

# L'hyperexpression d'oncogènes cellulaires est vraiment cancérigène in vivo

Malgré la masse de travaux consacrés aux oncogènes et à leur activation dans de nombreux cancers, la preuve définitive que l'activation de l'un d'entre eux dans l'ADN d'un organisme suffit à provoquer une tumeur maligne, n'avait pas été apportée jusqu'alors. Cette démonstration vient d'être faite grâce à l'utilisation des souris transgéniques. L'oncogène viral T de SV-40 avait été introduit dans les souris, sous le contrôle\* des séquences régulatrices du virus [1, 2]. Les animaux transgéniques ainsi obtenus développaient très fréquemment des tumeurs des plexus choroides quand la construction injectée contenait le enhancer viral et des neuropathies démyélinisantes quand ce enhancer était excisé [3]. Plaçant l'oncogène T sous le contrôle des séquences régulatrices du gène de l'insuline, Hanahan démontra ensuite que les souris transgéniques obtenues développaient des hyperplasies des îlots de Langerhans pancréatiques, puis des tumeurs malignes pancréatiques issues de ces mêmes îlots [4].

L'équipe de Phil Leder étudiait quant à elle l'effet de l'introduction dans la souris de l'oncogène cellulaire c-myc placé sous le contrôle\* du LTR (Long Terminal Repeat des rétrovirus, contenant les séquences régulatrices) du virus MMTV (virus de la tumeur mammaire de la souris, induit par les stéroïdes). Les animaux ayant intégré cette construction développaient des tumeurs mammaires en cas de grossesses répétées [5]. Tous ces exemples comportaient cependant l'introduction de matériel viral et n'étaient donc pas forcément représentatifs de la cancérogenèse non virale; ils démontraient néanmoins sans ambiguïté que l'hyperexpression d'un onco-

gène dans un tissu donné, fonction de la spécificité tissulaire d'expression des séquences régulatrices contrôlant l'oncogène, pouvait entraîner la cancérisation de ce tissu. Un même résultat vient d'être obtenu chez la souris grâce à l'introduction d'une construction ne comportant que des séquences cellulaires: l'oncogène c-myc placé à proximité d'un enhancer de gène d'immunoglobuline [6]. Cette construction mime en quelque sorte la situation de certains lymphomes de Burkitt dans lesquels une translocation chromosomique rapproche le gène myc de l'un des gènes des immunoglobulines [7]. Les animaux ayant intégré le gène myc contrôlé par le enhancer d'un gène d'immunoglobuline, développent différents types de tumeurs constitués de cellules lymphocytaires B à des stades variés de leur différenciation. En revanche, ni l'introduction d'un gène c-myc dont les régions régulatrices en amont ont été délétées, ni celle d'une construction comportant tout le gène myc sans enhancer à proximité, n'ont d'effet. La seule anomalie génétique commune aux souris transgéniques qui développent des tumeurs est la présence de l'oncogène cellulaire activé par le enhancer cellulaire. La cancérisation est donc bien secondaire à cette activation. Les tumeurs obtenues sont cependant « clonales » c'est-à-dire dérivées de la même cellule-cible initiale de l'événement transformant, alors que le gène c-myc est hyperexprimé dans tous les lymphocytes B. Un deuxième événement est donc nécessaire à la transformation maligne selon le schéma de la coopération des oncogènes développé dans notre revue par François Cuzin [8].

A.K.

**\* GLOSSAIRE \***

Placer un gène sous le contrôle des séquences régulatrices, consiste à créer, par les techniques de recombinants d'ADN, un fragment d'ADN hybride dans lequel les séquences régulatrices d'un gène A ont été remplacées par celles d'un gène B. Le gène A ainsi modifié va alors très souvent acquérir les spécificités d'expression et de régulation du gène B. Par exemple, les séquences régulatrices du gène de l'insuline vont activer le gène qu'elles contrôlent dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langherans et le enhancer des immunoglobulines va stimuler la transcription d'un gène proche dans les cellules lymphocytaires B. Dans le cas du LTR de MMTV contenant des séquences répondant aux stéroïdes et spécifiques de la différenciation mammaire, elles activent la transcription de l'oncogène placé sous leur contrôle dans la glande mammaire et au cours des stimulations hormonales liées aux grossesses.

1. Brinster RL, Chen HY, Messing A, et al. Transgenic mice harboring SV 40-T antigen genes develop characteristic brain tumors. *Cell* 1984; 37: 367-79.
2. Palmiter RD, Chen HY, Messing A, et al. SV 40 enhancer and large T antigen are instrumental in development of chloroid plexus tumors in transgenic mice. *Nature* 1985; 316: 457-60.
3. Messing A, Chen HY, Palmiter RD, et al. Peripheral neuropathies hepatocellular carcinomas and islet cell adenomas in transgenic mice. *Nature* 1985; 316: 461-3.
4. Hanahan D. Heritable formation of pancreatic cell tumors in transgenic mice expressing recombinant insulin/simian virus 40 oncogenes. *Nature* 1985; 315: 115-22.
5. Stewart TA, Pattengale PK, Leder P. Spontaneous mammary adenocarcinomas in transgenic mice that carry and express MMTV/myc fusion genes. *Cell* 1985; 38: 627-37.
6. Adams JM, Harris AW, Pinkert CA, et al. The c-myc oncogene driven by immunoglobulin enhancers induces lymphoid malignancy in transgenic mice. *Nature* 1985; 318: 533-8.
7. Kaplan JC, Szajnert MF. Chromosomes et cancer, le paradigme du lymphome de Burkitt. *médecine|sciences* 1985; 1: 17-23.
8. Cuzin F, Glaichenhaus N, Mougneau E. Analyse génétique des étapes précoces de la progression tumorale. *médecine|sciences* 1985; 1: 86-90.