

Cancer et prolifération

Les bases biologiques de la prévention du cancer du poumon

Le cancer bronchique (ou cancer du poumon) représente la première cause de mort par cancer dans les pays occidentaux et son incidence augmente, en particulier dans la population féminine, compte tenu de l'évolution du tabagisme et des longs délais de survenue de ce cancer. Vue l'efficacité bien modeste des traitements actuels, une prévention s'impose en luttant contre le tabagisme, mais aussi par la prévention et la détection précoce du cancer bronchique.

Les 20, 21 et 22 octobre 1996 s'est tenu à Nancy un atelier international sur les bases biologiques de la prévention du cancer du poumon. Organisé sous les auspices de l'*International Association for the Study of Lung Cancer*, de l'Inserm, de la Ligue Nationale contre le Cancer, et de l'Université Henri-Poincaré, cette réunion de quatre-vingts médecins-biologistes européens et américains était complémentaire d'un atelier tenu en juin 1996, à Copenhague, sur les bases cliniques de la prévention du cancer bronchique. Cinq demi-journées ont été organisées autour de différents thèmes.

La biologie du cancer bronchique

Les connaissances, récemment acquises, des anomalies génétiques et moléculaires qui précèdent l'invasion et accompagnent les états préneoplasiques (hyperplasie, métaplasie, dysplasie, carcinome *in situ*) permettent d'envisager de nouvelles stratégies d'intervention thérapeutique précoce chez les patients à risques (F. Hirsch, Copenhague, Danemark). L'analyse moléculaire de lésions pré-invasives (figure 1), microdisséquées

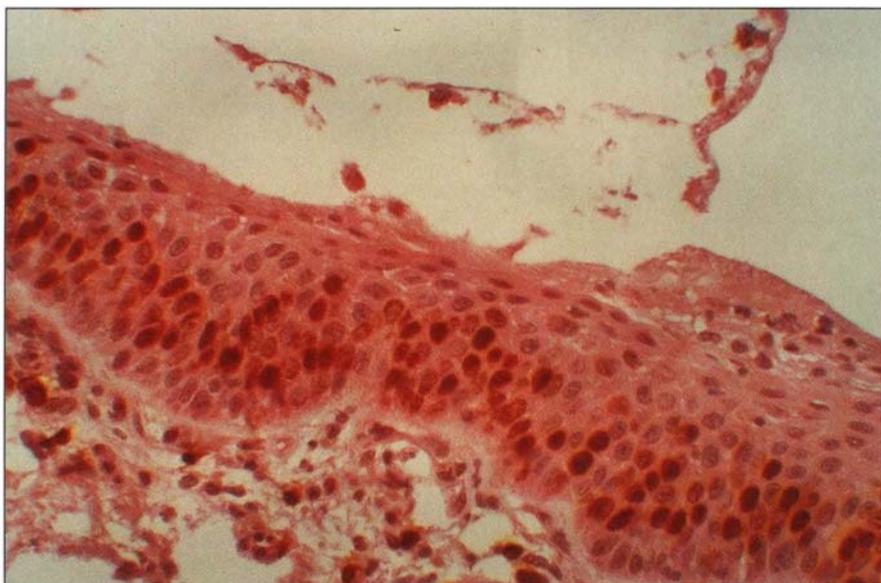


Figure 1. **Avantage mitotique observé au sein des lésions préneoplasiques.** Les noyaux des cellules en division sont marqués par un anticorps spécifique se fixant sur l'IldU administré en préopératoire, et incorporé dans l'ADN au cours de sa synthèse. L'indice élevé de marquage des cellules basales, dans cette dysplasie bronchique de bas grade, reflète l'avantage mitotique [6].

sur sections histologiques, a permis à A. Gazdar (Dallas, TX, USA) d'identifier des pertes d'allèles de gènes suppresseurs de tumeur (3p (?), 9p (*P16^{INK4}*), 17p (*P53*), 13q (*RB*)) dès les stades les plus précoces (hyperplasie), voire dans les muqueuses apparemment normales chez les fumeurs (3p-, 9p-) [1-7]. L'indice de perte d'allèles (nombre de pertes d'allèles/nombre de locus informatifs) est de 60 % dans les carcinomes *in situ*, et déjà de 10 % dans les muqueuses d'aspect normal chez les fumeurs. L'activité télomérasique, enzyme nécessaire au maintien de l'extrémité télomérique des chromosomes qui ont tendance à se raccour-

cir au fil des divisions cellulaires, est présente dans 80 % des tumeurs malignes, et son expression focale est intense dans les lésions micro-invasives et leurs carcinomes *in situ* adjacents, suggérant un nouveau marqueur d'irréversibilité des lésions préneoplasiques (*m/s* n° 7, vol. 8, p. 738). Les pertes d'allèles 3p- et 9p- seraient des marqueurs précoces de dommage diffus de l'ADN, alors que l'activité télomérase serait considérée comme un marqueur tardif, prédictif d'invasion (figure 2).

