

Fusion entre une protéine HOX et une nucléoporine dans des leucémies myéloïdes

Les bases moléculaires de la translocation chromosomique t(7;11), observée dans des leucémies myéloïdes humaines, ont récemment été décrites par deux équipes américaines dans une série d'articles de *Nature Genetics*. Deux approches différentes ont été utilisées : un criblage de gènes candidats identifiés par mutagenèse insertionnelle [1, 2], et un clonage positionnel à l'aide de chromosomes artificiels de levures (YAC) [3].

La stratégie de mutagenèse insertionnelle par infection rétrovirale chez la souris permet l'identification de nouveaux oncogènes. En s'intégrant « au hasard » dans le génome, les séquences provirales peuvent en effet activer un proto-oncogène ou inactiver un gène suppresseur de tumeur, et apporter ainsi à une cellule un avantage prolifératif. Les séquences provirales servent alors de marqueur pour rechercher dans l'ADN tumoral l'oncogène impliqué. Cette dernière étape est parfois difficile, car le provirus peut ne pas être intégré à proximité immédiate de l'oncogène activé. L'utilisation astucieuse d'une endonucléase coupant à la fois dans la séquence provirale et dans les îlots CpG (séquences riches en bases nucléotidiques C et G généralement situées en 5' des gènes eucaryotes [4]), a facilité l'identification de gènes activés dans des leucémies aiguës myéloïdes chez la souris BXH-2 [1]. Trois gènes ont ainsi été mis en évidence, chacun codant pour un facteur de transcription à homéodomaine : *Hoxa7* et *Hoxa9* sont des homéogènes de classe I* ; *Meis1*, auparavant inconnu, est proche du gène humain *PBX1*, lui-même impliqué dans la translocati-

on t(1;19) au cours de leucémies aiguës lymphoïdes.

Une fois ces gènes mis en évidence chez la souris, leur implication dans la leucémogénèse humaine a été recherchée [2]. Le complexe *HOXA* humain étant localisé sur la bande chromosomique 7p15, la translocation t(7;11)(p15;p15) a été étudiée. Ce remaniement, observé de façon rare mais récurrente dans des leucémies myéloïdes aiguës et dans des leucémies myéloïdes chroniques, a été également caractérisé par une équipe indépendante à l'aide d'une stratégie de clonage positionnel [3]. L'analyse de plusieurs leucémies avec t(7;11) a révélé que le gène en cause en 7p15 était *HOXA9*, fusionné avec le gène *NUP98* (codant pour une des protéines du pore nucléaire, la nucléoporine de 98 kDa), identifié sur le chromosome partenaire en 11p15. Un transcrite de fusion a été détecté, permettant de prédire une protéine chimère NUP98-HOXA9. Le domaine N-terminal de la nucléoporine, impliqué dans les interactions protéine-protéine au pore nucléaire, et le domaine C-terminal de l'homéoprotéine, contenant l'homéodomaine impliqué dans la fixation à l'ADN, sont conservés dans la protéine chimère (figure 1).

L'identification des partenaires moléculaires impliqués dans un tel remaniement chromosomique est une étape indispensable mais non suffisante à la compréhension du mode d'action oncogénique d'une protéine de fusion. Certains gènes *HOX*, outre leur rôle dans l'embryogénèse [5], participent probablement à la régulation de la différenciation et de la prolifération de tissus hématopoïétiques [6]. L'impli-

cation de quelques-uns d'entre eux dans la leucémogénèse n'est donc guère surprenante. Ainsi *HOX11* (qui n'est toutefois pas localisé dans un des 4 complexes des homéogènes de classe I), indispensable à la formation de la rate (*m/s* n° 6/7, vol. 10, p. 741) [7], est également un oncogène surexprimé dans des leucémies aiguës T avec t(10;14) [8]. Dans les leucémies avec t(7;11), plusieurs hypothèses peuvent être évoquées concernant le mode d'action oncogénique de la protéine chimère. Il pourrait s'agir d'une simple augmentation de l'expression de la protéine *HOXA9* modifiée mais de fonction inchangée, liée aux séquences de régulation de *NUP98*, ce qui apparaîtrait cohérent avec le modèle murin de leucémie viro-induite avec surexpression de *Hoxa9* [1]. La protéine chimère NUP98-HOXA9 pourrait aussi agir en interférant de façon dominante, positivement ou négativement, avec la fixation à l'ADN de la protéine *HOXA9* normale, selon un modèle courant en oncogénèse. Un rôle spécifique du gène *NUP98* doit également être envisagé, d'autant qu'un autre gène codant pour une nucléoporine proche, *NUP214* (auparavant appelé *CAN*), avait déjà été impliqué dans des gènes de fusion au cours de leucémies [9]. Les nucléoporines, constituants des pores nucléaires, règlent le trafic nucléo-cytoplasmique de protéines et d'ARN. La

* Les homéogènes de classe I sont alignés dans des complexes colinéaires situés, chez l'homme, sur les chromosomes 2, 7, 12 et 17. D'autres homéogènes, plus divergents, sont dispersés dans le génome.

