

Oncogènes et leucémies

Deux récentes séries de travaux soulignent de façon spectaculaire le rôle, probablement général, de l'activation des oncogènes dans les leucémies humaines.

1. Mécanisme de l'activation de l'oncogène *c-abl* (Abelson) dans la leucémie myéloïde chronique [1-3]. La translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, donnant le chromosome « Philadelphie » qui est une forme tronquée du 22 (figure 1), est caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Au cours de cet événement, l'oncogène cellulaire Abelson (*c-abl*), normalement situé sur le 9, est transféré sur le 22, au niveau d'une région extrêmement focalisée de quelques kilobases (kb) dénommée *bcr* (break-point cluster région) dans un agencement tel que la séquence *bcr* se trouve en amont du gène *c-abl* transloqué (figure 2). Le gène *c-abl* non remanié est transcrit en 2 ARN messagers de 6 et 7 kb qui sont traduits en une protéine de 140 000 de poids moléculaire. Quoiqu'ayant des homologies de structure avec les oncogènes dotés d'une activité de tyrosine-kinase [4], cette protéine est dépourvue d'une telle activité.

Le gène *c-abl* transloqué est transcrit sous forme d'un ARN précurseur géant à partir du promoteur *bcr*. Après un épissage qui élimine le premier exon de *c-abl* lorsqu'il est inclus dans la translocation, le gène remanié donne un messageur de 8 kb composé des exons 5' du gène *bcr* et de tous les exons de *c-abl*, excepté le premier. Ce messageur est traduit en une protéine hybride de 210 000 de

poids moléculaire dans laquelle les 25 premiers amino-acides du produit de *c-abl* non remanié sont remplacés par 600 à 700 résidus codés par les exons 5' de *bcr*.

Il est remarquable de constater que les modifications conformationnelles de la protéine hybride entraînent le démasquage de l'activité enzymatique de tyrosine-kinase qui caractérise les produits de nombreux oncogènes viraux, dont celui de l'oncogène *v-abl*, équivalent viral de *c-abl* et gène transformant du virus d'Abelson. Il est donc tentant d'établir une relation entre ces modifications et la prolifération de la LMC,

d'autant qu'il s'agit là d'un phénomène absolument spécifique de cette maladie, observé même dans les cas où le chromosome « Philadelphie » n'a pas été retrouvé : il semble y avoir alors des modifications infra-cytogénétiques aboutissant à la constitution du même gène hybride *bcr-c-abl*.

2. Mutations ponctuelles du gène *N-ras* dans les leucémies aiguës myéloblastiques [5]. Il existe trois oncogènes cellulaires appartenant à la famille *ras*: *c-ha-ras*, *c-ki-ras* et *N-ras* [4, 6]. Dans quatre observations de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) ré-

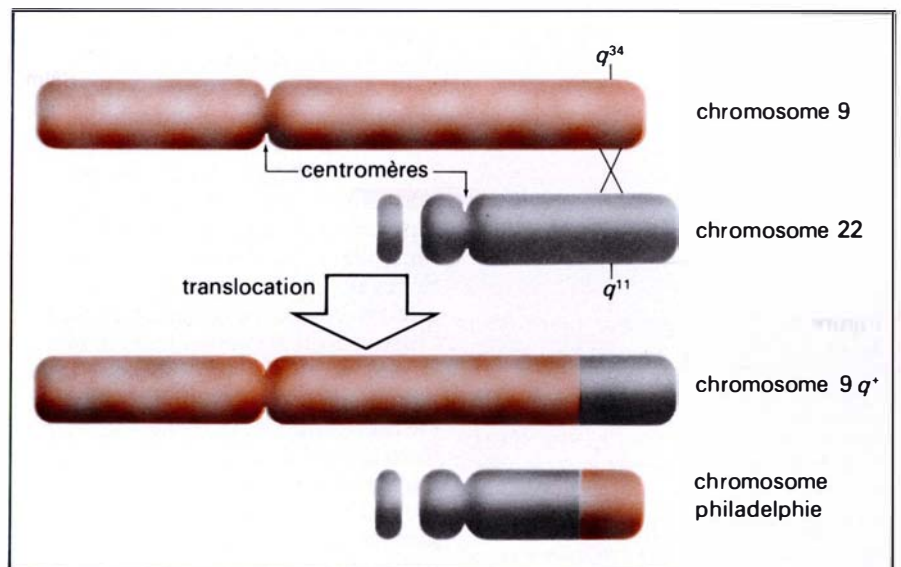


Figure 1. Translocation réciproque 9-22 à l'origine du chromosome « philadelphie ». La recombinaison se fait entre les bandes q³⁴ du chromosome 9, au niveau de laquelle est localisé le gène *c-abl*, et q¹¹ du chromosome 22.

cemment étudiées, des équipes hollandaises et anglaises [5] viennent tout juste de démontrer que le gène transformant détecté par transfection de fibroblastes NIH 3T3 [6] suivie de l'étude de leur tumorigénicité chez la souris immunodéprimée « nude », était un gène N-ras amplifié environ trente fois et modifié sur le codon 13, la glycine normale étant remplacée deux fois par un acide aspartique et deux fois par une valine.

