

## Cancer du poumon, rétinoïdes et RAR $\beta$

Les néoplasies du poumon sont responsables du plus haut taux de décès par cancer dans les sociétés occidentales. Les changements moléculaires associés à ce cancer sont à la fois dominants (activation d'oncogènes) et récessifs (mutation ou absence d'expression de gènes suppresseurs). La fréquence élevée de délétions touchant une partie du chromosome 3 dans les cellules de tumeurs pulmonaires donne à croire que des gènes suppresseurs dans cette région sont associés à la pathogenèse. A cet égard, le gène du récepteur  $\beta$  de l'acide rétinoïque (RAR $\beta$ ) est un candidat intéressant, notamment en ce qui concerne les carcinomes épidermoïdes. La transfection d'un vecteur forçant l'expression de RAR $\beta$  dans des cellules dérivées de carcinomes épidermoïdes n'exprimant pas ce gène a pour effet de réduire leur tumorigénicité. De plus, les quelques tumeurs qui apparaissent à la suite de l'injection des cellules transfectées dans des souris nues, présentent des degrés d'expression de RAR $\beta$  nettement plus faibles que ceux des cellules en culture. Ces données appuient l'hypothèse selon laquelle une perte d'expression de RAR $\beta$  constitue une étape de la tumorigénèse. De plus, elles pourraient expliquer, à l'échelle moléculaire, l'action exercée par les rétinoïdes dans la prévention et le traitement des cancers du poumon.

B. Houle  
W.E.C. Bradley

### Caractéristiques des carcinomes pulmonaires

Le cancer du poumon constitue un problème de santé majeur. En effet il entre dans la catégorie des cancers les plus meurtriers sévissant dans les sociétés industrialisées. De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'au cours du dernier siècle, l'accroissement de l'incidence de ce

type de cancer est étroitement lié à l'augmentation de l'usage du tabac. A elle seule, la forte prévalence du tabagisme dans le monde (particulièrement dans les pays en voie de développement où près de la moitié de la production mondiale de tabac est consommée) permet de prédire que nous aurons à faire face à cette maladie pendant encore de nombreuses années. Dans un tel contexte, la recherche fondamentale vise deux

### ADRESSES

B. Houle : *étudiant au doctorat*. Département de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec).

W.E.C. Bradley : *Professeur, chercheur*. Institut du cancer de Montréal, 1560 Est, Sherbrooke, Montréal (Québec) H2L 4M1.

objectifs : mieux comprendre les mécanismes biologiques et moléculaires en jeu dans la carcinogenèse pulmonaire et, à long terme, élaborer de meilleures stratégies de traitement. La majorité des tumeurs pulmonaires sont des tumeurs épithéliales ; il existe quatre formes histologiques principales : les carcinomes épidermoïdes (25 % des cas), les adénocarcinomes (30 % des cas), les carcinomes à grandes cellules (15 % des cas), les carcinomes à petites cellules (25 % des cas) [1].

Le cancer pulmonaire, au même titre que tous les autres, est une pathologie qui résulte d'une suite d'événements génétiques conférant à un clone cellulaire des avantages sélectifs progressifs. Certains de ces événements affectent des gènes spécifiques (les oncogènes et les gènes suppresseurs) et peuvent, dans certains cas, être visibles à l'échelle cytogénétique. La forte prévalence des carcinomes pulmonaires, ainsi que la disponibilité d'un grand nombre de lignées cellulaires dérivées de ce type de tumeur, ont fait du cancer du poumon un des cancers les plus étudiés. On a ainsi accumulé, au cours des récentes années, un nombre considérable de connaissances sur les particularités des cellules de carcinomes pulmonaires. On a même pu établir une correspondance entre la spécificité de certains phénomènes moléculaires et chromosomiques et le type histologique de carcinome pulmonaire. Par exemple, les oncogènes les plus fréquemment associés aux carcinomes à petites cellules sont les gènes de la famille *myc*, alors que l'activation du gène *k-ras* est observée surtout dans les cellules d'adénocarcinomes [2].

