

LA SAGA DES ONCOGÈNES

La compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérisation constitue à l'évidence l'une des principales percées de ces dernières années dans le domaine des sciences de la vie. Commencée en 1976 avec la découverte par Dominique Stéhelin du premier gène transformant* viral et de son homologue* cellulaire (1) cette aventure scientifique n'a été rendue possible que par le développement du génie génétique, comme cela est le cas pour la plus grande partie des découvertes récentes en biologie.

Les oncogènes cellulaires (*c-onc*) sont des gènes cellulaires, en nombre limité (il n'en existe probablement pas plus de 50 dont 25 sont à l'heure actuelle connus) qui interviennent dans le contrôle normal de la prolifération et de la croissance, voire de la différenciation, et dont des modifications qualitatives ou des anomalies de l'expression entraînent l'acquisition du pouvoir transformant. Au cours de l'évolution, des rétrovirus* ont recombiné* leur génome avec celui d'une cellule infectée, intégrant un oncogène cellulaire dans leur patrimoine héréditaire. Ce gène, devenu dès lors un oncogène viral (*v-onc*), a subi des modifications de structure (mutations ponctuelles*) et s'est trouvé placé sous le contrôle des séquences stimulatrices* du virus : ces deux phénomènes, augmentation de l'expression et modifications qualitatives, expliquent que le *v-onc* soit devenu transformant pour la cellule ayant intégré un génome viral (2, 3, 4). La situation est différente pour les gènes transformants des virus cancérogènes à ADN (virus du polyome, papovavirus, adénovirus) et du rétrovirus de la leucémie humaine de type T (HTLV-1) dont on ne connaît pas d'équivalent cellulaire.

Les protéines codées par les oncogènes peuvent être divisées schématiquement entre celles qui se fixent dans le noyau, interagissant probablement avec l'ADN et modifiant l'activité des gènes, et celles qui ont une localisation membranaire, certaines ayant une activité de protéine kinase* (4,5), d'autres jouant peut-être un rôle dans la transduction du signal des facteurs de croissance de l'extérieur à l'intérieur de la cellule. Lorsqu'ils sont modifiés en « gènes transformants », les oncogènes du premier groupe semblent « immortaliser la cellule », sans la rendre invasive, alors que ceux du deuxième groupe, en coopération avec les précédents, la transforment vraiment en cellule maligne. La cancérisation comporterait donc plusieurs étapes, chacune d'entre elles pouvant mettre en jeu un oncogène différent agissant à un niveau bien déterminé.

Axel Kahn

Directeur de l'Unité de génétique et de pathologie moléculaires Inserm U.129. CHU Cochin Port Royal. 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

RÉFÉRENCES

1. Stéhelin D., Varmus H. E., Bishop J. M., Vogt P. K. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma virus is present in normal avian DNA. *Nature* 1976; 260 : 170-3.
2. Marshall C. J., Rigby P. W. J. Viral cellular genes involved in oncogenesis. *Cancer Surveys* 1984; 3 : 183-214.
3. Weinberg R. A. A molecular basis of cancer. *Sci Am* 1983; 249 : 126-42.
4. Weiss R. A., Marshall C. J. DNA in Medicine: Oncogenes. *Lancet* 1984; 2 : 1138-42.
5. Erickson R. L., Collett M. S., Erickson E., Purchio A. F. Evidence that the avian sarcoma virus transforming gene product is a cyclic AMP-independent protein kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1979; 76 : 6260-4.
6. Heldin C. H., Westermark B. Growth factors: Mechanism of action and relation to oncogenes. *Cell* 1984; 37 : 9-20.
7. Wyke J. A., Weiss R. A. The contribution of tumour viruses to human and experimental oncology. *Cancer Surveys* 1984; 3 : 1-24.
8. Yunis J. J. The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 1983; 221 : 227-36.

Les facteurs de croissance (6) sont des substances humorales qui se fixent à des récepteurs membranaires et stimulent ainsi la prolifération cellulaire. C'est ainsi qu'une brèche vasculaire entraîne la formation d'un caillot plaquettaire d'où est libéré le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) qui stimule la prolifération fibroblastique permettant la guérison de la plaie. Ce facteur agit en se fixant à un récepteur membranaire qui a une activité de protéine kinase spécifique des résidus tyrosines. L'une des conséquences de cette fixation est l'activation de plusieurs oncogènes cellulaires, particulièrement *c-Fos* et *c-myc*. Or on a pu démontrer que certains oncogènes viraux étaient les homologues des gènes codant pour le facteur PDGF, d'autres pour un récepteur membranaire très proche de celui de PDGF. Il a même été suggéré que les protéines transformantes de certains de ces gènes pouvaient intervenir au niveau de la synthèse des « seconds messagers », médiateurs intracellulaires de l'action d'hormones ou facteurs de croissance.

