
Pierre Tambourin

ONCOGÈNES ET ONCOGENÈSE

L'année 1989 restera celle de la consécration des recherches sur les oncogènes avec l'attribution du Prix Nobel de biologie et de médecine à M. Bishop et H. Varmus. Les oncogènes sont des gènes cellulaires ou viraux qui contribuent au phénotype tumoral d'une cellule. Ils naissent officiellement en 1976, après une période de dix années au cours desquelles s'accumulèrent les preuves, venant en particulier des groupes de P. Vogt, de G. Martin, de P. Duesberg aux États-Unis et P. Vigier en France, de l'existence au sein du génome d'un rétrovirus du sarcome du poulet (découvert en 1911 par Peyton Rous), d'une information capable de transformer en quelques heures (ou jours) des cellules normales en cellules cancéreuses (ce qui n'est pas tout à fait vrai) soit en culture *in vitro*, soit chez l'animal. Grâce aux techniques encore balbutiantes de la génétique moléculaire, D. Stehelin, M. Bishop et H. Varmus mirent un point final à ces remarquables expériences de génétique virale en fabriquant une sonde spécifique de cette information transformante. Point final qui allait devenir immédiatement l'origine d'un développement spectaculaire, après l'expérience décisive qui suivit, dans laquelle, en utilisant cette sonde spécifique, ces mêmes auteurs démontrèrent que ce gène viral, *src*, dérivait en fait d'un gène cellulaire [1,2].

Des conclusions de même ordre avaient été suggérées par Scolnick en 1973 et 1974 à propos des virus Harvey et Kirsten [3,4]. A la suite de ces travaux, de nombreuses équipes identifièrent de nouveaux oncogènes cellulaires ; ils sont aujourd'hui plus de 80, quoique ce nombre soit en réalité difficile à évaluer avec précision du fait de l'imprécision de la définition du mot « oncogène ». Quoiqu'il en soit, leur famille s'agrandit rapidement grâce à l'utilisation de méthodes d'isolement variées, traditionnelles ou nouvelles. Parmi les anciennes, rappelons la recherche d'oncogènes rétroviraux (*ski*, *mpl*), la transfection par de l'ADN de cellules tumorales (*fgf-5*, *ret*), l'étude des sites préférentiels d'insertion de rétrovirus à proximité des gènes cellulaires dont ils activent la transcription (*fim-3/Evi-1*, *Spi-1*) ou de virus à ADN comme le VHB (cycline, *myc*, récepteurs hormonaux nucléaires), le clonage de sites de translocations spécifiques, ou la recherche de séquences amplifiées dans le génome de cellules tumorales (*gli*). A ces méthodes, il faut ajouter des approches plus récentes particulièrement fructueuses : gènes identifiés à partir d'une homologie structurale (*erg* et *elk* équivalent à *ets*, *sno* proche de *ski*, *erbB-B3* de la famille de EGF-R, *abr* équivalent à *bcr*, *s-myc* de la famille des *myc*, la famille des *ras*, *rap*, *rab* ou celle des *jun*) ou par analogie fonctionnelle (*fer* équivalent à *fes*, la famille des tyrosine kinase, la famille des facteurs de croissance [les 8 FGF dont *int-2* et *hst*], ou encore par la recherche de gènes de prédisposition à certaines tumeurs transmises héréditairement (cas de *Rb* ou gène du rétinoblastome, bientôt celui de la polypose rectocolique, de l'anémie de Fanconi, de l'ataxie télangiectasie, ceux impliqués dans les tumeurs de Wilm's sur le bras court du chromosome 11, etc.), enfin par le criblage différentiel de banques d'ADN complémentaires préparés à partir d'ARN messagers de cellules normales ou transformées. Une autre méthode voit actuellement le jour. Elle vise à rechercher les

ADRESSE

P. Tambourin : directeur de la section de biologie. Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France.

protéines se lient spécifiquement aux produits d'oncogènes viraux, tels que l'antigène T du virus SV40 ou le produit E1A de l'adénovirus ou E7 de HPV, qui permettront peut-être d'isoler des produits de gènes équivalents à l'antioncogène Rb.

