

Transgénèse, virus leucémogène et test de carcinogènes chimiques *in vivo*

La transformation cancéreuse est un processus comportant le plus souvent de nombreuses étapes au cours desquelles une cellule normale se transforme petit à petit en une cellule maligne. La séquence des événements comporte l'émergence successive de rares clones qui se développent à partir de cellules ayant acquis un avantage prolifératif par rapport aux autres. Cet avantage sélectif est souvent conféré par l'activation d'un oncogène qui peut être provoquée par l'intégration dans le génome d'un provirus. Ainsi, par exemple, l'intégration fréquemment observée du virus de Moloney près des oncogènes *c-myc* et *pim-1* permet de suggérer que l'activation de ces gènes par les *enhancers* viraux est à l'origine des lymphomes de la lignée T qui se développent chez les souris infectées. Le rôle prédisposant de *pim-1* dans la lymphomagenèse fut récemment confirmé par transgénèse [1]. Chez 5 à 10 % des souris transgéniques exprimant le transgène *pim-1* dans les cellules T, des lymphomes T se développent avant sept mois. La coopération entre *pim-1* et *c-myc* fut aussi confirmée par une approche originale mettant en jeu l'infection des souris transgéniques *pim-1* par le virus de Moloney [1] (*m/s* n° 6, vol. 5, p. 42). Des lymphomes très précoces (sept semaines) par rapport à ceux observés chez la souris normale infectée par le même virus (22 semaines) apparaissent chez les souris transgéniques *pim-1*.

Ces tumeurs sont monoclonales et, dans 80 % des clones étudiés, une expression élevée de l'oncogène *c-myc* est observée, suggérant que parmi les divers gènes qui ont été activés par l'intégration de l'ADN viral, l'oncogène *myc* est le plus apte à entrer en coopération avec le gène *pim-1* dans le processus de leucémogénèse. Ces souris transgéniques sont

aujourd'hui proposées pour tester *in vivo* des carcinogènes chimiques [2]. Par exemple, l'administration d'une faible dose de N-éthyl-N-nitrosourée (ENU) aux souris *pim-1* provoque l'apparition, dans les 200 jours suivants, de lymphomes T chez 100 % des animaux traités.

Le même test effectué sur des animaux non transgéniques conduit à la détection de tumeurs chez seulement 15 % des animaux. Par conséquent les souris *pim-1* peuvent permettre de tester, *in vivo*, avec une très grande sensibilité, le pouvoir carcinogénique de l'ENU et probablement de multiples produits chimiques. Comme l'avaient observé les auteurs après infection des souris *pim-1* par le virus de Moloney [1], les tumeurs qui se développent après administration d'ENU ont une expression de *c-myc* très augmentée qui souligne à nouveau le rôle majeur de cet oncogène dans ce type de leucémogénèse. Enfin, les mêmes auteurs ont récemment démontré l'intervention probable d'un troisième oncogène dans la phase tardive de la leucémogénèse en analysant les sites d'intégration du virus de Moloney, non pas dans les tumeurs primaires, mais dans des tumeurs transplantées [3]. Dans ces dernières, outre les intégrations près de *c-myc* et *pim-1* trouvées dans les tumeurs primaires, un troisième site préférentiel d'intégration appelé *pim-2* est observé. L'ensemble de ces résultats souligne la complémentarité des informations apportées par transgénèse et par analyse des sites préférentiels d'insertion de rétrovirus lents pour identifier et déterminer la chronologie d'activation d'oncogènes dans un phénomène transformant. Ils montrent d'autre part l'utilité de la transgénèse dans la production de modèles permettant de tester, *in vivo*, l'effet de divers produits chimiques.

P. B.

1. Van Lohuizen M, Verbeek S, Krimpenfort P, *et al.* Predisposition to lymphomagenesis in *pim-1* transgenic mice: cooperation with *c-myc* and *N-myc* in murine leukemia virus-induced tumors. *Cell* 1989 ; 56 : 673-82.

2. Breuer M, Slebos R, Verbeek S, Van Lohuizen M, Wientjens E, Berns A. Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in *pim-1* transgenic mice. *Nature* 1989 ; 340 : 61-3.

3. Breuer ML, Cuypers HT, Berns A. Evidence for the involvement of *pim-2*, a new common proviral insertion site, in progression of lymphomas. *EMBO J* 1989 ; 8 : 743-7.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ L'utilisation de l'insuline humaine chez les diabétiques comporte-t-elle certains risques? Des données issues de Grande-Bretagne et de Suisse semblent indiquer que les prodromes des épisodes hypoglycémiques (sueurs, faim, malaise général) survenant chez les diabétiques traités à l'insuline sont plus importants lorsque l'hormone est d'origine animale (bovine et porcine), que lorsqu'il s'agit de la molécule humaine, le plus souvent obtenue par génie génétique [1]. De ce fait, les malades recevant de l'insuline humaine sentent moins « venir » l'hypoglycémie et ont donc moins de temps pour prendre les mesures destinées à l'enrayer (prise de sucre, injection de glucagon...) et pourraient ainsi avoir des accidents hypoglycémiques plus sévères (et parfois mortels) que lors d'un traitement par une hormone animale. Des enquêtes sur une grande échelle sont en cours aux États-Unis pour confirmer ou infirmer ces données. En attendant, il est préférable de prévenir les malades chez lesquels le traitement traditionnel a été changé au profit de l'insuline humaine de ces risques éventuels. C'est ce qu'ont d'ores et déjà fait les principales firmes produisant cette hormone.

[1. Shulman S. *Nature* 1989 ; 342 : 4.]