Les cellules de tumeurs du poumon présentent aussi des pertes chromosomiques touchant des régions précises du génome. Les régions sujettes à une haute fréquence de délétion sont généralement considérées comme des sites de gènes suppresseurs qui auraient comme fonction normale de contrôler la prolifération cellulaire et dont la perte d'activité conférerait aux cellules un potentiel prolifératif anormal. Ainsi, on observe très souvent des mutations du gène suppresseur Rb-1 situé sur le chromosome 13 dans les carcinomes à petites cellules

alors que tous les types histologiques présentent une fréquence élevée de mutations au locus du gène suppresseur p53 sur le chromosome 17 [2]. Parmi les anomalies cytogénétiques qui caractérisent les cellules de tumeurs pulmonaires, la délétion d'une partie du bras court du chromosome 3 a suscité un intérêt particulier. L'utilisation de sondes détec-

plupart des carcinomes à petites cellules. La grande étendue de la délétion rend difficile l'identification des gènes susceptibles d'agir comme gènes suppresseurs. Cependant, dans un cas, l'on a constaté que la perte d'hétérozygotie ne touchait qu'une partie limitée du chromosome 3, soit la région 3p13-p14, ce qui semble indiquer la présence à cet endroit

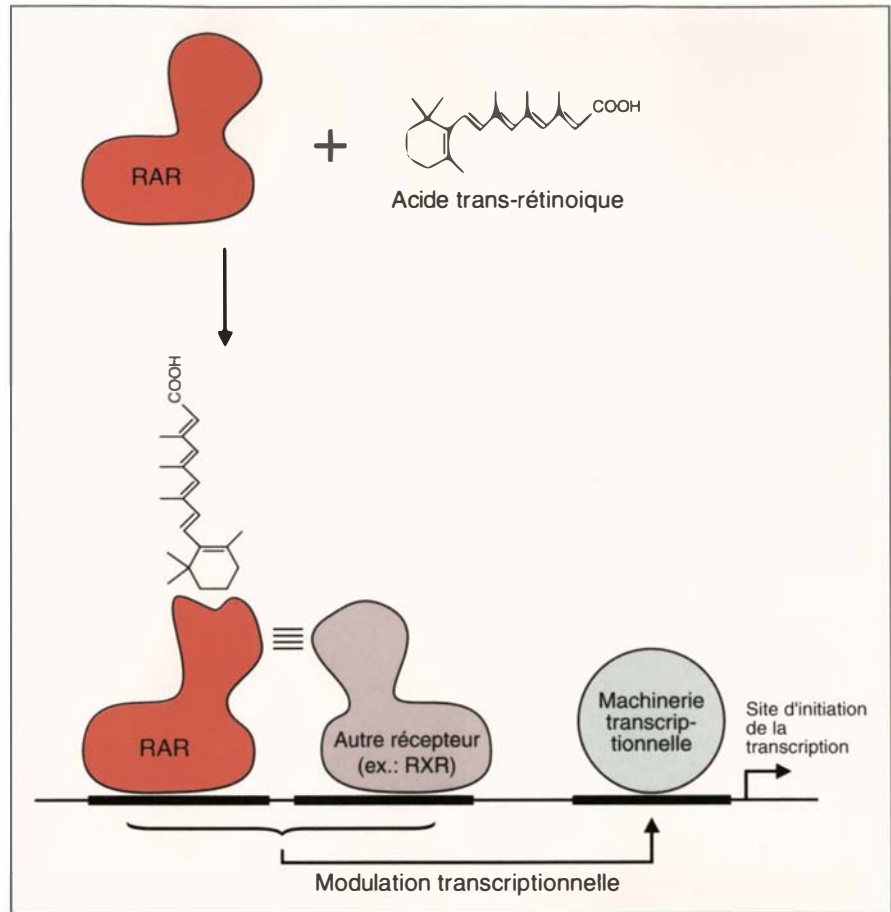


Figure 1. **Représentation schématisée du mode d'action des récepteurs de l'acide rétinoïque.** Après avoir pénétré le noyau cellulaire, l'acide rétinoïque interagit avec la partie N-terminale d'un récepteur de type RAR. Le récepteur se dimérise avec un autre récepteur nucléaire, notamment un récepteur de type RXR. Le complexe a la capacité de lier des séquences spécifiques de l'ADN (représentées par les segments gras) présentes en amont de certains gènes répondant à l'acide rétinoïque, ce qui se traduit par une modulation de l'activité transcriptionnelle des gènes-cibles.