Par analyse parallèle de lésions de gravité croissante chez les mêmes patients, P. Rabbits (Cambridge, GB) a pu démontrer que les lésions sur le

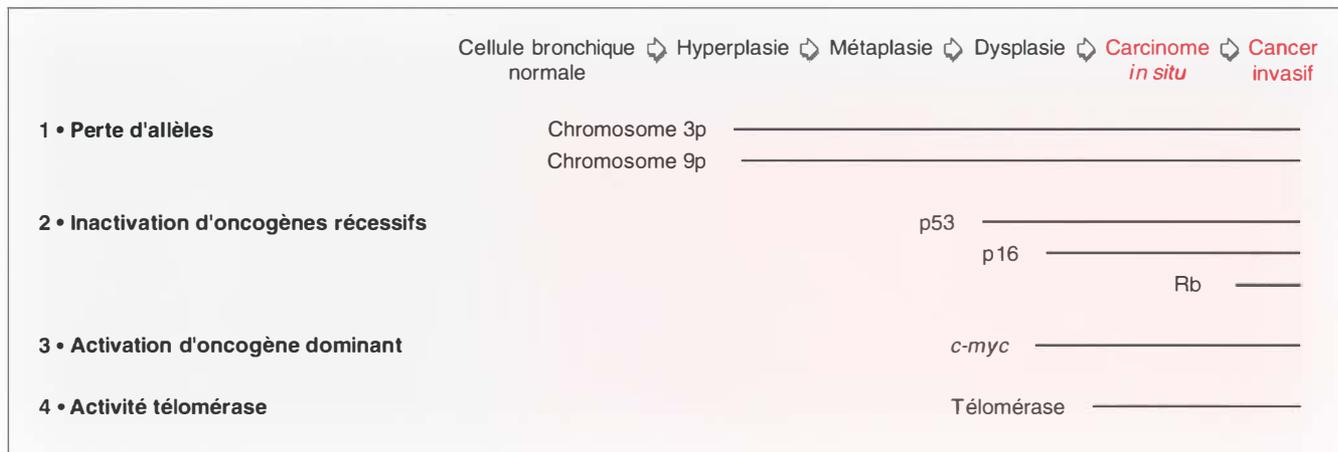


Figure 2. **Représentation schématique de la conception actuelle de la séquence des différents événements géniques survenant au cours de la transformation d'une cellule bronchique normale en cancer invasif.** Les différentes étapes histologiques de la transformation cellulaire s'accompagnent d'événements géniques dont la succession, bien que non formelle, débute dans le temps par la perte d'allèles.

chromosome 3p précédaient celles de p53 et que toutes deux s'aggravaient de façon séquentielle et progressive, de la métaplasie au cancer invasif, avec, au sein des métaplasies malpighiennes et des dysplasies, présence de sous-clônes portant la même lésion du gène *P53* que la tumeur. Enfin, les anomalies géniques préneoplasiques distantes chez un même sujet étaient clonalement reliées (mutations identiques spécifiques d'allèles).

J.M. Vignaud (Inserm U. 14, Nancy) a exposé le rôle des macrophages dans l'élaboration du stroma des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) par la sécrétion de cytokines (interleukine-1 α (IL-1 α), IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *transforming growth factor- β* (TGF- β) et *platelet-derived growth factor* (PDGF) (figure 3) [8], et celui des cellules tumorales par la sécrétion de PDGF A et B et de facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques (fumagilline, angiostatine) avec une forte prévalence des premiers. Il a montré la prolifération intense des cellules endothéliales dans le stroma des tumeurs dès les stades préneoplasiques comparée à celle des muqueuses normales voisines. Outre le rôle des protéases (*urokinase plasminogen activator* (uPA), stromélysine 3 (ST3) et autres métallo-protéases) d'origine fibroblastique dans le remodelage du stroma des cancers, uPA et ST3 sont déjà sécrétées par les cellules

tumorales des lésions pré-invasives à proximité des zones invasives [9] (autre marqueur d'irréversibilité des lésions?). V. Castronovo (Liège, Belgique) a insisté sur le renouvellement rapide des cellules endothéliales du stroma des cancers par la production, par les cellules tumorales, du VEGF (*vascular endothelial cell growth factor*) et

du b-FGF (*basic-fibroblast growth factor*) et sur le rôle inhibiteur de l'angiostatine sur la croissance des métastases.

