

Les polyamines : rôle diagnostique et cible thérapeutique en cancérologie

Véronique
Catros-Quemener
Laura Chamaillard
Françoise Bouet

Les polyamines sont des composants basiques de la cellule dont les cibles fonctionnelles vont des acides nucléiques aux lipides constitutifs des membranes. Leur rôle spécifique dans des fonctions cellulaires essentielles sont à l'origine de l'intérêt scientifique et médical que l'on peut porter à leur métabolisme : les polyamines sont indispensables à la division de la cellule ; leur métabolisme est amplifié dans les cellules tumorales. La mesure des concentrations sanguines de ces molécules est un bon index de l'état prolifératif des cellules tumorales et ce critère présente un intérêt clinique. Des molécules interférant avec le métabolisme des polyamines sont des médicaments anticancéreux potentiels. Une approche thérapeutique très prometteuse consiste à réduire tout apport de polyamines aux cellules tumorales. Cela est obtenu en combinant l'inhibition des voies de synthèse intracellulaires des polyamines et la réduction des sources exogènes de polyamines dans l'organisme. Ces sources proviennent de l'alimentation ainsi que de la flore microbienne intestinale. La carence en polyamines permet d'obtenir un effet antitumoral important et potentialise l'efficacité de la chimiothérapie. Ce traitement est également responsable d'une stimulation de la réponse immune antitumorale.

ADRESSES

V. Catros-Quemener, L. Chamaillard, F. Bouet : UPRESA Cnrs 6027, CHU et Faculté de médecine de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France.

Les polyamines sont de petites molécules que l'on détecte dans la majorité des cellules animales et végétales. Elles ont été mises en évidence pour la première fois au XVII^e siècle dans le liquide séminal humain. Cependant, leurs structures n'ont été établies qu'en 1924 (*Tableau I*), et il

faudra attendre les années 1950-1970 pour que la putrescine, la spermidine et la spermine ne soient plus considérées comme de simples produits de dégradation [1, 2]. Ces molécules basiques sont conservées au cours de la phylogenèse. La spermine existe chez les archéobactéries, une espèce qui date de quatre milliards d'années.

Tableau I
STRUCTURE DES PRINCIPALES POLYAMINES

Dénominations usuelles (dénominations chimiques)	Structures
Putrescine 1,4-butanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$
Spermidine N- [3-aminopropyl] -1,4 butanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$
Spermine N,N'-bis [3-aminopropyl]-1,4-butanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$
Cadavérine 1,5-pentanediamine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH}_2$

Chez les mammifères, la putrescine, la spermidine et la spermine sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme et dans la majorité des liquides biologiques. La cadavérine n'y est qu'occasionnellement présente et provient principalement de la flore bactérienne.

Il semble qu'elle ait été ensuite absente pendant toute une période de l'évolution et qu'elle soit réapparue quand le noyau de la cellule s'est constitué, c'est-à-dire dans les cellules eucaryotes.

Cibles et fonctions des polyamines dans la cellule

Les polyamines sont essentielles pour la vie et la division de la cellule. Les fonctions amine primaire et secondaire des polyamines sont protonées au pH physiologique, entraînant ainsi la formation de paires d'ions avec diverses structures de la cellule : les acides nucléiques, certaines protéines ou certains lipides chargés négativement [3, 4]. Les sites d'interaction électrostatique des polyamines sont nombreux et leurs fonctions biologiques sont souvent liées à une modification conformationnelle de leur cible. Néanmoins, certaines de ces fonctions peuvent être très spécifiques, avec des différences d'effet notables entre les trois polyamines. Par exemple la spermine, du fait de sa charge, de sa longueur, de la flexibilité de sa chaîne et de sa symétrie, joue un rôle spécifique dans l'organisation structurale et la réactivité de la chromatine [3]. *In vitro*, on peut, en présence de spermine, condenser l'ADN en particules sphéroïdes. Cette propriété est à l'origine de l'utilisation de « lipo-polyamines » comme

vecteur synthétique dans des méthodes de transfert de gènes. La spermidine favorise l'association des sous-unités ribosomiques, et intervient à différentes étapes de la synthèse protéique [2]. La spermine est capable de protéger l'ADN de l'action des endonucléases responsables de la fragmentation de l'ADN, enzymes qui sont induites lors de la phase d'exécution de l'apoptose [5]. Les polyamines peuvent également interagir avec certaines structures protéiques. Elles jouent en particulier un rôle dans la polymérisation de l'actine au cours de la cytotodiérese et des micro-injections de spermidine ou de spermine induisent le clivage précoce d'œufs de xénope [6].

Polyamines, prolifération et transformation

Il est maintenant bien établi que le gène codant pour l'ornithine décarboxylase (ODC), l'enzyme de synthèse de la putrescine, est un proto-oncogène : il s'agit d'un gène présent dans toutes les cellules mais surexprimé dans les cellules tumorales, et dont le produit est impliqué dans la prolifération et la transformation maligne [7, 8]. E. Höllta (Université d'Helsinki, Finlande) a pu transfecter des cellules NIH/3T3 avec le gène humain de l'ornithine décarboxylase. Il a obtenu ainsi une lignée qui exprime des quantités importantes d'ARNm de l'ornithine décar-