L'étude des modes d'expression des oncogènes cellulaires a montré que beaucoup d'entre eux codaient pour divers types de messagers et de protéines grâce : (1) aux mécanismes d'épissage différentiel engendrant des produits dont les fonctions peuvent être différentes (*myb*, *erbA*, etc.) ; (2) à l'utilisation de plusieurs signaux d'initiation de la traduction, comme dans le cas du messenger int-2 qui peut coder soit pour un facteur sécrété de type FGF, soit pour une protéine nucléaire ; (3) à la lecture antisens de l'ADN conduisant à une possibilité de régulation originale (cas du messenger p 53) ou à la production de protéines apparentées au gène lui-même (cas de *rev-erbA/α*).

Rappelons quelques résultats importants obtenus en 1989. L'oncogène *mos* fut, dans les années 1980, l'un des premiers oncogènes isolé chez les mammifères dans le virus du sarcome de Moloney. Le produit de *mos*, la pp 39^{mos}, ne serait autre que le *cytostatic factor*, ou CSF, inhibiteur spécifique de la méiose (*m/s n° 1, vol. 6 p. 8-9* ; *m/s n° 2, vol. 6. p. 162-163*) associé à la kinase pp 34^{cdc2} et à une cycline. Cette protéine *cdc2* (*m/s n° 1, vol. 6, p. 10-17*) apparaît d'ailleurs de plus en plus comme une plaque tournante dans la régulation des fonctions de certains oncogènes ou anti-oncogènes tels que *src* ou *Rb*. La pp 34^{cdc2} serait, par exemple, responsable de la phosphorylation du produit de *Rb*, alors sous forme inactive, alors qu'à l'état déphosphorylé, le produit *Rb* agit dans le noyau comme inhibiteur de la multiplication cellulaire (*m/s n° 1, vol. 6, p. 10-17*). C'est aussi dans cet état déphosphorylé, donc actif, qu'il se lierait à d'autres protéines telles que l'antigène T de SV40 ou E1A de l'adénovirus de type 5 (*m/s n° 4, vol. 5, p. 259*). De même, les protéines transformantes de certains papillomavirus, telles que E7, peuvent également se lier à *Rb*. Le fait intéressant vient de la corrélation apparente

entre capacité de liaison à *Rb* et pouvoir de transformation de ces virus dont on pense qu'ils sont impliqués dans certains cancers humains, en particulier ceux du col de l'utérus. E7 de HPV-6b, virus non pathogène, ne se lie pas à *Rb*, alors que E7 de HPV-16, virus pathogène, se lie fortement à *Rb* [6].

L'année 1989 a aussi permis d'éclaircir une question laissée longtemps sans réponse concernant deux oncogènes par ailleurs très étudiés. *Myc* et *myb* codent pour des produits à localisation nucléaire. Il a été démontré récemment que ces protéines reconnaissent des motifs d'ADN en se fixant sous formes homodimériques sur des séquences activatrices de la transcription. *Myc* pourrait aussi jouer un rôle dans la réplication de l'ADN, par l'intermédiaire de séquences de type *ori* [7]. Un mot encore sur le produit de l'oncogène *ras* dont il vient d'être montré qu'à côté du processus de myristylation, la farnesylation jouait également un rôle fonctionnel essentiel reliant de manière intéressante la voie de synthèse du cholestérol à la fonction de cet oncogène (*m/s n° 8 vol. 5 p. 600*) [8].

Cet ensemble considérable de travaux nous apporte les messages essentiels suivants : (1) Plusieurs modifications génétiques parfois dans le même proto-oncogène, mais le plus souvent dans des proto-oncogènes différents, sont nécessaires pour qu'une cellule devienne pleinement cancéreuse.

(2) Ces événements génétiques oncogéniques se succédant, on retrouve derrière ce fait le concept de progression tumorale (modèle de l'initiation et de la promotion). Il y a quelques années, l'équipe de Balmain démontra la présence de mutations activatrices de l'oncogène *ras* dans des papillomes bénins de la peau obtenus après badigeonnage par des cancérigènes chimiques [9]. Une mutation oncogénique peut donc être déjà présente dans une tumeur bénigne. Par conséquent, elle ne suffit pas pour donner naissance à une tumeur maligne. De même, une étude récente rapporte la présence de mutations *ras* dans certains *naevi*, précurseurs bénins de mélanomes.

