

Oncogène et dégénérescence tissulaire

Le rôle des oncogènes dans la tumorigenèse a été abondamment démontré au cours des dernières années. Leur implication *in vivo* a été particulièrement bien mise en évidence grâce à la technologie des souris transgéniques qui permet de cibler l'expression d'un oncogène dans un tissu particulier et de suivre au cours du développement les effets de cette expression. Il fut ainsi démontré que l'oncogène *grand T* de SV40 était capable de transformer un grand nombre de tissus, y compris le cristallin, tissus où l'on n'observe pas de tumeurs naturelles. Le ciblage de l'expression de *grand T* dans la rétine a permis d'obtenir des tumeurs analogues au rétinoblastome, alors qu'une restriction de l'expression aux neurones amacrines induisait une prolifération d'une population pléiomorphe de cellules. Afin d'observer les effets de l'expression de l'oncogène *grand T* dans les photorécepteurs, Al-Ubaidi *et al.* (Houston, TX, USA) utilisèrent les séquences régulatrices d'un gène d'opsine pour cibler l'expression de l'oncogène dans des souris transgéniques [1]. De façon inattendue, l'expression de l'oncogène ne fut pas retrouvée dans la rétine des souris adultes. En revanche, le transgène était bien exprimé chez le souriceau de 5 jours, la quantité de transcrits s'effondrant entre 10 et 15 jours. Une analyse histologique montra que la diminution de l'expression du transgène était en fait corrélée à une dégénérescence progressive des cellules dans lesquelles il était exprimé, s'accompagnant d'un déficit fonctionnel de la réponse à la lumière des photorécepteurs. Ainsi, alors que l'oncogène *grand T* a un effet prolifératif et transformant sur la plupart des types cellulaires, il entraîne la mort des photorécepteurs. Plus précisément, alors que les neurones d'une rétine normale s'arrêtent progressivement en phase Go et ne synthétisent plus d'ADN à partir de 7 jours après la naissance, les

cellules des photorécepteurs restent en cycle chez l'animal transgénique où l'effet de *grand T* est donc d'induire tout à la fois une prolifération et une mort cellulaire. Ces résultats sont observés dans deux lignées de souris transgéniques montrant que le phénotype peut être légitimement rattaché à l'expression du transgène. Par ailleurs, la séquence utilisée est bien capable d'entraîner une transformation comme le prouve l'apparition de tumeurs neuro-endocrines liée à une expression faible du transgène dans le cerveau de ces animaux. Les auteurs ont aussi démontré qu'*in vitro*, les cellules transgéniques de la rétine ne manifestent pas d'inhibition de contact et prolifèrent dans des conditions de culture classiques. En outre, leur réintroduction dans des souris *nude* provoque le développement de tumeurs. Ces résultats suggèrent que dans l'environnement rétinien normal, un facteur spécifique maintient les cellules des photorécepteurs en phase Go à partir du 7^e jour et provoque la mort des cellules de ce type qui entrent en cycle après ce stade. Ce contrôle antiprolifératif explique pourquoi il n'apparaît pas de tumeurs de la rétine chez les animaux transgéniques opsine-T SV40 et suggère en outre que l'expression d'oncogènes pourrait être à l'origine de certaines dégénérescences progressives de la rétine chez l'homme. Un tel effet, en apparence paradoxal, des oncogènes est en réalité observé, de façon concomitante à la prolifération qu'ils induisent, dans d'autres types cellulaires, en particulier dans le foie. On peut émettre l'hypothèse que, selon les types cellulaires et les organes, les mécanismes de contrôle antiprolifératifs sont plus ou moins puissants, l'emportant ou non sur l'effet d'un oncogène. Dans la rétine normale, un système extrêmement efficace éliminerait toute cellule des photorécepteurs entrant en cycle chez l'adulte, aucune condition physiologique normale ne justifiant de

limiter cette action. Dans le foie, en revanche, les hépatocytes échappant à leur état normal en phase Go subiraient ce contrôle, mais la nécessité qu'à cet organe, dans certaines conditions, de régénérer, nécessiterait une régulation plus fine du mécanisme antiprolifératif qui se trouverait ainsi plus facilement débordé par l'action des oncogènes. Ainsi, leur effet sur le foie serait *in fine* la tumorigenèse systématique. Chez des souris transgéniques exprimant l'oncogène *grand T* dans le foie [4] nous avons de fait pu mettre en évidence une dégradation de l'ADN caractéristique d'une mort par apoptose, pendant une courte phase concomitante de la prolifération et précédant la transformation (communication personnelle). Très récemment, l'induction, par l'oncogène *c-myc*, d'un mécanisme d'apoptose dans les fibroblastes en l'absence de sérum a aussi été rapportée (*m/s* n° 6, vol. 8, p. 586) [3], de même qu'un semblable effet de p21^{ras} en présence de TPA (*m/s* n° 5, vol. 8, p. 505).

P.B.

1. Al-Ubaidi M, Hollyfield J, Overbeek P, Baehr W. Photoreceptor degeneration induced by the expression of simian virus 40 large tumor antigen in the retina of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 1194-8.
2. Columbano A, Ledda G, Rao P, Rajalakshmi S, Sarma D. Occurrence of cell death (apoptosis) in preneoplastic and neoplastic liver cells. *A J P* 1989 ; 116 : 441-6.
3. Evan G, Wyllie A, Gilbert C, *et al.* Induction of apoptosis in fibroblasts by *c-myc* protein. *Cell* 1992 ; 69 : 119-28.
4. Dubois N, Bennoun M, Allemand I, *et al.* Time-course development of differentiated hepatocarcinoma and lung metastasis in transgenic mice. *J Hepatol* 1991 ; 13 : 227-39.