boxylase ainsi que toutes les caractéristiques des cellules transformées : perte de l'inhibition de contact, réduction du temps de doublement, faible besoin en facteurs de croissance, aptitude à former des clones en culture et aptitude à donner des tumeurs chez la souris [9]. Des augmentations de l'activité ornithine décarboxylase sont spécifiquement associées à certaines phases du cycle cellulaire : les transitions G1-S et G2-M qui sont des points essentiels du contrôle du cycle cellulaire [10]. Ces deux pics d'activité de l'ornithine décarboxylase sont suivis de l'apparition de concentrations élevées de putrescine, puis de spermidine dans la cellule [10]. La majorité des stimulus de croissance induisent un accroissement très important de l'activité ornithine décarboxylase et entraînent une augmentation des concentrations de putrescine dans la cellule [7]. La putrescine est une molécule qui joue le rôle d'un véritable facteur de croissance, tant au cours de l'embryogenèse que pour la prolifération cellulaire normale ou cancéreuse. L'activité de l'ornithine décarboxylase est réglée par l'antizyme, une protéine de demi-vie très courte qui inactive l'ornithine décarboxylase en formant avec elle un complexe qui constitue ainsi une véritable réserve rapidement utilisable de ces protéines [1]. L'antizyme est un candidat potentiel au titre d'anti-oncogène et cette protéine a une localisation préférentielle dans la mitochondrie.

Le métabolisme des polyamines est en interrelation avec les grandes voies métaboliques de la cellule

Deux acides aminés, l'ornithine et la méthionine, sont impliqués dans la synthèse des polyamines ainsi que quatre enzymes principales : l'ornithine décarboxylase, la S-adenosylméthionine décarboxylase (SAMDC) [1], la spermidine et la spermine synthétases (figure 1). L'ornithine décarboxylase transforme l'ornithine, provenant du cycle de l'urée, en putrescine. Rappelons que la méthionine est également l'acide aminé indispensable aux étapes de déclen-

Les polyamines : un intérêt diagnostique en cancérologie

Du fait que les cellules tumorales synthétisent des quantités importantes de polyamines, l'idée de rechercher la présence de ces molécules dans les liquides biologiques est très vite apparue [3]. Dès 1981, notre équipe s'est intéressée aux concentrations sanguines de polyamines chez des animaux porteurs de tumeur ou chez des patients atteints de cancer et a démontré l'intérêt de ce nouveau paramètre biologique en cancérologie. Une première étape a été de mettre en évidence le fait que les polyamines libres sanguines, principalement la spermidine et la spermine, sont principalement concentrées dans les hématies [3]. Seulement 2% des polyamines libres sont dans le plasma [3], où on les retrouve en partie associées aux lipoprotéines [11]. Les hématies captent les polyamines synthétisées par les cellules en prolifération et les concentrations érythrocytaires de polyamines reflètent l'importance de la prolifération cellulaire [3]. Chez des souriceaux nouveau-nés indemnes de toute pathologie tumorale, les concentrations érythrocytaires de polyamines, initialement très élevées, diminuent progressivement au cours de la croissance jusqu'à l'âge adulte (figure 2) [12]. Dans tous les modèles de tumeurs expérimentales étudiés, de même que dans certains types de cancer chez l'homme, les concentrations érythrocytaires de polyamines représentent un index de l'état prolifératif intratumoral. Cet index présente un réel intérêt, principalement dans le cas des tumeurs à temps de doublement rapide. Par exemple, chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique [13], chez des patients atteints de tumeur cérébrale [3] ou encore chez des patients atteints de cancer de la prostate [3], la concentration érythrocytaire de polyamines est non seulement corrélée au stade de la maladie dès le moment du diagnostic, mais de plus se révèle être un critère de réponse aux thérapeutiques administrées, ainsi qu'un moyen de surveillance d'une éventuelle récurrence. Cela est à rapprocher des résultats expérimentaux

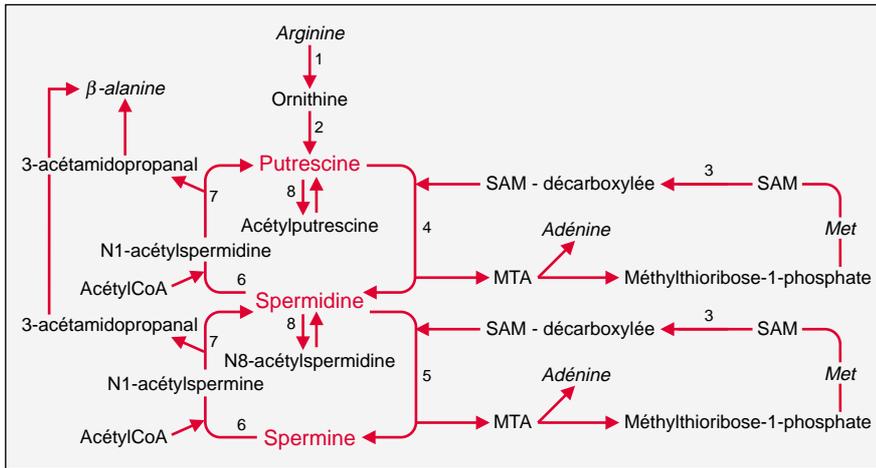


Figure 1. **Cycle des polyamines.** 1: arginase (EC 3.5.3.1). 2: ornithine décarboxylase: ODC (EC 4.1.1.17). 3: S-adenosylméthionine décarboxylase: SAMDC (EC 4.1.1.50). 4: spermidine synthétase (EC 2.5.1.16). 5: spermine synthétase (EC 2.5.1.22). 6: acétylCoA:spermidine/ spermine N1-acétyltransférase (cSAT). 7: polyamine oxydase. 8: acétylCoA:spermidine-N8-acétyltransférase (nSAT). Met: méthionine; SAM: S-adenosylméthionine; MTA: méthylthioadénosine.