tant des polymorphismes (RFLP) permettant de distinguer les deux allèles d'un même locus a permis de mieux caractériser à l'échelle moléculaire l'étendue de la délétion dans ces cellules. On s'est ainsi aperçu qu'une grande partie du bras court d'un chromosome 3 est perdue dans la

d'un gène suppresseur associé au phénotype tumoral de ces cellules [3]. Les cellules de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes présentent, elles aussi, la délétion d'une partie de chromosome 3 ; cependant, des résultats récents [4, 5, 6, 7] ont indiqué que l'étendue de la région affectée

## RÉFÉRENCES

1. Minna JD, Pass H, Glatstein E, Inde DC. 1989 Cancer of the lung. In : De Vita VT, Hellman S. et Rosenberg SA, eds. *Cancer : Principles and practice of oncology*, Philadelphia J.B. Lippincott Co., 1989 : 591-705.

2. Buchhagen DL. Molecular mechanisms in lung pathogenesis, *Biochimica et biophysica acta* 1991 ; 1072 : 159-76.

3. Daly MC, Douglas JB, Bleehe NM *et al.* An unusually proximal deletion on the short arm of chromosome 3 in a patient with small cell lung cancer. *Genomics* 1991 ; 9 : 113-9.

4. Houle B, Leduc F, Bradley WEC. Implication of RAR $\beta$  in epidermoid (squamous) lung cancer. *Genes, Chromosome and Cancer* 1991 ; 3 : 358-66.

5. Weston A, Willey JC, Modali R *et al.* Differential DNA sequence deletions from chromosomes 3, 11, 13 and 17 in squamous-cell carcinoma, large-cell carcinoma, and adenocarcinoma of the human lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5099-103.

6. Tsuchiya E, Nakamura Y, Weng S-Y *et al.* Allelotype on non-small cell lung carcinoma-comparison between loss of heterozygosity in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Cancer Research* 1992 ; 52 : 2478-81.

7. Yokoyama S, Yamakawa K, Tsuchiya E *et al.* Deletion mapping on the short arm of chromosome 3 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Research* 1992 ; 52 : 873-7.

8. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991 ; 254 : 1138-46.

9. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988 ; 240 : 889-95.

10. Green S, Chambon P. Nuclear receptors enhance our understanding of transcription regulation. *Trends in genetics* 1988 ; 4 : 309-14.

11. Leid M, Kastner P, Chambon P. Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathways. *Trends in biochemical sciences* 1992 ; 17 : 427-33.

12. Roberts AS, Sporn MB. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. In : Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The retinoids*, volume 2. New York : Academic Press Inc., 1984 : 210-87.

13. Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1980 ; 605 : 33-91.

14. Graham S. Epidemiology of retinoids and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984 ; 73 : 1423-8.

varie selon le type. La délétion est souvent interstitielle dans les cellules d'adénocarcinomes alors qu'elle comprend généralement la région distale dans les cellules de carcinomes épidermoïdes. Ces observations, de pair avec la grande taille de la délétion dans l'ensemble des cellules de tumeurs du poumon, laisse supposer que le chromosome 3 pourrait porter plus d'un gène suppresseur qui pourraient agir en combinaisons différentes selon le type histologique. L'éventuelle existence de gènes suppresseurs sur le chromosome 3 est appuyée par le fait que d'autres types de cancers sont, eux aussi, caractérisés par la délétion de cette même région du génome [8].

Bien qu'on n'ait encore identifié aucun gène suppresseur sur le chromosome 3, certains gènes localisés dans cette région s'avèrent des candidats intéressants à ce titre. C'est le cas notamment du gène RAR $\beta$  qui encode un récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque.