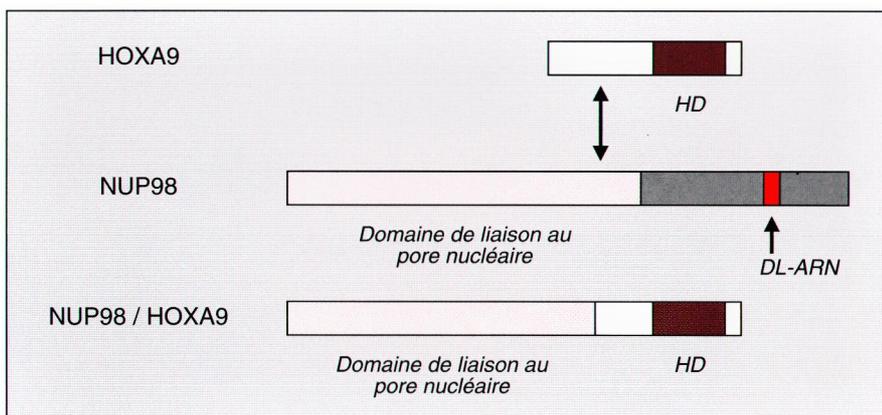


Figure 1. **Représentation schématique de la protéine de fusion NUP98-HOXA9.** La protéine chimère présumptive est constituée du domaine de liaison au nucléopore (docking domain) de la nucléoporine NUP98 et de l'homéodomaine de HOXA9. HD: homéodomaine HOX de fixation à l'ADN; DL-ARN: domaine de liaison à l'ARN.

présence dans la protéine chimère de la partie N-terminale de NUP98 (domaine de liaison au nucléopore ou *docking domain*), contenant les motifs répétés responsables des interactions protéine-protéine au pore nucléaire [10], pourrait rendre compte d'une localisation aberrante d'une protéine à homéodomaine (la protéine de fusion), mais surtout d'interférences avec la fonction normale de NUP98 susceptibles d'aboutir à des anomalies de répartition intracellulaire de certaines protéines. Par ailleurs, la coupure du complexe HOXA par la translocation en 7p15 a pour conséquence de priver les gènes HOXA10, A11, et A13 de séquences de régulation de la région, en particulier d'un élément de réponse à l'acide rétinolique, ce qui pourrait jouer un rôle dans ces

leucémies [3]. En fait, le mode d'action de NUP98-HOXA9 est probablement complexe, comme cela semble être la règle pour les translocations chromosomiques génératrices d'une protéine chimère. Enfin, il serait tentant d'étudier les gènes de la famille PBX1 dans ces leucémies, notamment de rechercher des anomalies d'un équivalent humain de Meis1, et d'analyser les interactions des produits de ces gènes avec la protéine de fusion NUP98-HOXA9. Les protéines de la famille PBX1 peuvent en effet moduler la fixation à l'ADN de certaines protéines HOX, probablement par la formation d'un facteur de transcription hétérodimérique [11]. De plus, dans les leucémies murines induites par des virus, l'activation provirale de Hoxa9 (ou de

Hoxa7) est fortement corrélée à celle de Meis1, ce qui suggère leur coopération dans l'oncogénèse [1].

J.S.

1. Nakamura T, Largaespada DA, Shaughnessy JD, Jenkins NA, Copeland NG. Cooperative activation of Hoxa and Pbx1-related genes in murine myeloid leukemias. *Nature Genet* 1996; 12: 149-53.
2. Nakamura T, Largaespada DA, Maxwell PL, et al. Fusion of the nucleoporin gene NUP98 to HOXA9 by the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukemia. *Nature Genet* 1996; 12: 154-8.
3. Borrow J, Sherman AM, Stanton VP, et al. The t(7;11)(p15;p15) translocation in acute myeloid leukemia fuses the genes for nucleoporin NUP98 and class I homeoprotein HOXA9. *Nature Genet* 1996; 12: 159-67.
4. Jordan B. Ilots HTF: le gène annoncé. *médecine/sciences* 1991; 7: 153-60.
5. Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes Hox. *médecine/sciences* 1994; 10: 145-8.
6. Lawrence HJ, Largman C. Homeobox genes in normal hematopoiesis and leukemia. *Blood* 1992; 80: 2445-53.
7. Roberts CWM, Shutter JR, Korsmeyer. Hox11 controls the genesis of the spleen. *Nature* 1994; 368: 747-9.
8. Hatano M, Roberts CWM, Minden M, Crist WM, Korsmeyer SJ. Deregulation of a homeobox gene, HOX11, by the t(10;14) in T-cell leukemia. *Science* 1991; 253: 79-81.
9. Kraemer D, Wozniak RW, Blobel G, Radu A. The human CAN protein, a putative oncogene product associated with myeloid leukemogenesis, is a nuclear pore complex protein that faces the cytoplasm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1519-23.
10. Radu A, Moore MS, Blobel G. The peptide repeat domain of nucleoporin Nup98 functions as a docking site in transport across the nuclear pore complex. *Cell* 1995; 81: 215-22.
11. Lu Q, Kaps K. Structural determinants within Pbx1 that mediate cooperative DNA binding with pentapeptide-containing Hox proteins: proposal for a model of a Pbx1-Hox-DNA complex. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1632-40.

GÉNÉTIQUE DE LA FERTILITÉ MASCULINE

Collioure, France - 4-6 septembre 1997

JEUDI 4 SEPTEMBRE

Contrôle génétique de la spermatogénèse

C. Sultan (France), N. Hecht (USA), D. Page (USA), A. Spira (France), C. Gagnon (Canada), P.N. Schlegel (USA), A. Chandley (UK), H. Tournaye (Belgique)

VENDREDI 5 SEPTEMBRE

Génétique du spermatozoïde

S. Ward (USA), R.H. Martin (Canada), J.D. Schulman (USA), D. Sakkas (Suisse)

Session de posters

Table ronde d'éthique

M. Donough (USA), M. Serres (France), F. Collins (USA), A. Kahn (France)

SAMEDI 6 SEPTEMBRE

Rôle du spermatozoïde dans l'embryogénèse

L. Janny (France), G. Schatten (USA), N. De Groot (Pays-Bas), J. Cummins (Australie)

Secrétariat du congrès

Hélène Moutaffian, CHU la Grave, Laboratoire de FIV, 31052 Toulouse Cedex, France
Tél. : (33) 61.77.78.58 - Fax : (33) 61.59.24.83