

## Un gène suppresseur de métastase est-il localisé sur le chromosome 7 ?

Le cancer du sein est la localisation cancéreuse la plus fréquente chez la femme. Ce cancer tue 9 000 femmes par an en France et son incidence augmente régulièrement. Le pronostic des tumeurs — actuellement donné en tenant compte de caractéristiques cliniques, histologiques et biochimiques — est souvent imparfait. De fait, près de 20 % des malades présentant une tumeur « à bon pronostic » vont rechuter. C'est pourquoi la découverte récente des « gènes de cancer » ainsi que l'application des techniques de biologie moléculaire permettent la recherche de nouveaux marqueurs biologiques. Les événements génétiques déjà identifiés qui participent à la formation des tumeurs solides sont multiples : amplification et mutation de proto-oncogènes, perte ou mutation d'anti-oncogènes, expression anormale de facteurs de croissance ou de facteurs transcriptionnels, etc.

Dans le cas du cancer du sein, les anomalies génétiques les plus fréquemment observées sont des amplifications d'ADN, principalement au niveau de proto-oncogènes (*c-myc*, *c-erbB-2/neu*, *int2-bcl1-hst*) et des pertes d'hétérozygotie qui pourraient inactiver des gènes suppresseurs de prolifération (*p53*, *Rb1*, *nm23*, *WT1*, *NF1*).

Les autres mécanismes classiques d'activation des proto-oncogènes (mutations ponctuelles, réarrangements et insertions géniques) ne sont que très rarement observés dans le cancer du sein, ce qui ne leur confère pas un rôle crucial dans le développement de ce type de cancer.

Un récent travail émanant d'une équipe française [1] a permis de démontrer que l'un des allèles de l'oncogène *c-met*, localisé sur le bras long du chromosome 7, est fréquemment délété dans les tumeurs du sein.

Aucun réarrangement ou amplification de cet oncogène ne fut observé chez 245 patientes opérées et suivies au Centre René-Huguenin (Saint-Cloud, France) à la suite d'un cancer du sein. En revanche, 40 % des 121 malades informatives ont une délétion de l'un des allèles *c-met* dans l'ADN purifié à partir du tissu tumoral. De plus, les malades dont la tumeur présente une altération du chromosome 7q ont une survie très abaissée (figure 1). L'analyse pronostique multivariable (modèle de Cox) montre que seuls la délétion en 7q et le grade histologique peuvent être

retenus comme facteur prédictif de survie. Cette altération est la première perte d'hétérozygotie, parmi les nombreuses qui ont été décrites dans le cancer du sein, à avoir un tel intérêt pronostique.

Ces résultats, obtenus par l'analyse au niveau moléculaire, sont en accord avec ceux obtenus par la cytogénétique dans d'autres cancers solides [2] et hématologiques [3], où l'altération du chromosome 7 est de très mauvais pronostic. Ces travaux devront être confirmés par l'utilisation de sondes multi-alléliques VNTR (*variable number of tan-*

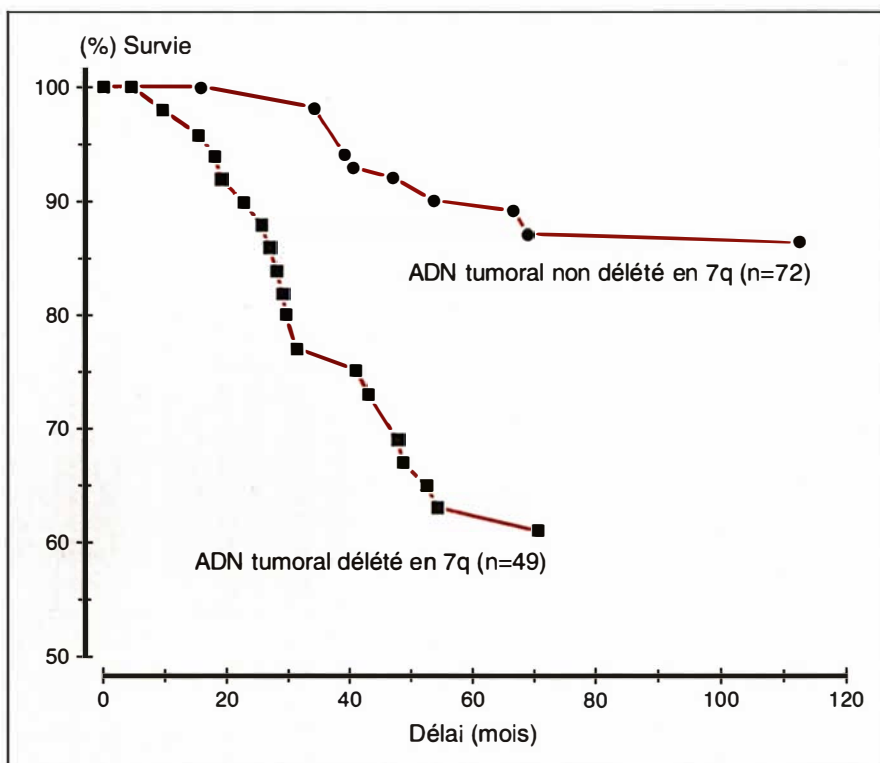


Figure 1. **Survie globale chez les 121 patientes informatives pour la sonde *pmethI* en fonction de la délétion du chromosome 7q dans les tumeurs du sein.** La différence entre les deux groupes est significative ( $p = 0,0036$ ).

dem repeats), beaucoup plus informatives que la sonde bi-allélique utilisée dans cette étude.

