

## GÈNES ET CANCERS... EN 1988

---

**Axel Kahn**

---

### RÉFÉRENCES

1. Sporn MB, Roberts AB. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985 ; 313 : 745-7.
2. Jackson TR, Blair LAC, Marshall J, Goedert M, Hanley MR. The *mas* oncogene encodes an angiotensin receptor. *Nature* 1985 ; 355 : 437-40.
3. Fultron R, Forrest D, McFarlane R, Onions D, Neil JC. Retroviral transduction of T cell antigen receptor B chain and *myc* genes. *Nature* 1987 ; 326 : 190-4.
4. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987 ; 330 : 566-8.
5. De Thé H, Marchio A, Tiollais P, Dejean A. A novel steroid thyroid hormone receptor-related gene inappropriately expressed in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1987 ; 330 : 667-70.
6. Weinberg RA. Finding the anti-oncogene. *Scientific American*. 1988 ; 10 : 34-41.
7. Ponder B. Gene losses in human tumors. *Nature* 1988 ; 335 : 400-2.
8. Linzer DIH. The marriage of oncogenes and anti-oncogenes. *Trends Genet* 1988 ; 4 : 245-7.

### ADRESSE

A. Kahn : Directeur de l'unité de génétique et de pathologie moléculaires. Inserm U. 129, CHU Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

L'éditorial du premier numéro de *médecine/sciences* en mars 1985, s'intitulait « La saga des oncogènes ». Depuis lors, de nombreux résultats ont été obtenus, qui précisent parfois le mécanisme de l'action des oncogènes et remettent souvent en question certaines des conceptions que l'on pouvait avoir à l'époque.

**Oncogènes... un concept aux limites imprécises.** Tout semblait clair, en 1985, quant à la définition d'un oncogène : « tout gène qui, hyperexprimé ou/et modifié, peut être responsable de l'une des étapes de la transformation cancéreuse ». Ils étaient, pensait-on, en nombre limité et devaient exister sous une forme virale et sous une forme cellulaire, quoiqu'aient été connus très tôt des oncogènes viraux sans équivalent cellulaire : les oncogènes des virus à ADN, tels les papovavirus et les adénovirus, et de certains rétrovirus tels HTLV 1 et 2 (*human T cell leukemia viruses*).

En fait, si on s'en tient à la lettre de la définition, les « oncogènes » sont très nombreux... si nombreux que le mot perd de sa signification ; et ils ne semblent avoir assez souvent aucun équivalent viral. En réalité, tout système qui, à un niveau ou à un autre, dans toutes les cellules ou uniquement dans des types cellulaires de différenciation bien spécifique, intervient normalement dans la stimulation de la division cellulaire peut être, lorsqu'il est modifié, à l'origine d'une croissance cellulaire non contrôlée et donc d'une transformation cancéreuse.

Si on considère la succession des événements conduisant au déclenchement de la mitose, la multiplicité des « oncogènes » possibles... et parfois démontrés est surprenante.

Toute hyperproduction d'une hormone, d'un facteur de croissance ou de tout autre agent capable de déclencher la division cellulaire a un potentiel oncogénique. On connaissait déjà l'oncogène *c-sis*, codant pour la chaîne  $\beta$  du PDGF (*platelet derived growth factor*) ; l'hyperexpression et la sécrétion de FGF (*fibroblast growth factor*) apparaît également capable d'induire la transformation cancéreuse des fibroblastes sécréteurs, par un mécanisme autocrine [1]. L'hypersécrétion d'interleukines et de CSF par des cellules hématopoïétiques transformées joue probablement un rôle important dans leur prolifération. On peut en rapprocher l'hypersécrétion de TGF $\alpha$  (*transforming growth factor  $\alpha$* ) qui se fixe aux récepteurs d'EGF (*epidermal growth factor*). En poussant le paradoxe, ne peut-on pas considérer que l'antigène utilisé pour produire un plasmocytome expérimental par hyperstimulation se comporte comme un produit « d'oncogène » ? Intervenant à un stade ultérieur, les exemples d'oncogènes qui sont des gènes codant pour des récepteurs de substances stimulant la prolifération sont si nombreux qu'il serait inutile d'y revenir si des résultats récents n'étendaient encore leur champ. L'oncogène *mas* détecté à partir d'ADN humain introduit dans des fibroblastes NIH 3T3 greffés secondairement à des souris *nude* est le gène codant pour le récepteur de l'angiotensine, artéfactuellement modifié par la transfection [2].