### Rétinoïdes et cancer

Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque font partie d'une famille de protéines au sein de laquelle on trouve, par exemple, les récepteurs des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D et de l'hormone thyroïdienne. Il s'agit de protéines nucléaires qui sont dotées de la capacité de lier spécifiquement certaines séquences de l'ADN et qui, par suite de l'interaction avec leurs ligands respectifs, agissent comme facteurs transcriptionnels [9, 10]. Deux sous-groupes de récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque ont été identifiés : le premier, composé des récepteurs de type RAR qui présentent une affinité élevée pour l'acide trans-rétinoïque ; le second, des récepteurs de type RXR qui affiche une affinité plus élevée pour l'acide 9-cis rétinoïque. Ces derniers constituent également des facteurs auxiliaires, ayant la propriété d'interagir avec d'autres récepteurs nucléaires (tels que ceux de la vitamine D, de l'hormone thyroïdienne et les récepteurs RAR) de façon à augmenter leur affinité spécifique pour l'ADN. Chez l'homme, trois gènes de type RAR (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  et RAR $\gamma$ ) et deux de type RXR

(RXR $\alpha$  et RXR $\beta$ ) ont été identifiés [11]. Chez la souris, un phénomène d'épissage différentiel et d'utilisation de promoteurs alternatifs fait en sorte que la plupart de ces gènes encodent plus d'une forme d'ARN messagers [11]. Ainsi, le locus RAR $\beta$  murin code pour quatre formes d'ARNm (RAR $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 et  $\beta$ 4), lesquelles divergent dans leurs régions 5'. Les protéines prédites à partir de ces séquences différeraient dans leurs domaines N-terminaux, ce qui pourrait leur conférer des capacités trans-activationnelles différentes. De plus, la présence d'un élément de réponse à l'acide rétinoïque dans le promoteur contrôlant l'expression des formes  $\beta$ 2 et  $\beta$ 4 permet une régulation positive de ces isoformes par l'acide rétinoïque [11].

Outre sa localisation dans la région délétée du chromosome 3 observée dans les cellules de tumeurs pulmonaires, l'intérêt particulier de l'étude du gène RAR $\beta$  tient à ce que le produit de ce gène constitue un des médiateurs des effets qu'exercent les rétinoïdes sur les cellules normales et néoplasiques. Les effets biologiques des rétinoïdes sont très variés [12]. Chez l'animal adulte, une déficience en vitamine A (précurseur métabolique des rétinoïdes) est clairement associée à l'apparition de métaplasies à différenciation épidermoïde dans l'épithélium de plusieurs organes comme la trachée. On observe également cet effet d'une carence en vitamine A *in vitro*, sur des cultures d'explants de trachée. La restauration des proportions normales de rétinoïdes dans le régime alimentaire (ou dans le milieu de culture) a pour effet de renverser ce processus [13]. Parmi les effets les plus impressionnants attribués aux rétinoïdes, on note leur action sur le processus de carcinogénèse. Plusieurs études ont démontré que l'administration de dérivés de la vitamine A, pendant ou après un traitement avec un carcinogène chimique, prévient la progression tumorale *in vivo*. L'utilisation de systèmes *in vitro* a permis de confirmer les effets protecteurs des rétinoïdes sur les phases d'initiation et de progression tumorale induite chimiquement [13]. Cependant, les mécanismes par lesquels les rétinoïdes peuvent empêcher la transformation

maligne ne sont pas connus. Le pouvoir anti-oxydant des rétinoïdes a été invoqué pour expliquer l'effet de protection contre les mutagènes chimiques mais, d'autre part, la découverte relativement récente de récepteurs nucléaires, comme le RAR $\beta$ , a ouvert de nouvelles voies de recherche, notamment en ce qui concerne l'identification de gènes régulés par ces récepteurs et dont l'expression modifierait le potentiel tumoral.

Les résultats expérimentaux qui ont fait germer la perspective d'un effet protecteur des rétinoïdes contre la tumorigénèse sont à l'origine de plusieurs études épidémiologiques. L'ensemble des données tiré de ces études établit une corrélation inverse entre la consommation plus ou moins élevée de vitamine A et le risque relatif de développement de tumeurs épidermoïdes, surtout dans les poumons [14].