Ces résultats appellent donc deux commentaires : premièrement, une revue des observations publiées jusqu'à présent indique que dans onze cas de LAM, le gène transformant impliqué était le gène N-ras, cet

oncogène pouvant donc se révéler très spécifique de ce type de leucémie et la détection de son activation étant probablement appelée à jouer un rôle important dans le diagnostic, la classification et peut-être la surveillance sous traitement des LAM. Deuxièmement, l'activation est ici liée à une mutation du codon 13, qui n'avait jusqu'alors jamais été détectée dans les cancers humains ou animaux, peut-être parce que son oncogénicité est plus faible que celle des mutations des codons 12 et 61 [4, 6] et donc nécessite pour être reconnue des techniques différentes de la simple observation de foci dans les cellules NIH 3T3 transfectées en cul-

ture [6]. Des expériences antérieures de mutagenèse in vitro de gènes c-ras et d'étude du pouvoir transformant des gènes ainsi modifiés avaient néanmoins démontré qu'une mutation de ce codon 13 était en effet faiblement transformante [7]. En conclusion, c'est pratiquement coup sur coup que viennent d'être caractérisées des activations d'oncogènes hautement spécifiques de deux types fréquents de leucémies humaines, la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë myéloblastique. Dans les deux cas, le mécanisme de l'activation est un changement de la structure et des propriétés du produit des oncogènes activés, par recombinaison entre deux gènes dans le premier cas et mutation ponctuelle dans le deuxième. Des données très récentes mais plus fragmentaires semblent indiquer que ce même type de mécanisme peut être impliqué dans les proliférations lymphoïdes, si bien que nous nous trouvons là devant le décryptage moléculaire du mécanisme de la leucémogénèse chez l'homme, décryptage aux retombées prévisibles considérables tant au plan du diagnostic qu'à celui, plus lointain, du traitement.

A. K.

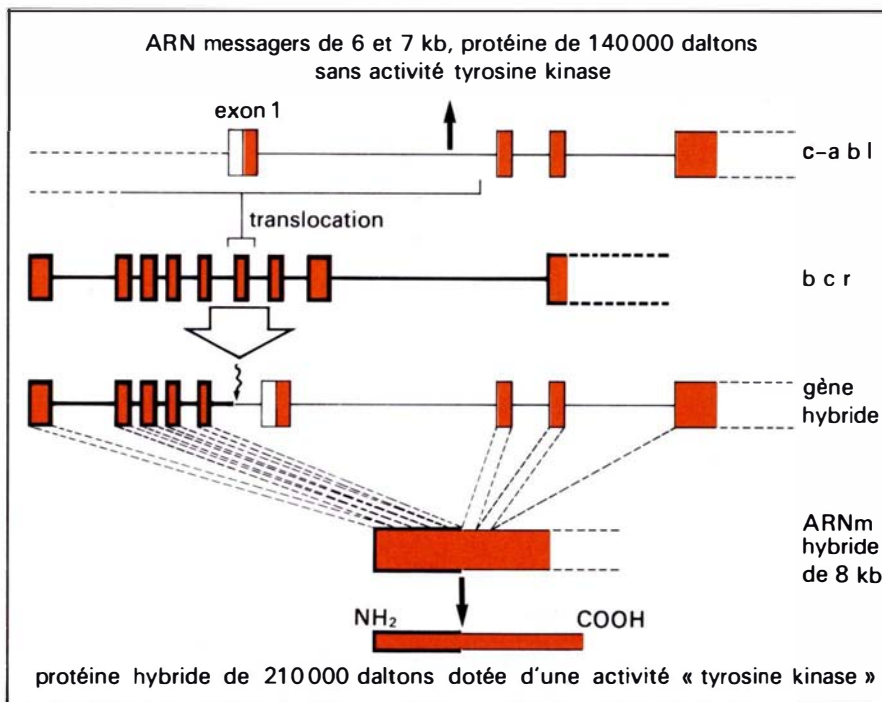


Figure 2. Réarrangement recombinatoire des gènes c-abl et bcr au cours de la translocation 9-22. Le point de cassure est nettement focalisé au niveau du gène bcr dans une région de quelques kilobases située dans le milieu du gène. Au niveau de c-abl, par contre, la cassure est beaucoup moins précisément déterminée : elle peut survenir sur plus de 50 kilobases entre le premier intron et les régions intergéniques en amont du gène. Le gène hybride ainsi constitué est transcrit en totalité, puis épissé; l'épissage élimine le premier exon de c-abl de telle sorte que le messenger hybride est traduit en une protéine dont l'extrémité N-terminale est codée par les séquences bcr et le reste de la molécule par les séquences c-abl. Les rectangles représentent les exons appartenant à bcr (cernés d'un trait gras) ou à c-abl (cernés d'un trait fin). La ligne continue représente les introns de bcr (trait gras) ou de c-abl (trait fin). La ligne discontinue indique les régions intergéniques. L'exon 1 de c-abl avec une partie codante (rouge) et non codante (blanche) est indiqué.

1. Adams JM. Oncogene activation by fusion of chromosomes in leukaemia. *Nature* 1985; 315: 542-3.
2. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale R, Pand Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985; 315: 550-4.
3. Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature* 1985; 315: 758-61.
4. Kahn A. La saga des oncogènes. *médecine/sciences* 1985; 1: 10-1.
5. Bos JL, Tokoz D, Marshall CJ, et al. Amino acid substitutions at codon 13 of the N-ras oncogene in human acute myeloid leukaemia. *Nature* 1985; 315: 726-30.
6. Stehelin D. Les oncogènes cellulaires, clés de la cancérogenèse. *médecine/sciences* 1985; 1: 12-6.
7. Fasano O, Aldrich T, Tamanoi F, et al. Analysis of the transforming potential of the human H-ras gene by random mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4008-12.