

Le gène suppresseur du cancer sous le signe du poisson : un événement génétique accidentel chez *Xiphophorus*

On dispose depuis le début du siècle d'un remarquable modèle animal naturel pour étudier la prédisposition génétique à certaines tumeurs de la peau : les mélanomes.

Ce modèle est constitué de poissons sédentaires des eaux d'Amérique centrale, du genre *Xiphophorus* (*X. Maculatus* et *X. Helleri*). La couleur grise de ces poissons est due à de petites cellules pigmentaires noires les « micro-mélanophores ». Chez certains individus de l'espèce *X. Maculatus*, des cellules de plus grande taille, les « macromélanophores », leur confèrent une pigmentation particulière de type mélanodermie. Parmi la descendance résultant de croisements successifs de ces individus avec *X. Helleri*, on observe souvent l'apparition de mélanomes malins. L'analyse de ségrégation de certains caractères génétiques a rapidement permis de montrer que la formation de tumeurs mélaniques est sous le contrôle de deux loci : le locus *Tu*, pour gène de tumeur, situé sur le chromosome sexuel et le locus *R*, pour gène suppresseur de tumeur, porté par un autosome (figure 1). Le gène *Tu* a été caractérisé après clonage d'un gène candidat. Ce gène code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase appelé *Xmrk* (*Xiphophorus melanoma receptor kinase*). La structure de ce récepteur présente une homologie importante avec le récepteur du facteur de croissance EGF [1]. Ce proto-oncogène *Xmrk* code chez tous les *Xiphophorus* pour un ARN messager de 5,8 kb dont l'expression est particulièrement élevée au cours de l'embryogenèse. En revanche, pour les poissons qui présentent un mélanome, un transcript supplémentaire de 4,7 kb est mis en évidence, correspondant à la forme

oncogénique de *Xmrk*. Cet ARNm de plus petite taille est faiblement exprimé dans les mélanomes bénins mais est retrouvé à un taux très élevé dans les formes malignes [2].

L'expression différentielle des deux types de messagers s'avère résulter de l'interaction des loci *Tu* et *R* car la tumeur apparaît chez les individus possédant le locus *Tu* mais dépourvus du suppresseur *R*. Dans ce cas, *R* semble se comporter comme un anti-oncogène.

Adams *et al.* [3] ont examiné ces deux espèces de transcrits et ont observé une remarquable similitude du codon 10 à l'extrémité 3', alors que l'extrémité 5' est totalement divergente.

L'analyse des clones d'ADN génomique correspondants a permis de montrer que ces deux transcrits étaient sous le contrôle de deux promoteurs de structure différente. Le proto-oncogène comporte un promoteur de type « gènes de ménage » riche en GC. Quant à l'oncogène, il dispose