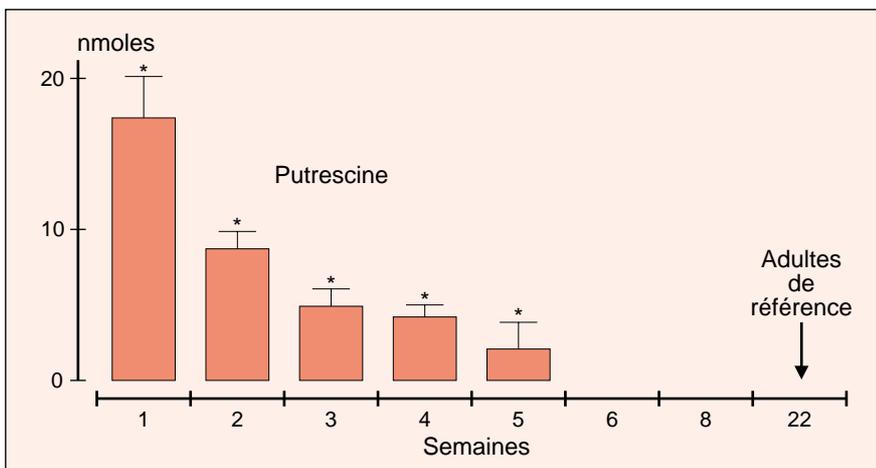


Figure 2. **Concentrations de polyamines érythrocytaires au cours de la croissance normale.** La putrescine est détectée dans les globules rouges de souris jusqu'à 5 semaines après la naissance. Les souris adultes de référence sont âgées de 22 semaines. Les concentrations de polyamines sont exprimées en nmoles / 8.10⁹ globules rouges.

chement de la synthèse protéique. La S-adenosylméthionine (SAM) est un intermédiaire de la synthèse des polyamines (figure 1) qui, par ailleurs, joue le rôle de donneur de groupe méthyle dans les réactions de méthylation de l'ADN [1]. La spermidine et la spermine peuvent redonner respectivement de la putrescine et de la spermine: c'est la rétroconversion des polyamines, assurée par

la polyamine oxydase (PAO) [2]. Au cours de cette réaction, du peroxyde d'hydrogène est produit et entraîne la production de radicaux libres dans la cellule. On voit ainsi que le métabolisme des polyamines est en équilibre avec de grands métabolismes essentiels de la cellule: synthèse protéique, cycle de l'urée, modification des acides nucléiques et des protéines associées.

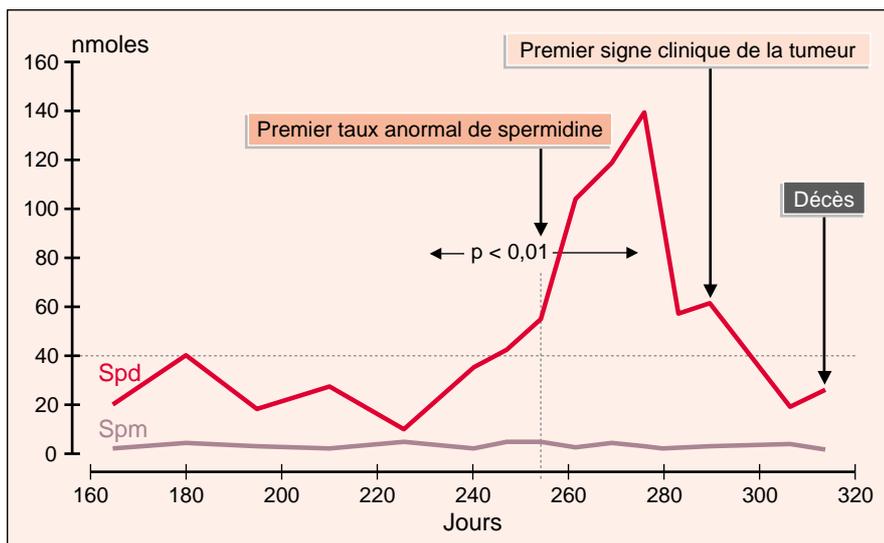


Figure 3. Concentrations érythrocytaires de polyamines chez un rat développant une tumeur induite par l'éthyl nitroso-urée (ENU). Les concentrations présentées sont obtenues à partir de l'âge de 150 jours et exprimés en nmoles / 8.10^9 globules rouges. Les concentrations de spermidine mesurées avant ou après le 254^e jour sont significativement différentes.

taux obtenus chez des rats qui développent une tumeur induite avec un carcinogène chimique : il s'écoule en moyenne 30 jours entre la première concentration anormale de spermidine et le premier signe clinique de tumeur (figure 3) [14]. L'utilisation de la mesure des concentrations de polyamines dans le cadre de la surveillance des patients devrait permettre de mieux adapter les thérapies à leur état individuel, et en particulier de mieux préciser le moment le plus favorable à l'administration d'une chimiothérapie. En effet, les produits classiquement utilisés en chimiothérapie (antimitotiques, intercalants, alkylants ou encore antimétabolites), agissent à des phases précises du cycle cellulaire, lorsque leur cible, c'est-à-dire le fuseau mitotique ou encore l'ADN en cours de réplication, est accessible. Afin de se placer dans des conditions d'efficacité thérapeutique optimale, il s'avère important d'administrer ces produits lorsque les cellules tumorales sont nombreuses à être en division, et non en phase de quiescence. C'est du moins ce qui ressort des quelques essais menés dans les tumeurs cérébrales pour lesquelles des traitements ont été admi-

nistrés en fonction des concentrations érythrocytaires de polyamines.