L'observation de réarrangements productifs aberrants des gènes du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T dans des cellules T transformées suggère que ce récepteur pourrait, dans certaines conditions, transmettre à la cellule un signal prolifératif découplé de la stimulation antigénique [3]. Peut-être peut-on supposer qu'un semblable phénomène interviendrait au niveau du récepteur pour l'antigène des cellules B... c'est-à-dire les immunoglobulines dont on sait que des formes tronquées caractérisent certaines proliférations des lymphocytes B.

Le signal prolifératif est normalement transmis par des G-protéines du récepteur activé à un système producteur de messagers intracellulaires. Les protéines *ras* sont supposées appartenir à la famille des G-protéines...

quoique l'incertitude persiste sur ce point et sur le système qu'elles coupleraient. Une activation anormale de l'adénylate cyclase dans des cellules tumorales endocrines non stimulées par l'hormone a permis de faire l'hypothèse d'une anomalie du système de couplage activant une protéine  $G_s$  [4].

Parmi les conséquences précoces de la stimulation de la prolifération, on trouve l'alcalinisation cellulaire provoquée par l'activation de l'antiporteur sodium/proton et l'induction de phosphorylations catalysées par la protéine kinase C. Ces deux systèmes\* sont tumorigènes lorsqu'ils sont surexprimés. Enfin, l'information proliférative est transmise au noyau où interviennent des produits d'oncogènes présomptifs ou avérés tels *c-fos*, *c-myc*, *p53*, *AP-1/c-jun*. *AP-1/c-jun* était un activateur transcriptionnel étudié depuis longtemps pour son rôle dans la réponse de gènes à l'induction de la prolifération... rôle qu'il partage avec d'autres protéines bien caractérisées comme AP-2, SRF (*serum response factor*), NF- $\kappa$ B (*nuclear factor* se fixant au site B du *enhancer* du gène de la chaîne légère  $\kappa$  des immunoglobulines). Il ne serait donc pas étonnant que l'on démontrât bientôt que les gènes codant pour tous ces facteurs sont, eux aussi, des « oncogènes potentiels ».

Enfin, la superfamille des récepteurs nucléaires est codée par une série d'oncogènes... possibles ou confirmés. L'oncogène *c-erbA* est l'un des gènes codant pour les récepteurs de l'hormone thyroïdienne, et l'oncogène présomptif HAP, activé par insertion du virus de l'hépatite B, code pour un récepteur de l'acide rétinolique [5]. Puisque tous les autres ligands des récepteurs de cette famille ont des actions prolifératives sur des cellules cibles particulières, ces récepteurs sont bien des « oncogènes en puissance ».

Il semble en aller des oncogènes comme des éléments de la classification périodique de Mendeleïev : il persiste des cases vides dont tout indique qu'elles seront logiquement et

systématiquement comblées. Reste que parmi ces gènes qui peuvent être à l'origine de cancer, certains sont activés avec une certaine fréquence dans des cancers « naturels », d'autres n'étant que potentiellement oncogéniques. Faut-il réserver aux premiers le nom d'oncogènes ?

