie faciale, retard intellectuel et α -thalassémie, et transmis comme un caractère récessif lié au sexe, a été récemment décrit (*m/s n°1, vol. 8, p. 73*). Un analyse de liaison portant sur sept familles a permis de localiser le gène sur un intervalle d'environ 11 cM en Xq12-q21.31. On peut ainsi espérer comprendre bientôt le mécanisme des troubles, et notamment celui de l'inhibition des gènes de l' α -globine. [Gibbons RJ, *et al. Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 1136-49.]

■ La maladie de Morquio ou mucopolysaccharidose IV A (MPS IV A) est cause de dysmorphies sans retard intellectuel et est due à un déficit en N-acétylgalactosamine 6-sulfatase, alors que le type B résulte d'un déficit en β -galactosidase. Le gène type A, dont l'ADNc a été cloné en 1991 [1], vient d'être localisé sur le chromosome 16 en 16q24 [2]. [1. Tomatsu S, *et al. Biochem Biophys Res Commun* 1991 ; 181 : 677-83.] [2. Baker E, *et al. Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 96-8.]

■ Les souris atteintes de *muscular dysgenesis (mdg)*, une maladie récessive, sont complètement paralysées par défaut du couplage excitation-contraction. Un chercheur de Fort Collins (CO, USA) a montré que la lésion consistait en une délétion d'un seul nucléotide en position 4010 dans le gène du canal Ca²⁺ spécifique du muscle. Il en résulte un décalage de la phase de lecture avec terminaison prématurée de la protéine. [Chaudhari N. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 25636-9.]

■ Le gène de la glycogène synthétase, principale enzyme de la biosynthèse du glycogène, a été localisé par hybridation *in situ* sur le chromosome 19 en 19q13.3. [Letho M, *et al. Genomics* 1993 ; 15 : 469-1.]

■ La maladie de Strecker ou arthrophtalmopathie est autosomique dominante et marquée par des troubles oculaires graves. Dans la moitié des familles on peut mettre en cause le gène du procollagène type II (COL2AL). Dans deux cas, une équipe de Philadelphie (PA, USA) a montré l'existence de mutations non-sens, l'une dans l'exon 7, l'autre dans l'exon 40. Cela semble être la première fois que des mutations non-sens sont décelées dans un gène de collagène fibrillaire. [1. Ahmad NN, *et al. Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 39-45.]

■ Le gène humain de la phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK, une des enzymes clés de la néoglucogénèse, a été cloné par une équipe de Chicago. Cette enzyme est cytosolique et est dénommée PCK1 (EC 4.1.1.32). La protéine compte 622 acides aminés et son gène est situé sur le chromosome 20, à proximité mais non en liaison étroite avec MODY (*maturity onset diabetes of the young*). [Stoffel M, *et al. Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1-4.]

■ Un locus pour une susceptibilité au mélanome malin familial a été localisé sur le chromosome 9 en 9p13-p22 par analyse de liaison dans 11 familles américaines provenant en majorité de l'Utah. [Cannon-Albright LA, *et al. Science* 1992 ; 258 : 1148-52.]

■ La maladie de Niemann-Pick type C est une maladie de surcharge comportant une anomalie encore mal élucidée du cholestérol. Un consortium international a pu en localiser le gène sur le chromosome 18, au voisinage du centromère ; le même gène chez la souris est également situé sur le chromosome 18. [Carstea ED, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 2002-4.]