De nouvelles cibles pour une thérapie anticancéreuse

Un autre intérêt médical est le rôle de ces polyamines dans le déroulement même du processus de prolifération cellulaire. On sait que le métabolisme des polyamines peut se dérégler dans des conditions pathologiques [1] : dans les cellules cancéreuses, ce métabolisme est anormalement amplifié et ces molécules participent à l'auto-entretien de la croissance tumorale. Ce métabolisme est donc très vite devenu une cible pour de nouveaux agents thérapeutiques. Pour tenter de bloquer la synthèse des polyamines dans les cellules tumorales, les chimistes se sont tout d'abord intéressés à concevoir des molécules inhibitrices de l'ornithine décarboxylase, l'enzyme-clé de la synthèse de la putrescine. La plus puissante est l' α -difluorométhylornithine (α -DFMO), qui, *in vitro*, effondre les concentrations de putrescine et de spermidine et inhibe considérablement la prolifération des cellules tumorales. Cet effet est inversé par

l'adjonction de putrescine au milieu de culture [1]. Malgré ces résultats prometteurs, l' α -difluorométhylornithine, donné seul, ne s'est pas révélé efficace sur des modèles expérimentaux de tumeurs greffées chez l'animal. L' α -difluorométhylornithine a fait l'objet d'essais cliniques sous le nom d'Éflornithine[®], un médicament peu toxique qui peut être donné *per os* ou par voie générale. Des essais expérimentaux et cliniques ont permis de démontrer qu'il était important, pour une meilleure efficacité de l' α -difluorométhylornithine, de lui associer des inhibiteurs d'autres voies d'apport de polyamines [7]. Ainsi, à côté des inhibiteurs de l'ornithine décarboxylase, ont également été conçus des inhibiteurs de la S-adenosylméthionine décarboxylase [1]. L'un des plus puissants est un produit déjà utilisé depuis longtemps dans le traitement des leucémies : le MGBG (*methyl glyoxal bisguanylhydrazone*). Parallèlement, toute une stratégie de conception d'analogues structuraux des polyamines a été menée dans le but de mimer les polyamines sans en jouer les rôles selon le principe du « cheval de Troie ». Des analogues de polyamines tétraméthylés [15] ou encore des dérivés d'amidines tétracycliques de la putrescine [16] se sont révélés d'efficaces inhibiteurs de prolifération *in vitro* et *in vivo*. L'un de ces produits, la N,N'-tétraméthylputrescine s'est avérée capable d'induire *in vitro* des caractères morphologiques, cytogénétiques et biochimiques de différenciation [15]. Un autre analogue, la N,N'-bis[3-(éthylamino)-propyl]-1,7-heptanediamine (BE 3-7-3) s'est révélé capable, non seulement de guérir des souris greffées avec la leucémie L1210, lorsqu'il était utilisé en combinaison avec un inhibiteur de la polyamine oxydase, mais, de plus, de permettre la protection de ces souris lors d'une deuxième greffe tumorale. Cette protection est due à une réponse immunitaire cellulaire antitumorale relayée par des lymphocytes T spécifiques, comme dans le cas des « vaccinations » antitumorales [17].

Le transport des polyamines

Une cellule ne vit pas isolée au sein d'un organisme et peut capter des

polyamines dans le milieu extracellulaire par un mécanisme mettant en jeu un système de transport spécifique [1, 7]. Ce système de transport commence à être bien connu chez *E. coli*, chez laquelle les protéines membranaires impliquées dans le transport de la putrescine ou de la spermidine ont été caractérisées et leurs gènes clonés [18], mais est encore très mal compris dans les cellules de mammifères dans lesquelles le système semble beaucoup plus complexe [7]. Les connaissances actuelles sur le système de transport des polyamines n'éliminent en rien l'hypothèse d'une internalisation des polyamines par un mécanisme d'endocytose. Dans les cellules cancéreuses, ce transport est amplifié [7]. Dans la muqueuse intestinale normale, le transport des polyamines se fait à la fois du côté apical, les polyamines provenant alors de la lumière intestinale, et du côté basal, les polyamines provenant alors du sang [19].

Les cellules intestinales étant en régénération permanente, elles satisfont leur important besoin en polyamines en les prélevant ainsi dans le milieu extracellulaire. La flore intestinale et l'alimentation sont une source importante de polyamines pour ces cellules (figure 4). Cependant, le développement d'une tumeur chez un animal s'accompagne de modifications importantes au niveau de la muqueuse intestinale, et en particulier le transport intestinal des polyamines est considérablement augmenté chez des rats cancéreux [19]. Si ces mêmes animaux sont nourris avec un aliment contenant de la putrescine radiomarquée, 24 h après ingestion, 6 % de la radioactivité ingérée est retrouvée dans la tumeur. En définitive, la tumeur utilise les polyamines d'origine digestive pour entretenir son état prolifératif (figure 4). Il est maintenant clairement établi que l'incapacité de l' α -difluorométhylornithine de réduire

in vivo la prolifération cellulaire maligne provient en grande partie du fait que les cellules cancéreuses sont capables de restaurer leur *pool* intracellulaire de putrescine et de spermidine en captant les polyamines présentes dans le milieu extracellulaire: le *pool* extracellulaire peut suppléer le *pool* intracellulaire de polyamines [7]. Ces polyamines extracellulaires sont véhiculées jusqu'aux cellules tumorales par les liquides biologiques. Les polyamines s'accumulent dans les érythrocytes au cours du développement tumoral et en modifient les caractéristiques rhéologiques: une rigidification de la membrane érythrocytaire a pu être mise en évidence corrélativement à l'augmentation des concentrations érythrocytaires de polyamines. Ces modifications participent à l'installation d'une anémie hémolytique chez les animaux cancéreux, anémie qui est favorable au développement de la tumeur [20]. Ce cercle vicieux a toutes les raisons d'auto-entretenir le développement tumoral au sein d'un organisme cancéreux [21].

