

61**ANOMALIES DES FRAGMENTS DE RESTRICTION DES GENES DES INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS DANS LES TISSUS TUMORAUX**

Schneid H., Seurin D., Nogueiez P., Le Bouc Y.
INSERM U 142, Hôpital Trousseau, 26 Ave. Netter, 75012 Paris, France.

Les Insulin-like Growth Factors (IGF I et IGF II) sont des facteurs de croissance. IGF I médie les effets de l'hormone de croissance hypophysaire lors de la croissance post-natale. IGF II interviendrait dans la croissance foetale. Ces facteurs ont des effets mitogéniques sur de nombreux types cellulaires. Il existe une grande homologie structurale entre différentes espèces (rat, souris, bovin, porc et homme...). Chez l'homme, les gènes d'IGF I et d'IGF II sont uniques par génome haploïde situés respectivement sur le chromosome 12 et le chromosome 11.

L'ADN génomique humain est étudié selon la méthode de Southern-blot. Les longueurs des fragments de restriction des gènes d'IGF I et d'IGF II ont été déterminées dans une population témoin, à partir de leucocytes. Parmi les profils obtenus pour le gène d'IGF I (22 enzymes testées), 3 mettent en évidence des polymorphismes de restriction (RFLP) (Eco RV, Hind III et Pvu II). Pour le gène d'IGF II (15 enzymes testées), les enzymes Ava II, Apa I, Sac I mettent en évidence 3 RFLPs.

Certaines tumeurs sont connues comme hyperproductives d'ARNm d'IGF I ou d'IGF II. Nous avons comparé les profils de restriction de génome de tissu sain et de tissu tumoral. Nous avons mis en évidence une modification structurale dans le génome des tissus pathologiques (tumeur de Wilms, phéochromocytome, adénome de Conn, thymome, fibrome...). Dans le tissu sain, le profil de restriction du gène d'IGF II avec l'enzyme Ava II est de 1,6 kb; 1,1 ou 0,9 kb (RFLP) et 0,4 kb. Un fragment supplémentaire de 0,5 kb apparaît uniquement dans ces tumeurs. Le gène d'IGF I présente également des variations structurales avec apparition de 2 fragments supplémentaires de 1 et 0,8 kb en plus des fragments normaux de 2, 1,7, 1,4 et 1,3 kb (néphroblastome, fibrome). Le rôle de ces modifications génomiques dans la pathologie cancéreuse reste à déterminer. De plus, ces modifications peuvent servir de marqueurs tumoraux dont l'intérêt diagnostic et pronostic restent à évaluer.

62**EXPRESSION DU GENE D'IGF II DANS DIFFERENTS TISSUS TUMORAUX**

Nogueiez P., Schneid H., Le Bouc Y.
INSERM U 142, Hôpital Trousseau, 75012 Paris, France.

IGF II est un facteur de croissance apparenté à l'insuline, qui joue probablement un rôle important pendant la croissance foetale.

Le gène humain d'IGF II est unique par génome haploïde (chromosome 11). Il est morcelé en 8 exons dont seulement 3 sont codants pour IGF II. Les 5 autres sont des exons 5' non traduits et sont utilisés de façon variable selon le stade du développement ou le tissu. Le foie adulte exprime un seul ARN messager de 5,3 kb sous le contrôle du promoteur P1. L'analyse des tissus foetaux et adultes extra-hépatiques humains montre l'expression de 3 ARN messagers de taille : 6 kb, 4,8 kb et 2,2 kb sous la régulation de 2 promoteurs : P2 (pour 6 kb et 2,2 kb), P3 (pour 4,8 kb)

Diverses tumeurs humaines ont été étudiées : 1 phéochromocytome, 1 cancer rénal, 1 adénome de Conn, 2 tumeurs hypoglycémiantes (1 fibrome et 1 lymphosarcome) et 1 thymome, ainsi que 2 lignées cellulaires dérivées d'un cancer du foie (HEPG2) et d'un adénome carcinomammaire.

L'analyse par Northern blot des ARN totaux de ces différents tissus tumoraux montre que plusieurs d'entre eux, ainsi que la lignée cellulaire HEPG2, expriment de façon anormalement élevée le gène d'IGF II. On observe en outre, une surexpression de type foetal du gène d'IGF II. En effet, seules les bandes 6 kb, 4,8 kb et 2,2 kb sont présentes comme dans le placenta et dans les tissus foetaux.

Ainsi dans ces cellules tumorales, les promoteurs P2 et P3 sont fortement activés, et il semble que ce soit le promoteur P2 qui soit préférentiellement utilisé (ARN 6 kb le plus abondant).

Conclusion :

Dans les différents tissus tumoraux étudiés, nous avons trouvé une surexpression de type foetal d'IGF II pour plusieurs d'entre eux. Nous n'avons trouvé jusqu'à présent aucune tumeur utilisant le promoteur P1 comme dans le foie adulte. Cette surexpression du gène d'IGF II dans plusieurs tumeurs pose le problème du rôle d'IGF II dans la carcinogénèse.