(3) Les proto-oncogènes sont le plus

souvent très conservés au cours de l'évolution. Ce qui est vrai pour la souris, la poule ou le xénope, s'applique donc en général à l'homme et réciproquement. Du coup, chercheurs expérimentateurs, travaillant le plus souvent sur l'animal, et médecins qui jusque-là avaient bien du mal à se comprendre, voire à se parler, réalisèrent immédiatement l'intérêt qu'ils avaient à se rapprocher. Ensemble, ils établissent un catalogue des oncogènes impliqués dans les tumeurs et les leucémies humaines et la nature des modifications génétiques présentes au sein de ces tumeurs. Ce catalogue révèle trois faits importants : (a) pour un type de tumeur bien caractérisé (cancer du sein par exemple), des oncogènes très différents peuvent être impliqués ; (b) certains oncogènes semblent pouvoir intervenir dans un grand nombre de tumeurs (pléiotropie de *myc*, *ras*, etc.) ; (c) certains oncogènes ou événements génétiques au contraire, comme la fusion *bcr/abl* de la leucémie myéloïde chronique ou l'oncogène *bcl2* des lymphomes folliculaires humains, sont associés très spécifiquement à certains types de tumeurs. Plusieurs domaines de recherches me semblent promis à un très grand développement au cours des prochaines années, par exemple les recherches sur les anti-oncogènes, dont on soupçonne qu'ils existent en très grand nombre mais que nous ne savons pas encore isoler aisément. Deux gènes sont venus rejoindre *Rb* : la p 53 fut découverte il y a moins de dix ans, d'abord décrite comme produit d'oncogène, puis reconnue plus récemment comme un anti-oncogène aux propriétés différentes de la p 105^{Rb}. L'article C. Caron de Fromental dans ce numéro de *médecine/sciences* rapporte les singularités de cette molécule à effet dominant négatif. Le gène *rev/rap* fut isolé simultanément par le groupe de Noda au Japon, comme responsable du retour à la normale de cellules transformées par *Ki-ras*, et celui d'Armand Tavitian (INSERM U. 248) comme gène apparenté à *ras* ! [10-11]. Mais son activité anti-oncogène reste douteuse et de toute manière très différente de celle de *Rb* ou p 53. L'anti-oncogène *Rb*, quant à lui, paraît impliqué dans

un grand nombre de tumeurs humaines et peut, lorsqu'il est transfecté *in vitro* dans des cellules de rétinoblastome ou des cellules humaines de la vessie, exercer un réel pouvoir thérapeutique en normalisant la croissance cellulaire (réduction de la tumorigénèse chez la souris *nude*) [12].

Les souris transgéniques constituent aussi un modèle très puissant d'analyse des processus de cancérogénèse, que ce soit comme modèle de cancérogénèse ciblée ou pour étudier l'effet d'oncogènes au cours du développement ou même pour la recherche thérapeutique (*m/s n°1*, vol. 6 p. 75 ; *m/s n°3*, vol. 5, p. 166-171). La maîtrise des mécanismes de recombinaison homologue permettra dans un avenir proche d'obtenir à volonté des souris au génome prédéterminé (*m/s n°1*, vol. 6, p. 18-29).

Les années à venir verront très probablement la caractérisation de gènes réellement responsables des phénomènes de métastase, et d'immortalisation. Il est en effet très probable que ces divers phénomènes caractéristiques du développement d'une tumeur (immortalisation, prolifération cellulaire incontrôlée, métastase) ont des statuts génétiques distincts et au moins partiellement indépendants. Les oncogènes dits immortalisants comme *myc*, p 53, E1A, antigène T, paraissent plus des oncogènes facilitant l'émergence de clones cellulaires immortalisés que des gènes dont l'expression s'identifie à immortalisation. Les mêmes réserves sur le fond s'appliquent aux très nombreux travaux menés sur le rôle des oncogènes dans les métastases, en particulier ceux concernant l'implication éventuelle de l'oncogène *ras* dans ces phénomènes !