Des essais cliniques ont montré que l'administration d'acide rétinoïque s'avère efficace pour traiter les carcinomes épidermoïdes de la peau [15, 16] ainsi que les leucémies promyélocytopathiques aiguës [17, 18]. Fait à noter, cette dernière pathologie est caractérisée par une translocation chromosomique t(15 : 17) [19] qui a pour effet de provoquer un réarrangement au locus RAR $\alpha$ . Cette observation donne à penser que l'expression d'une forme aberrante d'un récepteur de l'acide rétinoïque peut être associée à la carcinogénèse. Les résultats des expériences menées jusqu'à maintenant ne nous permettent pas encore de bien connaître la nature précise du mode d'action des rétinoïdes dans la prévention et dans le traitement des leucémies promyélocytopathiques ou des autres malignités. Le fait de savoir que les récepteurs de l'acide rétinoïque exercent probablement une action dans l'effet thérapeutique des rétinoïdes, nous conduit à considérer que l'étude (*in vitro*) de ces protéines et des gènes qui les encodent devrait en principe nous permettre de mieux comprendre le mode d'action des rétinoïdes *in vivo*.

### **Cancer pulmonaire et RAR $\beta$**

Grâce à l'analyse de l'expression de RAR $\beta$ , nous avons constaté que le

tissu pulmonaire sain exprime RAR $\beta$ 2, seule forme de RAR $\beta$  identifiée chez l'humain, bien que plusieurs lignées dérivées de tumeurs pulmonaires ne présentent pas d'expression détectable de ce gène. Cette absence d'expression est particulièrement évidente dans les cellules dérivées de tumeurs présentant à l'origine, une différenciation épidermoïde. Il est peu probable qu'il s'agisse ici d'un phénomène épigénétique affectant de façon générale les composantes qui entrent en jeu dans la réponse cellulaire aux rétinoïdes ; en effet, on constate que les deux autres gènes encodant des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque, gènes étudiés dans les cellules de tumeurs pulmonaires (RAR $\alpha$  et RAR $\gamma$ , [20]) présentent toujours une expression facilement détectable. Ces résultats, mis en parallèle avec les effets connus des rétinoïdes sur le processus de transformation maligne et ajouté au fait que le gène RAR $\beta$  soit situé dans la région délétée dans les cellules de tumeurs pulmonaires, nous ont mené à émettre l'hypothèse qu'une absence d'expression de RAR $\beta$  puisse exercer une action susceptible de contribuer à l'apparition ou à l'évolution de carcinomes pulmonaires épidermoïdes à la façon d'un gène suppresseur.

Dans le but d'étudier l'effet de l'expression de RAR $\beta$  sur le phénotype tumoral de cellules de carcinomes pulmonaires et de déterminer si ce gène peut agir comme gène suppresseur, nous avons transfecté un vecteur d'expression dans certaines lignées afin d'y forcer l'expression de RAR $\beta$  (la forme  $\beta$ 2) [21]. Les clones exprimant RAR $\beta$  que nous avons ainsi obtenus à partir des cellules Calu-1 (dérivées d'une tumeur pulmonaire épidermoïde et qui, avant transfection, n'exprimaient pas RAR $\beta$ ) se sont avérés particulièrement significatifs. Ainsi l'exposition à l'acide trans-rétinoïque ralentit la prolifération *in vitro* des clones ; mais fait encore plus important, on constate que leur tumorigénicité est très réduite. En effet, la fréquence d'apparition de tumeurs chez des souris nues (avec un système immunitaire déficient) est nettement moindre lorsque les cellules injectées expriment RAR $\beta$ . De plus, dans les cas où des tumeurs apparaissent, on

remarque que le temps de latence est plus long et le taux de croissance de la tumeur plus lent quand on les compare à des tumeurs provenant de cellules non transfectées. De plus, la plupart des tumeurs qui se produisent à la suite de l'injection de clones exprimant RAR $\beta$  présentent une expression du gène très atténuée par rapport à celle des cellules correspondantes en culture. Cette dernière observation est particulièrement importante : elle indique que la croissance des tumeurs à partir de ces cellules s'est opérée par le truchement d'une sélection en faveur des cellules qui n'expriment pas ou peu RAR $\beta$ , ce qui appuie l'hypothèse selon laquelle RAR $\beta$  possède une action de suppression tumorale. On a également noté qu'il existait une corrélation entre l'expression de RAR $\beta$  et la diminution de la tumorigénicité pour l'autre lignée épidermoïde étudiée de cette façon, soit la lignée H-157. Soulignons ici que l'expression de RAR $\beta$ 2 dans les cellules tumorales Calu-1 et H-157 après transfection modifie leur potentiel tumorigène sans affecter leur état de différenciation.