La carence en polyamines inhibe la croissance tumorale

Une approche thérapeutique originale a été de considérer non plus seulement les rôles des polyamines dans « la » cellule tumorale mais à l'échelle de l'organisme au sein duquel se développe un processus cancéreux [7]. Pour réduire l'utilisation des polyamines extracellulaires par les cellules tumorales, plusieurs approches pouvaient être envisagées. L'une d'entre elles, dont il était permis d'attendre des conséquences thérapeutiques à court terme, consistait à réduire *in vivo* toutes les voies d'apport de polyamines à la tumeur, en utilisant des moyens actuellement disponibles. C'est ce que notre équipe a choisi de privilégier. Notre objectif a été de réduire *in vivo* toutes les sources de polyamines susceptibles d'être utilisées par les cellules tumorales: d'une part, les sources endogènes, en utilisant des inhibiteurs spécifiques de la synthèse (l' α -difluorométhylornithine) et de la rétroconversion oxydative (le MDL 72527, un inhibiteur spécifique de la polyamine oxydase), et d'autre part,

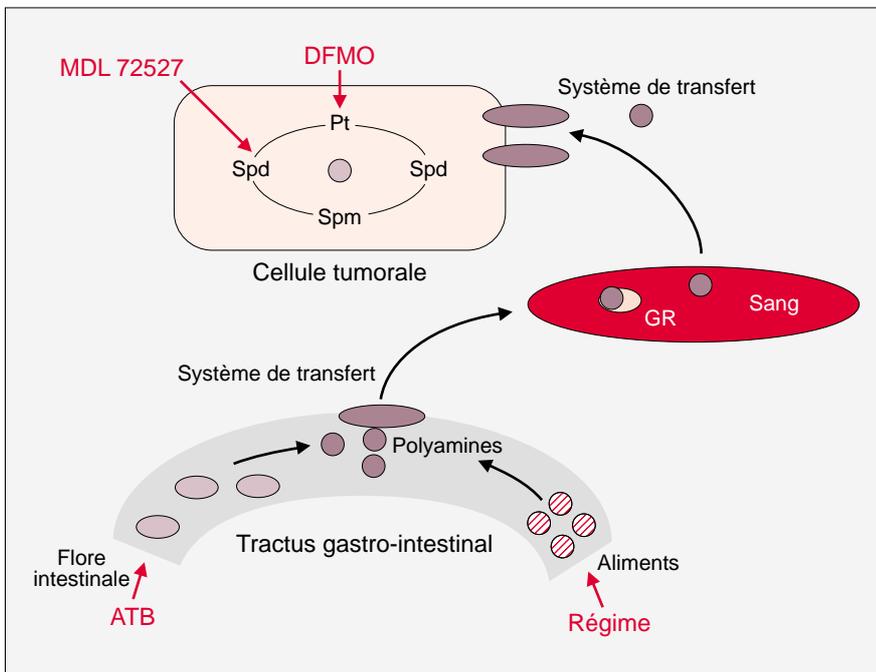


Figure 4. **Sources endogènes et exogènes de polyamines accessibles aux cellules tumorales.** Les sources endogènes résultent d'un métabolisme intracellulaire finement réglé et peuvent être bloquées par un inhibiteur de l'ornithine décarboxylase (l' α -DFMO) et par un inhibiteur de la polyamine oxydase (le MDL 72527). Les sources exogènes proviennent du tractus gastro-intestinal et peuvent être réduites par un régime alimentaire carencé en polyamines et des antibiotiques. Avant d'être transportées dans la cellule tumorale, les polyamines sont véhiculées dans le sang par les globules rouges (GR). α -DFMO: α -difluorométhylornithine; Pt: putrescine; Spd: spermidine; Spm: spermine.

les deux sources exogènes de polyamines, en utilisant à la fois une alimentation carencée en polyamines et un antibiotique efficace contre la flore bactérienne intestinale (figure 4). La néomycine, initialement choisie pour cet effet, s'est révélée ensuite un inhibiteur du captage intestinal des polyamines [22]. Dans les études expérimentales menées chez l'animal, l'aliment carencé contenait 50 fois moins de polyamines qu'une alimentation normale. Dans ces conditions de traitement, les effets antiprolifératifs de l' α -difluorométhylornithine ont été notablement potentialisés [23]. Corrélativement à une réduction très importante des concentrations de putrescine et de spermidine dans les tissus des animaux traités, ce traitement permet une inhibition à 90 % de la progression tumorale dans plusieurs types de tumeurs greffées chez l'animal [23]. Le fait que l'inhibition de la croissance tumorale soit levée lors de l'arrêt du traitement nous a conduits à associer à ce traitement des produits habituellement utilisés en chimiothérapie anticancéreuse [24]. Dans ces conditions, on a constaté qu'une carence en polyamines potentialisait considérablement les effets de ces produits vis-à-vis de la croissance volumétrique tumorale (figure 5), et augmentait la

survie des animaux [24]. Malgré tout, il n'est pas satisfaisant d'expliquer qu'un appauvrissement de l'organisme en polyamines entraîne une inhibition de la progression tumorale simplement par le fait que « les polyamines sont nécessaires à la prolifération cellulaire cancéreuse ». Si *in vitro* les cibles de ces molécules sont bien connues, il n'en va pas de même *in vivo*.