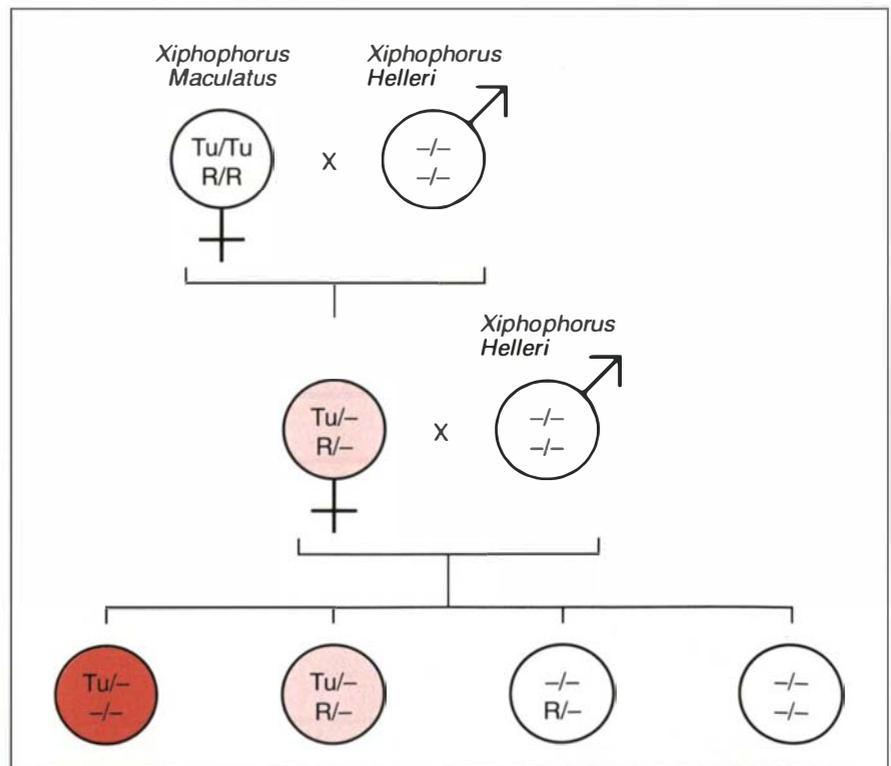


Figure 1. Schéma de croisements à l'origine de mélanomes. Les individus porteurs du génotype *Tu*/-;-/- présentent des tumeurs malignes, alors que les doubles hétérozygotes *Tu*/-;R/- ont des tumeurs bénignes.

d'une séquence promotrice constituée de boîtes CAAT et TATA. L'analyse fonctionnelle après transfection et grâce à des gènes rapporteurs a confirmé que ce dernier promoteur est de type « fort » et peut ainsi conférer le caractère oncogénique. Cette surexpression n'est retrouvée que dans les cellules transfectées dépourvues du locus *R*. Le produit d'expression de ce locus se comporte donc vis-à-vis de l'oncogène *Xmrk* comme un élément régulateur négatif *via* le nouveau promoteur. Enfin, les auteurs ont montré que le promoteur oncogénique provenait d'un locus *D*, dont le rôle est encore inconnu, situé à 2 cM du proto-oncogène *Xmrk*. L'oncogène *Xmrk* est donc un gène hybride surnuméraire issu d'une recombinaison non homologe entre le proto-oncogène *Xmrk* et le locus (*figure 2*). Cette forme recombinée est présente chez tous les *Xiphophorus* porteurs du locus *Tu*. Pour les interactions *Tu-R*, les

auteurs suggèrent que le produit du gène suppresseur *R* a comme cible naturelle de régulation, le promoteur d'un gène du locus *D*. Ainsi la suppression de l'oncogène *Xmrk* semble être un « événement fortuit » devenu indispensable à la survie de l'espèce *Xiphophorus*.

On peut objecter à ce travail qu'il n'explique pas tous les résultats obtenus : en effet, le caractère oncogénique qui n'est pas détectable dans les tissus sains, est exprimé dans les cellules transfectées avec le gène *Xmrk* même pourvues du locus *R*. Cela suggère que tous les éléments régulateurs n'ont pas été testés au cours de cette expérience. Par ailleurs, l'oncogène *Xmrk* comporte, en plus de la séquence promotrice du locus *D*, une insertion d'environ 80 nucléotides bordée par deux répétitions de 8 nucléotides, vraisemblablement issue d'un second mécanisme de recombinaison, peut-être avec un ADN exogène. En effet cette

séquence n'est pas retrouvée ailleurs dans le génome des *Xiphophorus*.

Chez l'homme, aucun mécanisme de ce type n'a encore été caractérisé. Le modèle humain habituel fait encore appel à une interaction directe entre deux antagonistes : oncogène-anti-oncogène (*Rb-Myc*, *NF1-Ras...*), même si l'étude de la susceptibilité génétique humaine aux mélanomes suggère une plus grande complexité, puisque les analyses de *linkage* ont permis d'établir deux localisations chromosomiques différentes (1p et 9p) avec, selon le chromosome en cause, une pénétrance différente du mélanome [4].