### **Hypothèses et perspectives**

Le modèle classique d'action du gène suppresseur tel qu'il a été décrit pour le gène Rb-1 dont la perte de fonction conduit, notamment, à l'apparition de rétinoblastomes, implique que l'allèle qui reste par suite de la délétion d'un homologue, présente fréquemment des mutations. Les résultats que nous avons obtenus indiquent cependant que ce modèle ne s'applique pas exactement à RAR $\beta$  puisque, à ce locus, nous n'avons jamais détecté de mutation dans les cellules de carcinomes pulmonaires. Cette observation entraîne deux explications possibles.

La première explication suppose que l'absence d'expression de RAR $\beta$  résulte habituellement d'une inactivation progressive du gène. On peut en effet émettre l'hypothèse que bien qu'une absence d'expression de RAR $\beta$  laisse toute la liberté aux cellules tumorales de proliférer sans obstacle, la perte subite d'un facteur transcriptionnel, comme RAR $\beta$ ,

## RÉFÉRENCES

15. Hong WK, Lippman SM, Itri LM *et al.* Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 795-801.
16. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN *et al.* Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1633-7.
17. Castaigne C, Chomienne C, Daniel MT *et al.* All-trans-retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia : I, Clinical results. *Blood* 1990 ; 76 : 1704-9.
18. Huang ME, Yu-Chen Y, Shu-Rong C *et al.* Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988 ; 72 : 567-72.
19. deThé H, Chomienne C, Lanotte M *et al.* The t(15 : 17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor  $\beta$  gene to a novel transcribed locus. *Nature* 1990 ; 347 : 558-61.
20. Gebert JF, Moghal N, Frangioni JV *et al.* High frequency of RAR $\beta$  abnormalities in human lung cancer. *Oncogene* 1991 ; 6 : 1859-68.
21. Houle B, Rochette-Egly C, Bradley WEC. Tumor suppressive effect of the retinoic acid receptor  $\beta$  in human epidermoid lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993, sous presse.
22. Houle B, Markowitz S, Bradley WEC. Résultats non publiés.
23. Sager R. tumor suppressor genes in the cell cycle. *Current Opinions in Cell Biol.* 1992 ; 4 : 155-60.
24. Sundaresan V, Ganly P, Hasleton P *et al.* p53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumours, are detectable in preinvasive lesions of the bronchus. *Oncogene* 1992 ; 7 : 1989-97.
25. Misset JL, Mathé G, Santelli G *et al.* Regression of bronchial epidermoid metaplasia in heavy smokers with etretinate. *Cancer Detect Prev* 1986 ; 9 : 167-70.

pourrait s'avérer brutalement létale pour la cellule. Une inactivation progressive aurait l'avantage de permettre l'émergence de voies d'activation transcriptionnelles alternatives qui pourraient compenser la perte de fonction de RAR $\beta$ . A cet égard, il est intéressant de noter que les cellules de tumeurs pulmonaires présentent fréquemment la sur-expression ou l'activation de certains proto-oncogènes qui pourraient être impliqués dans de telles voies alternatives. Un phénomène d'inactivation comme celui que nous venons de décrire pourrait agir de telle sorte que l'absence d'expression de RAR $\beta$  jouerait un rôle dans la prolifération néoplasique de tissus autres que pulmonaire sans que la délétion d'un allèle soit nécessaire. Une telle situation semble prévaloir pour les cellules d'adénocarcinomes du côlon. En effet, bien que l'expression de RAR $\beta$  puisse être détectée dans la muqueuse intestinale normale, la plupart des lignées cellulaires dérivées d'adénocarcinomes du côlon n'expriment pas ce gène. On observe également l'absence d'expression de RAR $\beta$  dans les lignées dérivées de polypes intestinaux, qui constituent des lésions pré-cancéreuses, ce qui donne à penser que l'inactivation de RAR $\beta$  constitue un événement qui se produit tôt au cours de la progression néoplasique [22].