Les oncogènes constituent aujourd'hui un fil conducteur, que tous les chercheurs attendaient depuis longtemps. S'il paraît très solide conceptuellement, il reste très tenu au regard des applications thérapeutiques obtenues jusque-là. On peut cependant prédire au moins deux conséquences évidentes et importantes à toutes ces recherches : l'apparition d'une nouvelle génération d'outils antitumoraux probablement plus spécifiques et donc moins toxi-

ques (substances chimiques, oligonucléotides antisens, ribozymes, anticorps spécifiques d'épitopes d'oncogènes mutés, etc.) et la mise en place de méthodes de cartographie des tumeurs qui, à côté des descriptions anatomopathologiques classiques, permettront de définir un traitement « à la carte », spécifique non plus d'une catégorie de tumeurs mais des lésions génétiques qui les ont provoquées. La découverte des oncogènes autorise donc un optimisme nouveau, motivé par les faits expérimentaux nombreux et prometteurs. Il reste que les études de cytogénétique menées actuellement sur les tumeurs solides, entre autre par le groupe de B. Dutrillaux à l'Institut Curie, témoignent de la complexité de l'évolution génétique d'une tumeur, de la plasticité extrême du génome, phénomènes probablement déterminants dans l'adaptabilité du tissu tumoral à l'environnement et dans les phénomènes de résistance aux traitements. Les études actuelles de génétique moléculaire sur les oncogènes, réductionnistes par essence, ont tendance à ignorer ce niveau de complexité qui oblige à une certaine modestie quant à nos prédictions et donc à un optimisme mesuré. Nous n'en sommes probablement qu'au premier chapitre d'un ouvrage passionnant dont il faut espérer qu'il se traduira rapidement par des progrès décisifs dans les approches thérapeutiques ■

TIRÉS À PART

P. Tambourin.

RÉFÉRENCES

1. Stehelin D, Guntaka RV, Varmus HE, Bishop JM. Purification of DNA complementary to nucleotide sequences required for neoplastic transformation of fibroblasts by avian sarcoma viruses. *J Mol Biol* 1976 ; 101 : 349-65.
2. Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* 1976 ; 260 : 170-3.
3. Scolnick EM, Rands E, Williams D, Parks WP. Studies of the nucleic acid sequences of Kirsten sarcoma virus : a model for formation of a mammalian RNA-containing sarcoma virus. *J Virol* 1973 ; 12 : 458-63.
4. Scolnick EM, Parks WP. Harvey sarcoma virus : a second murine type C sarcoma virus with rat genetic information. *J Virol* 1974 ; 13 : 1211-9.
5. Acland P, Dixon M, Peters G, Dickson C. Subcellular fate of the int-2 oncoprotein is determined by choice of initiation codon. *Nature* 1990 ; 343 : 662-5.
6. Gage JR, Meyers C, Wettstein FO. The E7 proteins of the nononcogenic human papillomavirus type 6b (HPV-6b) and of the oncogenic HPV-16 differ in retinoblastoma protein binding and other properties. *J Virol* 1990 ; 64 : 723-30.
7. Ariga H, Imamura Y, Iguchi-Ariga SMM. DNA replication origin and transcriptional enhancer in c-myc gene share the c-myc protein binding sequences. *EMBO J* 1989 ; 13 : 4273-9.
8. Casey PJ, Solski PA, Der CJ, Buss JE. p21ras is modified by a farnesyl isoprenoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8323-7.
9. Balmain A, Ramsden M, Bowden GT, Smith J. Activation of the mouse cellular Harvey-ras gene in chemically induced benign skin papillomas. *Nature* 1984 ; 307 : 658-60.
10. Kitayama H, Sugimoto Y, Matsuzaki T, Ikawa Y, Noda M. A ras-related gene with transformation suppressor activity. *Cell* 1989 ; 56 : 77-84.
11. Pizon V, Chardin P, Lerosey I, Olofsson B, Tavittian A. Human cDNAs rap 1 and rap 2 homologous to the drosophila gene Dras 3 encode proteins closely related to ras in the effector region. *Oncogene* 1988 ; 3 : 201-4.
12. Bookstein R, Shew JY, Chen PL, Scully p, Lee WH. Suppression of tumorigenicity of human prostate carcinoma cells by replacing a mutated RB gene. *Science* 1989 ; 247 : 712-5.
13. Shukla VK, Hugues DC, Hugues LE, McCormick F, Padua RA. ras mutations in human melanotic lesions : K-ras activation is a frequent and early event in melanoma development. *Oncogene Res* 1989 ; 5 : 121-7.