Ce modèle de suppression d'un oncogène chez *Xiphophorus* présente l'avantage d'un système génétique simple et très séduisant dans la compréhension des mécanismes de susceptibilité aux cancers. Chez l'homme, la pêche risque d'être cependant plus laborieuse.

C. B.

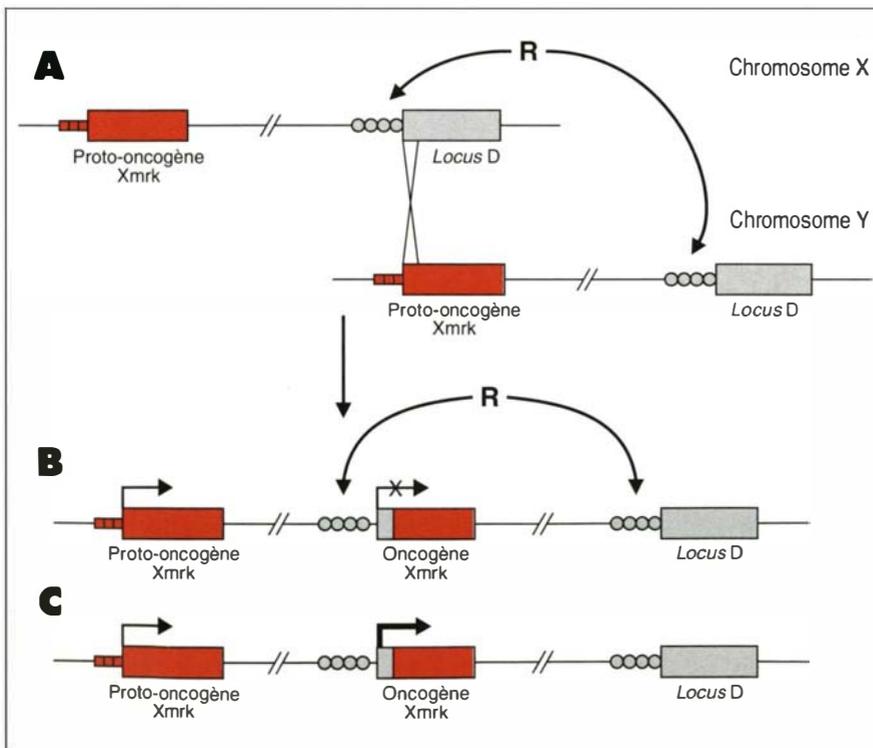


Figure 2. (A) Mécanisme de recombinaison non homologue entre les deux loci portés par les chromosomes sexuels X et Y. (B) Suppression de l'oncogène *Xmrk* par le produit du locus *R*. (C) Surexpression de l'oncogène *Xmrk* en absence du locus *R*.

1. Wittbrodt J, Adam D, Malischek B, Mäueler W, Raulf F, Telling A, Robertson SM, Scharl M. Novel putative receptor tyrosine kinase encoded by the melanoma-inducing *Tu* locus in *Xiphophorus*. *Nature* 1989 ; 341 : 415-21.
2. Adam D, Mäueler W, Scharl M. Transcriptional activation of the melanoma inducing *Xmrk* oncogene in *Xiphophorus*. *Oncogene* 1991 ; 6 : 73-80.
3. Adam D, Dimitrijevic N, Scharl M. Tumor suppression in *Xiphophorus* by an accidentally acquired promoter. *Science* 1993 ; 259 : 816-9.
4. Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, Lewis CM, Anderson DE, Fountain JW, Hegi ME, Wiseman RW, Petty AM, Bale AE, Olopade OI, Diaz ME, Kwiatowski DJ, Piepkorn MW, Zone JJ, Skolnick MH. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* 1992 ; 258 : 1148-52.