L'immunité antitumorale est renforcée par une carence en polyamines

Dans des travaux antérieurs, un certain nombre d'arguments indirects en faveur d'un rôle de la carence en polyamines sur les cellules effectrices du système immunitaire étaient apparus. En particulier, la carence en polyamines rétablissait une numération formule sanguine normale chez des animaux cancéreux et elle potentialisait l'efficacité de la chimiothérapie sans en augmenter les effets toxiques [21]. Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme s'accompagne de désordres immunologiques. Par exemple, des souris greffées avec le carcinome pulmonaire de Lewis présentent une importante splénomégalie et un effondrement progressif de l'activité

de leurs cellules NK (*natural killer*) [25]. Un traitement par carence en polyamines inverse ces anomalies (figure 6). De la même manière, le développement de la même tumeur s'accompagne d'un effondrement des concentrations spléniques d'IL-2 (interleukine-2) ainsi que des populations lymphocytaires T (lymphocytes T CD4 et CD8) [26]. Un traitement par carence en polyamines inverse ces anomalies (figure 6) [26]. Par ailleurs, l'intérêt d'utiliser la carence en polyamines en complément de la chimiothérapie a pu être confirmé. Utilisé seul, ce traitement stimule l'activité de phagocytose des macrophages; lorsqu'il est utilisé en association avec l'Endoxan®, un produit classiquement utilisé en chimiothérapie des cancers, il potentialise également l'activité cytotoxique de ces cellules en augmentant la production macrophagique de NO (monoxyde d'azote) et de TNF (*tumor necrosis factor*) [27]. Il résulte de cette synergie une réduction considérable de la dissémination métastatique chez les animaux traités et une augmentation de leur survie. Que ce soit pour la stimulation de la production d'IL-2 ou de l'activité cytotoxique NK, c'est dans le cas où tous les paramètres de la carence en polyamines sont additionnés (α -difluorométhylornithine, MDL 72527, aliment et antibiotiques) que l'effet optimal est observé. Cependant, il a été extrêmement intéressant de noter que la simple réduction de l'apport exogène en polyamines (apport alimentaire et de la flore intestinale) entraîne à elle seule un effet antitumoral significatif, et cela sans que les concentrations tumorales de polyamines ne soient affectées [25]. Avec un aliment carencé de 500 fois, la réduction du volume tumoral peut atteindre jusqu'à 70 %. Ce simple traitement entraîne à lui seul une remontée significative de l'activité NK [25] et des concentrations endogènes d'IL-2 [26] qui semble impliqué dans l'effet antitumoral obtenu. Tout cela a été décisif pour envisager la mise au point d'un aliment à usage humain à très faible teneur en polyamines. Il faut préciser qu'en attendant de disposer de cet aliment « médicament » pour des essais cliniques, l'analyse des teneurs en polyamines dans les nutriments

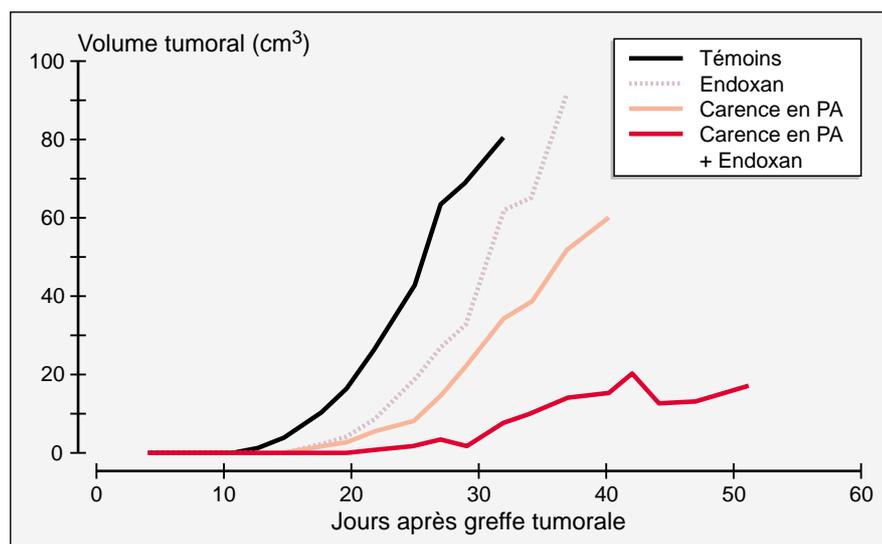


Figure 5. **Inhibition du développement tumoral par un traitement de carence en polyamines associé à une chimiothérapie par faible dose d'Endoxan®.** Le volume tumoral est mesuré chez des rats greffés avec le carcinome prostatique Mat Lyly. La carence en polyamines est administrée 5 jours par semaine et l'Endoxan® est utilisé à la dose de 20 mg.kg⁻¹.sem⁻¹. PA: polyamines.

