

Le gène GOK, identifié en 11p15.5, semble impliqué dans le développement des rhabdomyosarcomes et le syndrome de Beckwith-Wiedemann

La région télomérique du bras court du chromosome 11 et, en particulier, celle située en 11p15.5 est soumise à une fréquente perte d'hétérozygotie traduisant son implication dans l'apparition, la progression et la dissémination métastatique de tumeurs humaines. La bande 11p15.5 qui renferme des gènes associés, par exemple, au syndrome de Beckwith-Wiedemann ou à la tumeur de Wilms, est impliquée dans de nombreuses néoplasies (rhabdomyosarcomes, carcinomes de la corticosurrénale, hépatoblastomes, carcinomes vésicaux et cancers du sein) [1]. En outre, des délétions dans les séquences du chromosome 11p13-11p15.5 sont associées à des cancers ovariens invasifs, souvent associés dans

les cas familiaux à d'autres tumeurs comme les rhabdomyosarcomes. Cette région correspond à la localisation du gène de la cathepsine D, marqueur de métastases dans les carcinomes mammaires. Cette bande riche en gènes responsables de nombreuses tumeurs, contient au moins quatre gènes exprimés de façon mono-allélique: *IGF2* (insulin-like growth factor-2), *H19*, *ASCL2* (l'analogue humain du gène de drosophile *Achaete Scute*) et *P57^{KIP2}*, un gène suppresseur de tumeur potentiel (figure 1). *GOK* est un gène également identifié en 11p15.5 [2] qui présente un degré élevé de conservation au cours de l'évolution (90 % d'analogie de séquence avec le gène de souris). Son expression a été mise en évi-

dence dans une variété de tissus humains par *Northern blot* (cœur, cerveau, foie, rein, pancréas). Toutefois l'expression la plus importante a été trouvée dans le poumon et le muscle squelettique. Étant donné sa localisation musculaire, l'expression de *GOK* a fait l'objet d'études dans les rhabdomyosarcomes, les tumeurs rhabdoïdes et, comparativement, dans les lignées cancéreuses du sein. Dans ces tumeurs, la suppression de la cancérogenèse induite par un chromosome humain normal a déjà été démontrée [3]. Tandis que l'ARN messager de *GOK* est exprimé dans des lignées cancéreuses mammaires, cette expression est abolie dans les rhabdomyosarcomes et les tumeurs rhabdoïdes. Ces résultats suggèrent

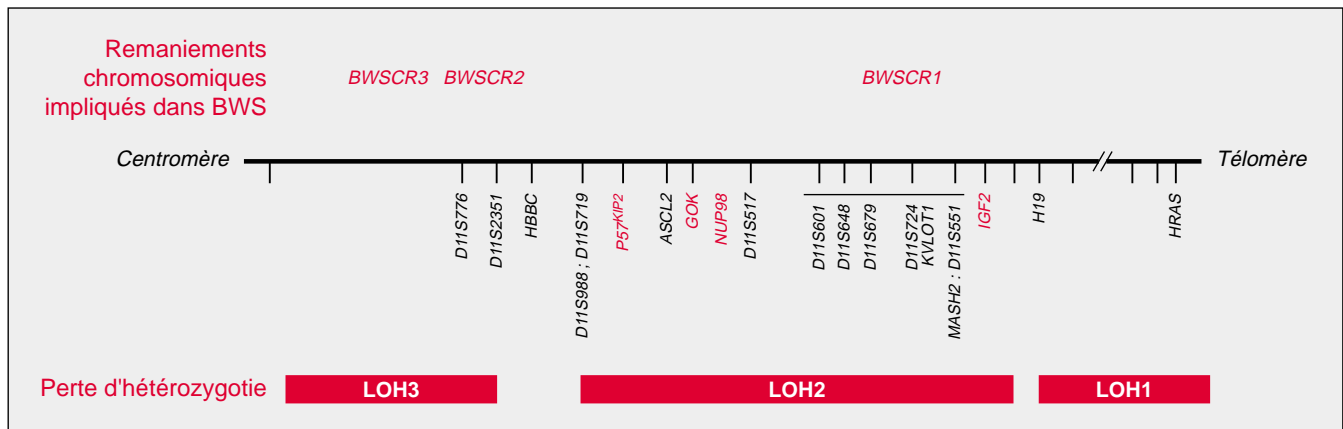


Figure 1. Représentation schématique de la région chromosomique 11p15, centrée sur le gène GOK avec l'indication de différents gènes impliqués dans la survenue de cancers et dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS). Les pertes d'hétérozygotie (LOH pour loss of heterozygosity) du chromosome 11p15 ont été associées à des affections néoplasiques. Les zones critiques du syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWSCR) sont situées dans la même région. Le BSW est associé à une prédisposition accrue à de nombreux cancers de l'enfant: carcinome surrénalien, néphroblastome, hépatoblastome, rhabdomyosarcome. Les gènes pouvant être impliqués dans le BSW ou la tumorigénèse appartenant à ces régions sont indiqués en rouge.