**Oncogènes et anti-oncogènes : un équilibre critique.** La division cellulaire semble être normalement soumise à un double contrôle, positif et négatif ; la démonstration la plus éclatante du contrôle négatif est tirée d'expériences de génétique somatique : le phénotype « normal » est parfois dominant sur le phénotype « transformé » dans des hybrides somatiques entre des cellules normales et des cellules cancéreuses. La réintroduction d'un chromosome 11 normal dans une lignée de cellules dérivées de néphroblastome supprime leur tumorigénicité [6]. Cette notion a d'abord été utilisée pour proposer un mécanisme des cancers congénitaux tels le néphroblastome et le rétinoblastome. Dans les deux cas il existe une anomalie constitutive, parfois une délétion cytogénétique, d'un chromosome sur deux (respectivement le 11 et le 13). La tumeur semble survenir lorsque l'allèle initialement normal est à son tour altéré par un phénomène qui peut aller de la mutation ponctuelle à la perte de tout ou partie du chromosome. Puis, les exemples se sont multipliés où l'on pouvait démontrer de semblables pertes de matériel génétique dans des cancers familiaux ou sporadiques, si bien qu'il apparaît aujourd'hui qu'un tel phénomène fait partie des processus conduisant à la progression tumorale. Outre les chromosomes 11 et 13 dont nous avons déjà parlé (et dont le rôle probable dépasse le cadre du néphroblastome et du rétinoblastome) l'attention a été attirée sur le chromosome 1 dans le carcinome médullaire de la thyroïde, le 3 dans les cancers du poumon et du rein, le 5 dans la polypose colique familiale, les chromosomes 17 et 18 dans les formes sporadiques du cancer du côlon, le 22 dans les méningiomes et neurinomes de l'acoustique, etc. [7]. Le gène de susceptibilité au rétinoblastome (Rb) a été cloné. Quel qu'en soit le mécanisme, le produit du gène

Rb est absent dans pratiquement tous les rétinoblastomes, les ostéosarcomes... et nombre de cancers du sein et de carcinomes à petites cellules du poumon [6-8]. Une série de résultats très récents indique que la protéine Rb pourrait agir *via* son interaction avec des produits d'oncogènes nucléaires (homologues cellulaires des produits viraux E1A et antigène T de SV40 ? (*m/s n° 8, vol. 4, p. 520*). Des mutations de l'antigène T supprimant sa liaison à la protéine Rb suppriment son potentiel oncogénique [6, 8]. Très récemment a été caractérisée, dans une tumeur de vessie, une protéine Rb tronquée incapable de lier E1A [8]. Un excès d'oncogènes pourrait donc « titrer » la protéine (peut-être en inhibant sa liaison à ses cibles normales d'ADN), un déficit en protéine Rb ayant la double conséquence de laisser libres les produits d'oncogènes normalement liés à elle et de supprimer son action inhibitrice. Tout défaut d'interaction entre oncogène et antioncogène aurait le même effet.

Ainsi peut-on dire, en cette toute fin de l'année 1988, que ce qui est le plus nouveau dans le monde des oncogènes, ce sont les anti-oncogènes. Si l'on considère qu'il est bien plus probable pour un événement génétique aux conséquences aléatoires d'inactiver, par quelque procédé que ce soit, un anti-oncogène que d'activer un oncogène, on doit s'attendre à ce que cette nouvelle classe de gènes soit une cible privilégiée des agents de cancérisation. A toute chose malheur étant bon (malheur, puisqu'il apparaît qu'une cellule est cancéreuse à la fois par perte d'une fonction inhibitrice et gain d'une fonction activatrice de la prolifération cellulaire), les perspectives thérapeutiques ouvertes par la découverte des anti-oncogènes sont autrement plus attrayantes que celles découlant des travaux sur les oncogènes : il est en effet bien plus aisé, peut-on imaginer, de « donner » une substance dont l'absence participe à l'hyperprolifération cellulaire que de s'opposer à l'hyperactivité d'un oncogène ! Et s'il est vrai que dans l'équilibre entre ce « yin » et ce « yan » de la division cellulaire, c'est le pouvoir antiprolifératif qui l'emporte, beaucoup d'espoirs sont permis ■

\* Dans le cas de l'antiporteur Na/H c'est en fait un système alcalinisant équivalent qui a été utilisé, le gène codant pour une pompe à proton de levure (*m/s n° 8, vol. 4, p. 518*).