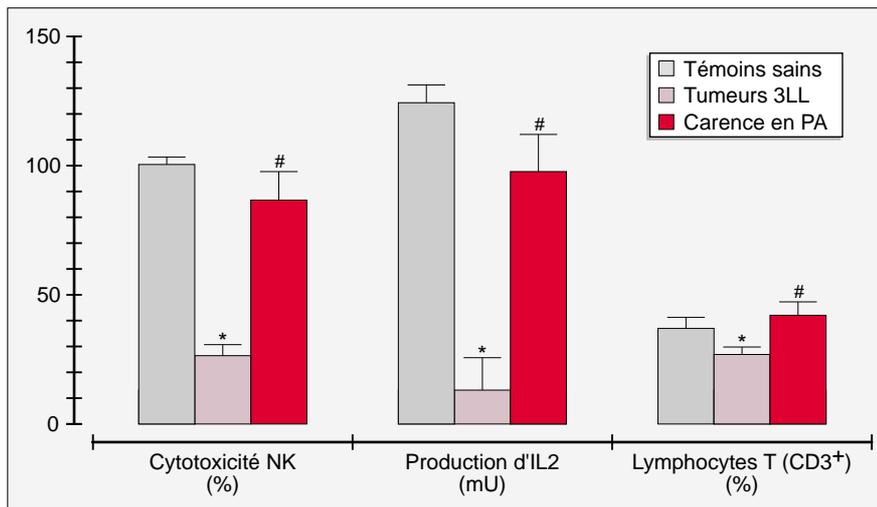


Figure 6. **Activité cytotoxique NK (natural killer), production d'IL-2 et pourcentages de lymphocytes T sous l'influence d'une carence en polyamines.** Ces paramètres sont mesurés dans la rate de souris porteuses du carcinome pulmonaire de Lewis 3LL et traitées pendant six jours avec une carence en polyamines. L'activité cytotoxique et les lymphocytes T sont exprimés en %, la production d'IL-2 en mU/107 cellules spléniques. Valeurs significativement différentes ($p < 0,005$) des souris saines (*) ou des souris porteuses du carcinome 3LL (**). PA: polyamines.

les plus courants a été réalisée. Un régime à base d'aliments naturellement pauvres en polyamines et apportant 20 fois moins de polyamines qu'une alimentation classique a ainsi pu être conçu et fait l'objet d'essais cliniques. Ces essais devraient permettre de définir les conditions optimales d'utilisation de ce traitement compatibles avec le maintien de la régénération physiologique des cellules saines.

Les polyamines à la fin du xx^e siècle

Bien qu'ubiquitaires, ces petites molécules jouent des rôles très spécifiques. A l'échelle de la cellule, des données fondamentales plus modernes sur leur impact dans la régulation du cycle cellulaire, leur intervention dans la cascade des événements impliqués dans la mort cellulaire ou encore dans le trafic intracellulaire manquent encore pour comprendre les mécanismes qu'elles contrôlent. A l'échelle de l'organisme, il est évident que leur métabolisme est une cible prometteuse pour de nouvelles approches thérapeutiques en cancérologie. On entrevoit dès aujourd'hui

que c'est par le jeu de combinaisons avec les méthodes classiques de traitement du cancer que se révélera complètement l'intérêt diagnostique et thérapeutique du métabolisme des polyamines ■

RÉFÉRENCES

- Pegg AE. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and as a target for chemotherapy. *Cancer Res* 1988; 48: 759-74.
- Seiler N. Formation, catabolism and properties of the natural polyamines. In: Carter C, ed. *The neuropharmacology of polyamines*. London: Academic Press, 1994: 1-36.
- Moulinoux JP, Quemener V. *Les polyamines: aspects chimiques, rôle biologique, applications médicales*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1991: 1-280.
- Seiler N, Moulinoux JP. Les polyamines présentent-elles un intérêt dans le traitement du cancer? *Med Sci* 1996; 12: 745-55.
- Brüne B, Hartzell P, Nicotera P, Orrenius S. Spermine prevents endonuclease activation and apoptosis in thymocytes. *Exp Cell Res* 1991; 195: 323-9.
- Grant NJ, Aimar C, Oriol-Audit C. Effects of polyamines on the first division cycle of *Xenopus laevis* eggs. *Exp Cell Res* 1984; 150: 483-7.

- Marton LJ, Pegg AE. Polyamines as targets for therapeutic intervention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 55-91.

- Paasinen-Sohns A, Hölttä E. Cells transformed by ODC, c-Ha-ras and v-src exhibit MAP kinase/Erk-independent constitutive phosphorylation of Sos, Raf and c-Jun activation domain, and reduced PDGF receptor expression. *Oncogene* 1997; 15: 1953-66.

- Auvinen M, Paasinen A, Andersson LC, Hölttä E. Ornithine decarboxylase activity is critical for cell transformation. *Nature* 1992; 360: 355-8.

- Heby O, Anderson G. Polyamine and the cell cycle. In: Gaugas JM, ed. *Polyamines in biomedical research*. New York: John Wiley and Sons, 1980: 17-34.

- Catros-Quemener V, Leray G, Moulinoux JP, et al. Tumor growth modifies intravascular polyamine transport by plasma lipoproteins in the mouse. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1346: 30-7.

- Quemener V, Martin C, Havouis R, Moulinoux JP. Red blood cell polyamine evolution during normal growth in mouse. *In vivo* 1991; 5: 91-4.

- Bergeron C, Bansard JY, Lemoine P, et al. Erythrocyte spermine levels: a prognostic parameter in childhood common acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 31-6.

- Quemener V, Havouis R, Khan NA, Martin C, Bouet F, Moulinoux JP. Determination of erythrocyte polyamines as a predictive method in tumour diagnosis. An animal study with chemically induced tumours. *Anticancer Res* 1995; 15: 2517-22.

- Quemener V, Moulinoux JP, Lucas J, et al. The effects of structural analogs of putrescine on proliferation, morphology and karyotype of glioblastoma cells in culture. *Biol Cell* 1993; 77: 195-9.

- Mens T, Tomasi S, Eifler-Lima VL, Uriac P, Huet J, Catros-Quemener V. Inhibition of tumor growth and polyamine uptake by tetracyclic amidines bearing a putrescine moiety. *Anticancer Res* 1997; 17: 4327-32.

