

Mécanisme d'activation de l'oncogène met

Bien qu'il soit certain que différents constituants de notre environnement contribuent à l'induction d'un certain nombre de cancers chez l'homme, relativement peu de choses sont connues en ce qui concerne le mécanisme d'activation des oncogènes à l'origine de cancers.

La méthode la plus utilisée jusqu'ici pour mettre en évidence l'existence de gènes transformants est celle de la transfection de cellules NIH 3T3. Réalisée avec de l'ADN de différentes origines (lignées cellulaires transformées chimiquement ou établies à partir de tumeurs humaines, biopsies, etc.) elle a permis d'identifier, dans la grande majorité des cas, des oncogènes de la famille *ras*, dont l'activation a été attribuée à des mutations ponctuelles. C'est ce même mécanisme qui rend compte de l'activation du gène *neu* (concernant l'activation par mutation ponctuelle, voir [1]).

Parmi les oncogènes transformants autres que *ras* mis en évidence lors des essais de transfection, on trouve l'oncogène *met*. En 1984, en effet, une équipe de chercheurs [2] identifiait cet oncogène dans de l'ADN extrait d'une lignée cellulaire d'ostéosarcome humain transformée in vitro par la N-méthyl-N'-nitro nitrosoguanidine (MNNG) et ne lui trouvait aucune homologie avec un des gènes de la famille *ras*. Il a été localisé sur le chromosome 7 à proximité du locus de la fibrose kystique du pancréas et l'analyse partielle de sa séquence nucléotidique a montré des analogies avec les gènes de la famille des tyrosine-kinases, en particulier celui du récepteur de l'insuline humaine et celui de *v-abl* murin.

Il convient d'attirer l'attention sur le mécanisme d'activation de cet oncogène tel qu'il vient d'être décrit [3]. Il ne s'agit pas ici

d'une mutation ponctuelle, mais d'une fusion génétique entre deux locus, l'un portant le gène *met*, l'autre ayant reçu le nom de *tpr* (*translocated promoter region*) et localisé sur le chromosome 1. L'oncogène activé *met* exprime donc un transcrite hybride. Alors que le locus *tpr* est exprimé dans toutes les cellules qui ont été testées, le proto oncogène* *met* ne s'exprime spécifiquement que dans certaines cellules, comme les fibroblastes et les cellules épithéliales par exemple. Quant à l'oncogène *met* activé**, le nouveau transcrite qu'il exprime est de 5,0 kb avec une extrémité 5' qui dérive de *tpr* et une extrémité 3' de *met*.

L'activation de *met* par fusion de deux séquences appartenant à deux chromosomes différents fait penser au mécanisme qui a été proposé pour l'activation de plusieurs oncogènes de la famille des tyrosine-kinases. C'est le cas par exemple des réarrangements de l'oncogène cellulaire *abl* dans le chromosome Philadelphie des leucémies myéloïdes chroniques, qui exprime un transcrite hybride contenant en 5' une séquence *bcr* venant du chromosome 22, fusionnée avec *abl* localisé sur le chromosome 9 (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 390).

Enfin, l'activation de l'oncogène *met* n'ayant jusqu'ici été observée que sur une lignée cellulaire modifiée par le MNNG, on peut penser que les événements induits par ce cancérigène dans la cellule pourraient être à l'origine du réarrangement observé. En particulier, il est intéressant de noter que le MNNG occasionne de nombreux échanges de chromatides-sœurs lorsqu'il est ajouté à des cellules en culture [4].

Cette activation d'oncogène, via

* Proto oncogène : oncogène cellulaire non remanié.

** Oncogène activé : *ia*, réarrangé avec la séquence *tpr*.

un réarrangement chromosomique après traitement de cellules humaines en culture par un cancérigène chimique, retient d'autant plus l'attention qu'il a été montré précédemment [5] que le chromosome 7 (sur lequel le proto-oncogène *met* est localisé) est souvent impliqué dans les anomalies chromosomiques des leucémies aiguës non lymphoblastiques qui surviennent après exposition à certains agents cancérigènes soit dans un contexte professionnel, soit au cours d'un traitement.

M.-H.L.L.

1. Loucheux-Lefebvre MH. L'activation des oncogènes par mutation ponctuelle. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 35-9.
2. Cooper CS, Park M, Blair DG *et al.* Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically-transforming human cell line. *Nature* 1984 ; 311 : 29-33.
3. Park M, Dean M, Cooper CS *et al.* Mechanism of *met* oncogene activation. *Cell* 1986 ; 45 : 895-904.
4. Perry P, Evans HJ. Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature* 1975 ; 258 : 121-5.
5. Groupe Français de Cytogénétique hématologique. Chromosome analysis of 63 cases of secondary non lymphoid blood disorders : a comparative study. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1984 ; 12 : 95-104.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Un analogue de la somatostatine, le SMS 201-995 (Sandoz), utilisé jusqu'à présent seulement en injections, s'est montré capable de supprimer de façon durable la sécrétion d'hormone de croissance chez cinq malades atteints d'acromégalie dont quatre avaient résisté à l'irradiation hypophysaire. On semble disposer désormais d'un traitement actif par voie orale.

[Williams G *et al.* *Lancet* 1986 ; ii : 774-7.]