La deuxième façon d'expliquer que RAR $\beta$  puisse agir comme suppresseur tumoral sans mutation de son locus, a été proposée par le Dr Sager [23]. Elle a émis l'hypothèse qu'il existe deux groupes de gènes suppresseurs : un premier, dont la perte d'expression ou de fonction résulte de mutations ; un deuxième dont l'expression est inhibée de façon permanente dans les cellules tumorales (peut-être à la suite de la perte d'expression d'un gène du premier groupe). Selon ce modèle, RAR $\beta$  serait un gène suppresseur du deuxième groupe et la perte de son expression dans les cellules de carcinomes pulmonaires serait le résultat direct ou indirect de mutations affectant fréquemment dans ces mêmes cellules des gènes suppresseurs tels que Rb-1 et p53.

Les modèles que nous avons élaborés ci-dessus reposent sur l'idée que

le locus RAR $\beta$  joue un rôle important dans la tumorigenèse pulmonaire. Cette hypothèse a été récemment accréditée par l'observation d'une perte d'hétérozygotie sur le bras court du chromosome 3 dès le stade métaplasique de la progression tumorale des cellules de bronches [24]. Sachant que cette perte entraînerait probablement une diminution de l'expression du gène, ce résultat suggère qu'une expression anormale de RAR $\beta$ 2 puisse jouer un rôle lors des stades initiaux de la pathogenèse. Cette observation revêt de plus un intérêt particulier : elle offre un modèle moléculaire pour expliquer comment les rétinoïdes pourraient être utilisés comme agents chimio-préventifs contre le cancer du poumon. Ainsi, l'administration de doses pharmacologiques d'un dérivé de la vitamine A auraient comme conséquence de contrebalancer l'effet délétère d'une diminution d'expression de RAR $\beta$  dans les cellules pré-néoplasiques en augmentant, d'une part, l'expression de RAR $\beta$ 2 (par l'intermédiaire de l'élément de réponse à l'acide rétinoïque situé dans son promoteur) et, d'autre part, en stimulant de façon constante l'activité trans-activationnelle de ce facteur. Un tel modèle apporterait une explication intéressante aux résultats encourageants déjà obtenus lors d'essais cliniques où l'on avait traité des patients présentant des lésions bronchiques pré-néoplasiques avec un analogue de l'acide rétinoïque [25]. Les résultats décrits ci-dessus et les modèles proposés suggèrent qu'une approche préventive où seraient utilisés les dérivés de la vitamine A, s'avérerait, pour certaines malignités du moins, très efficace pour réduire le nombre de décès par cancer ■

## TIRÉS A PART

W.E.C. Bradley.

## Summary

### Lung cancer, retinoids and retinoic acid receptor $\beta$

Lung cancer comprises a group of histologically distinct malignancies — small cell, epidermoid, adenocarcinoma and large cell — which are collectively responsible for the largest number of cancer-related deaths in Western societies. The molecular changes associated with this disease are both genetically dominant (activation of oncogenes) and recessive (mutation and/or silencing of tumour suppressor genes). Among the latter, deletions on the short arm of chromosome 3 are thought to play a major

role, since they are frequently seen in lung cancer. The  $\beta$  receptor of retinoic acid (RAR $\beta$ ) in chromosome band 3p24 is an interesting candidate suppressor gene, especially for epidermoid lung cancer. Cells derived from these cancers, which do not express RAR $\beta$ , have been transfected with the cDNA of this gene, and substantial reduction in tumorigenicity is noted. The few tumours which do appear generally express much lower levels of RAR $\beta$  than the corresponding transfected cells in cul-

ture. Thus loss of RAR $\beta$  expression appears to be a step in tumorigenesis. A recent provocative report that one of the first events occurring in precancerous lung lesions is loss of one copy of the short arm of chromosome 3 suggests even partial reduction in RAR $\beta$  protein levels may trigger the neoplastic process. These results also offer an interesting molecular level explanation of how retinoic acid may be useful in prevention and treatment of lung cancer.