- Seiler N, Atanassov CL. The natural polyamines and the immune system. In: Jucker E, ed. *Progress in drug research*. Basel: Birkhäuser Verlag, 1994: 87-141.

- Kashiwagi K, Shibuya S, Tomitori H, Kuraishi A, Igarashi K. Excretion and uptake of putrescine by the PotE protein in *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1997; 272: 6318-23.

- Brachet P, Quemener V, Havouis R, Tomé D, Moulinoux JP. Alterations in intestinal uptake of putrescine and tissue polyamine concentrations in tumor-bearing rats. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1227: 161-70.

- Quemener V, Bansard JY, Delamaire M, et al. Red blood cell polyamines, anaemia and tumor growth in the rat. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 316-21.

RÉFÉRENCES

21. Quemener V, Blanchard Y, Chamaillard L, Havouis R, Cipolla B, Moulinoux JP. Polyamine deprivation: a new tool in cancer treatment. *Anticancer Res* 1994; 14: 443-8.
22. Hardy A, Catros-Quemener V. Neomycin inhibition of intestinal putrescine uptake. *Anticancer Res* 1998; 18: 4163-70.
23. Quemener V, Moulinoux JP, Bergeron C, et al. Tumor growth inhibition by polyamine deprivation. In: Dowling RH, Fölsch UR, Löser C, eds. *Polyamines in the gastrointestinal tract*. Lancaster UK: Kluwer Academic Press, 1992: 375-85.
24. Quemener V, Moulinoux JP, Havouis R, Seiler N. Polyamine deprivation enhances antitumoral efficacy of chemotherapy. *Anticancer Res* 1992; 12: 1447-54.
25. Chamaillard L, Quemener V, Havouis R, Moulinoux JP. Polyamine deprivation stimulates natural killer cell activity in cancerous mice. *Anticancer Res* 1993; 13: 1027-34.
26. Chamaillard L, Catros-Quemener V, Delcros JG, et al. Polyamine deprivation prevents the development of tumor-induced immune-suppression. *Br J Cancer* 1997; 76: 365-70.
27. Chamaillard L, Catros-Quemener V, Moulinoux JP. Synergistic activation of macrophage activity by polyamine deprivation and cyclophosphamide. *Anticancer Res* 1997; 17: 1059-66.

TIRÉS À PART

V. Catros-Quemener.

Summary

Polyamines: an other biology of cancer?

Polyamines are ubiquitous cell components with several intracellular targets including nucleic acids and membrane constituents. Polyamine metabolism is of much interest because these molecules are required for cells to enter the cell cycle and divide. Polyamine metabolism is also enhanced in tumor cells. In oncology, blood levels of polyamines can be used as an index of tumor cell proliferation. Drugs interfering with polyamine biosynthesis or function thus have considerable potential as therapeutic agents. Possible chemopreventive or anti-neoplastic agents currently under investigation include ornithine decarboxylase inhibitors and spermine analogs. Polyamine deprivation, combining inhibition of polyamine synthesis in tumor cells and reduction of the main exogenous sources, including food and microflora-derived polyamines, is a promising new therapeutic strategy. Polyamine deprivation provides an obvious antitumoral effect and enhances the efficacy of chemotherapy protocols. One additional effect of polyamine deprivation is a stimulation of the antitumoral immune response.

UNIVERSITÉ PARIS DENIS-DIDEROT
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

COLLOQUE
VIEILLESSE ET VIEILLISSEMENT
SAMEDI 6 NOVEMBRE 1999

Matin : 9 h 30 - 12 h 00

Ouverture : J.-M. DESMONTS
Introduction : J.-C. ARBOUSSE BASTIDE

L'ALLONGEMENT DE LA DURÉE DE VIE
Modérateur : J. TRETON

Ladislav ROBERT
*Biologie et pathologie du vieillissement :
connaissances actuelles et perspectives nouvelles*

France MESLE
*Évolution de la mortalité en France
depuis les années 50 et perspectives d'avenir*

Jean-Marie ROBINE
*Peut-on espérer vivre à la fois plus longtemps
et en bonne santé ?*

Après-midi : 13 h 30 - 17 h 30

PSYCHISME ET VIEILLISSEMENT
Modérateur : J.-C. ARBOUSSE BASTIDE

Jean-Claude ARBOUSSE BASTIDE
*Comment médecins et psychiatres ont appréhendé
la psychologie du « vieillard »
de la fin du XIX^e siècle à nos jours ?*

Gérard LE GOUES
Lecture psychanalytique du vieillissement psychique

Béatrice BEAUFILS
*Prise de médicaments par les personnes âgées,
consommation de psychotropes et identité psychosociale*

VIEILLISSEMENT ET CHANGEMENT SOCIAL
Modérateurs : M. PERROT, F. MESLE

Élise FELLER
*Du vieillard indigent au retraité :
construction sociale de la vieillesse
dans la 1^{re} moitié du XX^e siècle*

Françoise CRIBIER
*Les âges de la vieillesse en France
à la fin du XX^e siècle :
changement des modes de vie et du regard social*

Didier BLANCHET
*Allongement de la vie et retraites :
quelles évolutions à court et moyen termes ?*
Conclusion : Jean-Claude HENRARD
Vieillesse et santé publique

Comité d'organisation : Corinne TISSOT
Faculté de Médecine Xavier-Bichat
16, rue Henri-Huchard BP 416 - 75870 Paris Cedex 18
Inscriptions : Fax 01 42 26 51 81
Coordination : Dr Françoise BLANCHET ☎ 01 44 85 60

77