

Neu, int-1, int-2 et cancer du sein

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Marc Peschanski

Nos lecteurs savent tout de la controverse scientifique existant quant à la valeur pronostique de la modification d'oncogènes dans le cancer du sein (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 524, 528). Une nouvelle équipe, néerlandaise, utilisant cette fois-ci la détection immunologique de la protéine Neu, ne trouve pas de signification pronostique à l'hyper-expression de l'oncogène *neu* dans le cancer mammaire; en revanche, la synthèse de Neu paraît être un bon marqueur d'un sous-type de cancer mammaire, indépendamment de son stade évolutif [1]. Il ne fait cependant aucun doute que *neu* activé est un oncogène fort ! L'activation consiste en une mutation ponctuelle de la partie du gène codant pour la région transmembranaire de la protéine Neu, un probable récepteur de membrane similaire au récepteur d'EGF. Des souris transgéniques exprimant l'oncogène *neu* dont l'expression a été ciblée vers la glande mammaire par l'utilisation des régions de contrôle du virus MMTV (*mouse mammary tumor virus*) développent des tumeurs massives de la glande, très probablement polyclonales, ce qui signifie que *neu* activé est, pour le tissu mammaire, un oncogène « complet » suffisant à lui seul pour cancériser la cellule [2]. L'oncogène *neu* est également exprimé dans les glandes salivaires des souris transgéniques, sans provoquer cependant autre chose qu'une hyperplasie de ces tissus.

Un autre oncogène impliqué, au moins chez la souris, dans la carcinogenèse mammaire est *int-1*, au niveau duquel s'insère le virus MMTV lorsqu'il provoque le développement d'une tumeur. Des souris transgéniques exprimant une construction dans laquelle l'oncogène *int-1* est placé sous le contrôle du LTR (*long terminal repeat*) de MMTV développent également des tumeurs mammaires chez les femelles et chez les mâles. De plus, quelques adénocarcinomes des glandes salivaires sont ici observés [3].

La progression tumorale est, dans le cas de *int-1*, plus « classique », puisque les tumeurs apparaissent être probablement clonales, nécessitant donc l'intervention d'un événement surajouté à l'expression du transgène. Des études ultérieures diront si, de la même manière, les autres gènes à proximité desquels le virus MMTV peut s'intégrer (*int-2*, *int-3*...) sont en effet des oncogènes. Les résultats concernant *int-2* pourront revêtir une particulière signification en pathologie humaine, puisque cet oncogène semble fréquemment remanié dans le cancer du sein (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 528). *Int-2* est un analogue du gène codant pour FGF (*fibroblast growth factor*) et, comme ce dernier, pourrait être un gène jouant un rôle important dans l'embryogenèse précoce [4]. La récente réussite de l'équipe de Mario R. Capecchi (Howard Hughes Institute, Salt Lake City, UT, USA) qui a pu réaliser une mutagenèse insertionnelle de *int-2* par recombinaison homologue (nous reparlerons en détail de ce problème ultérieurement) permettra peut-être de préciser le rôle de cet oncogène dans le développement.

1. Van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, et al. Neu protein overexpression in breast cancer: association with Comedo-type ductal carcinoma *in situ* and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 319: 1239-45.
2. Muller WJ, Sinn E, Pattengale PK, Wallace R, Leder P. Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. *Cell* 1988; 54: 105-15.
3. Tsukamoto AS, Grosschedl R, Guzman RC, Parlow T, Varmus HE. Expression of the *int-1* gene in transgenic mice is associated with mammary gland hyperplasia and adenocarcinoma in male and female mice. *Cell* 1988; 55: 619-25.
4. Mansour SL, Thomas KR, Capecchi MR. Description of the proto-oncogene *int-2* in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature* 1988; 336: 348-52.