Indépendamment de l'intérêt clinique, le nombre important de pertes d'hétérozygotie au niveau du gène *c-met* suggère que le chromosome 7 pourrait avoir un rôle biologique dans la genèse de la tumeur primitive ou de ses métastases, et nous renseigne sur la localisation possible, au niveau de ce chromosome, d'un gène suppresseur de tumeur, ou à défaut de gènes qui, exprimés anormalement, favoriseraient la progression tumorale de métastase [4]. En effet, une étude de fusion cellulaire somatique [5] suggère l'existence d'un gène responsable de la dissémination métastatique sur ce chromosome, permettant d'expliquer l'agressivité métastatisante importante des tumeurs solides ou hématologiques possédant une altération du chromosome 7. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir la ou les régions importantes intervenant dans la tumorigénèse mammaire et identifier un possible gène suppresseur de cancer (ou de métastase) sur le chromosome 7.

I. B.  
M.-H. C.  
F. M.  
K. H.  
R. L.

1. Bièche I, Champème MH, Matifas F, Hacène K, Callahan R, Lidereau R. Loss of heterozygosity on chromosome 7q with aggressive human primary breast tumours. *Lancet* 1992 ; 339 : 139-43.
2. Trent JM, Meyskens FL, Salmon SE, et al. Relation of cytogenetic abnormalities and clinical outcome in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1508-11.
3. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Jensen G, Byrting K. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990 ; 76 : 1083-91.
4. Sobel ME. Metastasis suppressor genes. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 267-76.
5. Collard JG, Van de Poll M, Scheffer A, et al. Localization of genes involved in invasion and metastases on human chromosome 7. *Cancer Res* 1987 ; 47 : 6666-70.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Mécanismes d'action de la chloroquine. La chloroquine est le médicament anti-paludéen le plus largement utilisé à travers le monde. Malheureusement, des souches de *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* résistantes sont apparues dans les dernières années dans pratiquement toutes les régions du monde. *Médecine/sciences* a déjà discuté les mécanismes proposés du mode d'action de la chloroquine et de la résistance à ce produit [1]. Une équipe de New York (USA) vient de montrer que la chloroquine avait probablement pour fonction d'inhiber la polymérisation de l'hème. Le parasite se nourrit en effet dans les globules rouges infestés, aux dépens de l'hémoglobine qui libère son groupement prosthétique, l'hème. Ce dernier est, à l'état libre, hautement toxique pour le parasite qui le détoxifie par une réaction de polymérisation engendrant des granules insolubles d'un pigment brun appelé le pigment malarique ou hémozoïne. Dans ce polymère, les ions ferriques extrêmement réactifs et toxiques sont masqués du fait de leur engagement dans des ponts carboxylate/fer. Slater et Cerami [2] ont démontré qu'il existait un étroit parallélisme entre le potentiel des molécules de la famille de la chloroquine, c'est-à-dire les médicaments à cycle quinoléine, à inhiber l'hème-polymérase et leur pouvoir anti-paludéen. Quant au mécanisme de la résistance à la chloroquine, il semble être tout à fait indépendant de l'activité anti hème-polymérase et être plutôt relié à un mécanisme d'expulsion active de la drogue hors du parasite par l'intermédiaire d'un système de transporteurs rappelant le gène *mdr* (*multidrug resistance*) [3] chez les mammifères. Les recherches pharmacologiques peuvent donc, dès lors, s'orienter en deux directions : l'une d'entre elles consiste à inhiber le système de type *mdr* [1] ; l'autre serait la synthèse d'inhibiteurs de l'hème-polymérase d'une classe différente des quinoléines [4].

[1. Morseau S. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 729-35.]

[2. Slater AFG, Cerami A. *Nature* 1992 ; 355 : 167-9.]

[3. Marie JP. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 443-9.]

[4. Wellens TE. *Nature* 1992 ; 355 : 108-9.]

■■■ La 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ -OHS) dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La 11 $\beta$ -OHS convertit le glucocorticoïde actif chez le rat, la corticostérone, en un stéroïde inactif la 11-déshydrocorticostérone (et chez l'homme, le cortisol en cortisone) (*voir m/s n° 1, vol. 8, p. 91*). La 11 $\beta$ -OHS est une enzyme microsomiale dépendant du NADP<sup>+</sup>. Walker et al. (Edimbourg et New York, GB et USA) [1] ont montré que l'activité 11 $\beta$ -OHS était présente dans le muscle cardiaque et la paroi de l'aorte et d'autres artères, prédominant dans les plus petits vaisseaux, mais à un taux faible (très inférieur à celui mesuré dans le rein) ; le NADP<sup>+</sup> accroît la conversion dans tous les tissus. En immunohistochimie, l'immunoréactivité est détectée dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules musculaires cardiaques, mais non dans l'endothélium. En hybridation *in situ*, l'expression de l'ARNm 11 $\beta$ -OHS est localisée au muscle cardiaque et au muscle vasculaire. La localisation de la 11 $\beta$ -OHS et des récepteurs de la corticostérone dans le muscle lisse vasculaire suggère que l'enzyme pourrait agir par un mécanisme autocrine, contrôlant ainsi l'accès de l'hormone aux récepteurs de la même cellule. Dans le tissu cardiaque et vasculaire, il existe un contraste entre l'activité déshydrogénase faible et les fortes immunoréactivité et expression de l'ARNm. En fait, l'enzyme est bidirectionnelle et l'activité réductase qui est trop labile pour être aisément mesurée *in vitro*, pourrait prédominer dans ces tissus comme dans le foie.

[1. Walker BR, et al. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 3305-12.]