S
E
T
E
N
O
M

qu'une répression du gène pourrait se produire au cours du développement tumoral. En accord avec cette hypothèse, la transfection d'ADNc de *GOK* dans la lignée G401 dérivée d'une tumeur rhabdoïde et la lignée RD dérivée d'un rhabdomyosarcome qui n'expriment pas de quantités détectables d'ARN messager de *GOK*, induit la mort cellulaire. L'expression de *GOK* n'étant pas compatible avec la survie et la croissance de ces cellules tumorales, on peut penser que *GOK* peut agir comme un gène récessif suppresseur de tumeur dans les rhabdomyosarcomes et les tumeurs rhabdoïdes [4]. Le mécanisme qui conduit à l'extinction de l'ARN messager de *GOK* n'est pas encore expliqué. Il n'est vraisemblablement pas dû à un réarrangement génique puisque aucune bande anormale ne peut être détectée par *Southern blot*, ou bien à un phénomène d'empreinte parentale puisque une double expression allélique a été détectée dans les différentes lignées cellulaires étudiées. La possibilité que *GOK* exerce les fonctions d'un gène suppresseur de tumeur repose sur l'observation que d'autres gènes suppresseurs de tumeurs tels que *P53* et *RB-1* induisent un arrêt de croissance lorsqu'ils sont transfectés dans des cellules n'exprimant pas ces gènes endogènes [5]. Mais des expériences complémentaires paraissent

nécessaires pour affirmer le caractère suppresseur de tumeur (l'étude des mutations, montrant bien que celles-ci correspondent à une perte de fonction, l'étude de la perte d'hétérozygotie ou bien l'invalidation *in vivo* de ce gène chez la souris). Par ailleurs, la séquence primaire de *GOK* permet de formuler une hypothèse concernant sa fonction : en effet, elle correspond à une protéine membranaire typique dont l'extrémité amino-terminale est extracellulaire et l'extrémité carboxy-terminale intracytoplasmique. La protéine *GOK* pourrait donc être un récepteur connecté à une voie aboutissant à un arrêt de croissance cellulaire, ce qui correspond bien à la dégénérescence des clones cellulaires transfectés par l'ADNc de *GOK*. Réciproquement, la forte expression de *GOK* dans les cellules musculaires peut refléter un rôle de *GOK* dans la différenciation cellulaire.

Il a été montré que des mutations des gènes *IGF2* et *P57^{KIP2}* situés dans la même région 11p15 étaient un facteur déterminant dans l'apparition du syndrome de Beckwith-Wiedemann qui s'accompagne, notamment, d'une hypertrophie musculaire, de tumeurs musculaires et de rhabdomyosarcomes [6]. La localisation du gène *GOK* en 11p15.5 et son extinction dans les tumeurs rencontrées dans ce syndrome pédiatrique,

laissent supposer un rôle de ce gène dans la maladie.

Cette région chromosomique 11p15 paraît donc être essentielle dans le processus de carcinogenèse. La détermination du processus cellulaire dans lequel est impliqué le gène *GOK* pourrait faire envisager de nouveaux mécanismes pathogéniques en relation avec le processus tumoral.

J.F.R.

1. Koufos A, Grundy P, Morgan K, Aleck KA, Hadro T, Lampkin BC, Kalbakji A, Cavenee WK. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 711-9.
2. Parker NJ, Begley CG, Smith PJ, Fox RM. Molecular cloning of a novel human gene (D11S4896E) at chromosomal region 11p15.5. *Genomics* 1996; 37: 253-6.
3. Phillips KK, Welch DR, Miele ME, Lee JH, Wei LL, Weissman BE. Suppression of MDA-MB-435 breast carcinoma cell metastasis following the introduction of human chromosome 11. *Cancer Res* 1996; 56: 1222-7.
4. Sabbioni S, Barbanti-Brodano G, Croce CM, Negrini M. GOK: a gene at 11p15 involved in rhabdomyosarcoma and rhabdoid tumor development. *Cancer Res* 1997; 57: 4493-7.
5. Baker SJ, Makowitz S, Fearon ER, Willson JKV, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 1990; 249: 912-5.
6. Eggenschwiler J, Ludwig T, Fischer P, Leighton PA, Tilghman SM, Efstratiadis A. Mouse mutant embryos overexpressing IGF-II exhibit phenotypic features of the Beckwith-Wiedemann and Simpson-Golabi-Behmel syndromes. *Genes Dev* 1997; 11: 3128-42.