L'une des anomalies de base de la cellule maligne pourrait ainsi résider en son fonctionnement « autocrine* », la régulation normale de la croissance et de la prolifération cellulaire étant principalement endocrine, ou paracrine.

Chez l'homme, la cancérogenèse virale directe semble exceptionnelle, limitée aujourd'hui à l'infection par le virus HTLV-1 qui est responsable d'une forme de leucémie à T lymphocytes, fréquente au Japon (7). Les autres agents viraux associés à l'émergence de cancers (virus de l'hépatite B, du papillome et virus d'Epstein-Barr notamment) ne semblent pas posséder de gènes directement transformants, leur action étant probablement due à l'interaction avec le génome de l'hôte et d'autres agents étiologiques associés.

Comme cela sera détaillé dans un autre article de ce numéro, le lymphome de Burkitt est associé généralement à un remaniement chromosomique qui amène un oncogène

cellulaire (*c-myc*) à proximité des gènes des immunoglobulines qui sont activement transcrits dans les lymphocytes B. Cela entraîne une modification du contrôle normal de l'expression de l'oncogène qui pourrait être l'une des causes de la transformation. Un tel phénomène d'activation d'un *c-onc* par remaniement chromosomique pourrait être extrêmement fréquent dans les cancers humains, notamment les leucémies (8).

Dans d'assez nombreux cas de cancers, des oncogènes cellulaires apparaissent « amplifiés », autrement dit le génome en contient un grand nombre de copies et, par voie de conséquence, leur produit est augmenté. Parfois, ce phénomène d'amplification est postérieur à la cancérisation mais correspond à l'apparition de populations cellulaires de malignité accrue, par exemple à l'origine de dissémination métastatique.

Dans près de 15 % des cancers humains, il est possible de détecter des mutations ponctuelles modifiant un aminoacide en position 12 ou 61 des oncogènes de la famille ras (2, 3, 4). Le produit des gènes ras est une protéine membranaire d'un poids moléculaire de 21 000 (p21) qui a une activité de protéine kinase dépendant du GTP*, et de GTP-Ase, c'est-à-dire d'enzyme hydrolysant le GTP. Cette dernière caractéristique rapproche la protéine p21 des protéines transmembranaires de transduction du signal hormonal. La mutation associée à l'acquisition du pouvoir transformant s'accompagne d'une forte diminution de l'activité GTP-Ase, la cancérisation semblant être ici liée, non à un changement quantitatif de l'expression de l'oncogène, mais à une altération des propriétés biologiques de son produit.

En conclusion, deux grandes notions se dégagent de la masse de travaux récents sur les oncogènes. La première est que le cancer est une « maladie génétique acquise » de la cellule somatique due à la modification qualitative et (ou) quantitative d'un gène *c-onc* (ou peut être à l'introduction d'un gène *v-onc* via

une infection virale). La seconde notion est que le mécanisme par lequel cette altération d'un gène conduit à la prolifération maligne est une modification des systèmes physiologiques du contrôle de la croissance et de la division cellulaires, de nombreux oncogènes codant pour des protéines normalement impliquées dans ce contrôle. C'est d'ailleurs probablement dans une meilleure connaissance des différents niveaux de la régulation du cycle cellulaire que résident les principaux progrès à attendre de la recherche sur les mécanismes moléculaires de la cancérisation. ♦

* GLOSSAIRE *

Gène transformant : gène responsable de la transformation maligne de la cellule infectée.

Homologue : qui a de nombreuses homologies.

Rétrovirus : virus à ARN dont le génome, recopié en ADN « proviral » s'intègre dans le génome de la cellule hôte.

Recombinaison génétique : échange de matériel génétique entre deux fragments d'ADN, ici l'ADN proviral et celui de la cellule infectée.

Mutation ponctuelle : modification d'une base au niveau d'un gène.

Séquences stimulatrices, en anglais « enhancers » : séquences d'ADN qui stimulent la transcription de gènes situés à proximité.

Protéine kinase : enzyme catalysant le transfert d'un phosphate sur une protéine cible dont la fonction est ainsi modifiée.

Fonctionnement endocrine ou paracrine : il correspond à la sécrétion dans le milieu intérieur d'une substance dont les cibles sont distinctes de la cellule productrice, par opposition à « autocrine » où la cellule productrice est également la cible de la substance produite.

GTP : guanosine triphosphate, molécule riche en énergie impliquée dans plusieurs phénomènes de régulation.