

La translocation t(8; 14) des leucémies et lymphomes T : un équivalent du modèle du lymphome de Burkitt.

C. J. Larsen, D. Mathieu-Mahul, J. F. Caubet, A. Bernheim, M. Mauchauffé, O. Bernard, F. Sigaux, R. Berger

Un certain nombre de proliférations hématopoïétiques malignes (leucémies et lymphomes) sont caractérisées par des anomalies chromosomiques stéréotypées [1]. On pense que les gènes localisés au niveau des points de cassures chromosomiques pourraient jouer un rôle essentiel dans la pathogénèse de ces tumeurs. Dans les proliférations lymphoïdes de type T, on observe une fréquence anormalement élevée d'accidents chromosomiques non aléatoires (translocations, inversions) affectant la bande 14q11 où est situé le gène de la sous-unité α du récepteur T (gène TcR- α) [2,3]. Dans des cas de leucémies aiguës avec translocation t(11; 14) (p13; q11) [4], les points de cassure se situent entre la partie codante variable (V α) et la partie codante constante (C α) du gène TcR- α [5, 6]. De façon similaire, l'inversion inv(14q11-q32) observée dans certaines leucémies [7,8] entraîne une recombinaison entre une région variable V H du gène de l'immunoglobuline et une région J du gène TcR- α [9,10]. Notre groupe a récemment décrit l'existence d'une translocation t(8;14)(q24;q11) dans une lignée en culture (KE-37R) issue d'une leucémie aiguë lymphoblastique T

(LAL-T) [11]. L'étude de cette anomalie a confirmé que les points de cassure des chromosomes 8 et 14 étaient respectivement situés en 3' du 3^e exon de *c-myc* et dans le gène TcR- α [12].

Nous avons ensuite identifié un remaniement très similaire dans des cellules leucémiques circulantes de LAL-T (L1). Parallèlement, les groupes de J. Rowley et C. Croce viennent de décrire, dans des lignées lymphoblastiques, des translocations t(8;14)(q11,q11) accompagnées de remaniements de TcR- α et de *c-myc* [13,14]. Dans tous les cas, le point de cassure sur le chromosome 8 était localisé en 3' de *c-myc*. Il apparaît donc que ce type de translocation impliquant la région 3' de *c-myc* et le gène TcR- α est une caractéristique de certaines proliférations malignes de type T. Cette situation est analogue à celle des formes variantes du lymphome de Burkitt où des translocations t(2;8) et t(8;22) affectent également la région 3' de *c-myc*. Si l'on admet que la juxtaposition de portions d'un gène d'immunoglobuline à *c-myc* dérégule et active l'expression de ce dernier, la juxtaposition de segments de TcR- α à *c-myc* pourrait aboutir au même résultat.

La fréquence des points de cassure dans la région située en 3' de *c-myc* semble indiquer qu'il existe un élément de structure favorisant l'apparition de ces accidents. Il est également possible que d'autres membres de la famille *myc* soient impliqués dans les proliférations T. Ce pourrait être le cas de L-*myc* récemment identifié sur le chromosome 1(1p32), puisque nous avons identifié une translocation t(1; 14)(1p32;q11) avec remaniement de TcR- α dans une LAL [15].

Le rôle réel de ces accidents chromosomiques dans le phénomène de cancérisation demeure cependant inconnu. Dans le seul cas où l'analyse a porté sur des cellules de malade, nous avons constaté que la translocation t(8;14) n'était pas présente au stade initial de la leucémie mais apparaissait au cours d'une rechute. Il est donc clair que, dans ce cas au moins, l'accident chromosomique peut être un élément important de la progression tumorale mais non de sa genèse.

1. Berger R, et al. *Médecine/sciences* 1986; 2:246-52.
2. Croce CM, et al. *Science* 1985; 227:1044-7.
3. Caccia N, et al. *J Exp Med* 1985; 161: 1255-60.
4. Williams D, et al. *Cell* 1984; 36: 101-9.
5. Erikson J, et al. *Science* 1985; 225: 784-6.
6. Lewis W, et al. *Nature* 1985; 317: 544-6.
7. Zech L, et al. *Nature* 1984; 308: 858-60.
8. Hecht F, et al. *Science* 1984; 226: 1445-7.
9. Baer R, et al. *Cell* 1985; 43: 705-13.
10. Denny C, et al. *Nature* 1986; 320: 549-51.
11. Caubet JF, et al. *CR Acad Sci Paris* 1985; 300: 171-6.
12. Mathieu-Mahul D, et al. *EMBO J* 1985; 4: 3427-33.
13. Shima E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, sous presse.
14. Erikson J, et al. *Science* 1986; 232: 884-6.
15. Mathieu-Mahul D, et al. *CR Acad Sci Paris* 1986; 302: 525-8.

ADRESSE

C. J. Larsen, D. Mathieu-Mahul, J. F. Caubet, A. Bernheim, M. Mauchauffé, O. Bernard, F. Sigaux, R. Berger : Inserm U 301, Hôpital Saint-Louis, 2 place du Docteur-Fournier, 75475 Paris Cedex 10.

REMANIEMENTS DE C-MYC DANS LES PROLIFERATIONS MALIGNES T					
Ref	lignées cellulaires	cellules circulantes	accidents chromosomiques	remaniements géniques	
				myc	TcR- α
[12]	KE-37R		t(8; 14)(q24;q11)	+(en 3')	+
[13, 14]	SKW3(LLC-T) MOLT-16		t(8;14)(q24;q11)	+(en 3')	+
		MA; LAL-T (L1)	t(8;14;)(q24;q11)	+(en 3')	+
			t(8;14)(q24;q11)	+(en 3')	+
[15]		KE; LAL-T (L1)	t(1;14)(p32;q11)	L- <i>myc</i> ?	+