Le cycle cellulaire

I. Schauer (Denver, CO, USA) a observé que l'expression des protéines régulatrices du cycle cellulaire (pRb) et

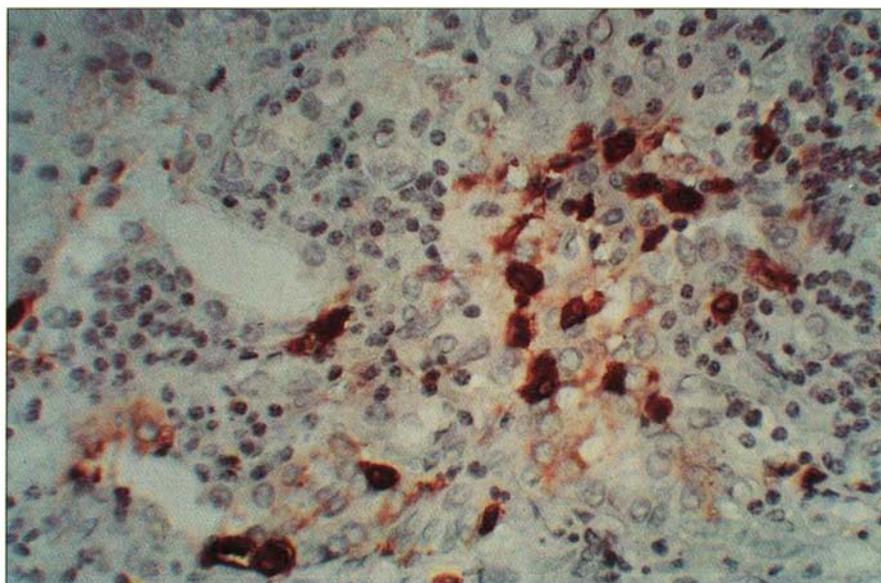


Figure 3. **Implication des cellules inflammatoires dans le développement du stroma au cours du cancer bronchique.** Les macrophages du stroma assurent la synthèse de PDGF-BB (détection par immunohistochimie) dans les cancers bronchiques non à petites cellules. Le PDGF est un facteur chimiotactique et de croissance pour les cellules mésenchymateuses, qui expriment à leur surface les récepteurs correspondants [8].

produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, cycline D1, p16^{INK4}, CDK: kinases dépendantes des cyclines) varie selon le type de cancer bronchique: à petites cellules (CBPC) ou CBNPC [10-13] (Tableau I). D'un point de vue thérapeutique, l'expression induite de p16 et d'ARN antisens *cycline D1* bloque la croissance cellulaire des CBNPC. Faisant la synthèse des modifications géniques survenant au cours de la cancérogenèse bronchique, X. Wang (Bethesda, Mary-

land, USA) a insisté sur les relations observées *in vitro* entre l'état fonctionnel de p53 et la réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie et a suggéré l'importance d'une telle évaluation prospective *in vivo*.

L'étude de la chimioprévention des cancers bronchiques nécessite, d'un point de vue pratique, la description de biomarqueurs intermédiaires du processus de cancérisation. W.K. Hong (Houston, TX, USA) s'est appuyé sur sa connaissance des épi-

théliomas de la tête et du cou, pour insister sur: (1) la corrélation existant entre l'accumulation de la protéine p53 et la progression histologique des lésions prénéoplasiques, avec installation d'une résistance aux effets biologiques des rétinoïdes; et (2) l'absence d'induction de l'expression du gène codant pour le récepteur β de l'acide rétinoïque (RAR- β) par le traitement par l'acide 13-*cis*-rétinoïque. En outre, l'existence d'anomalies de p53 au sein

Tableau I
CANCÉROGENÈSE BRONCHIQUE :
PRINCIPALES ANOMALIES GÉNIQUES OBSERVÉES

Anomalies	Incidence de l'anomalie selon le type de cancer		Références
	CBPC	CBNPC	
(1) Pertes d'allèles			
N° du chromosome (gène en cause)			
- chromosome 3p (<i>RARβ</i> , <i>FHIT</i> ,...)	++	+	[3, 4]
- chromosome 9p (<i>P16^{INK4}</i> , <i>P15</i>)	+	++	[5, 12]
- chromosome 13q (<i>RB</i>)	+	+	[1, 13]
- chromosome 17q (<i>P53</i>)	+	+	[27]
(2) Expression d'oncogènes dominantes			
- famille MYC (<i>C-MYC</i> , <i>L-MYC</i> , <i>N-MYC</i>); amplification, hyperexpression	++	+	[6, 36]
- famille RAS (<i>K-RAS</i> , <i>H-RAS</i> , <i>N-RAS</i>): mutation activatrice		+	[19]
- <i>RAF-1</i> : hyperexpression	+		[37]
- <i>ERBB1</i> : amplification, hyperexpression		+	[38]
- <i>ERBB2-NEU</i> : amplification, hyperexpression		+	[38]
(3) Inactivation d'oncogènes récessifs			
- <i>P53</i>	++	+	[6, 27]
- <i>RB</i>	++	+	[13]
(4) Régulation du cycle cellulaire			
- cycline D1: hyperexpression		+	[11]
- <i>CDK4</i> : hyperexpression	+		[10]
- <i>CDK6</i> : hyperexpression		+	[10]
(5) Boucle autocrine de croissance cellulaire			
- bombésine/GRP-R	+		[16]
- adrénoméduline/R	+	++	[17]
- <i>epidermal growth factor (EGF)/erb1</i>		+	[38]
- <i>insulin-like growth factor-1 (IGF-1/IGF-R)</i>		+	[39]
- <i>stem cell factor (SCF)/c-kit</i>	+		[40]

RAR- β : gène du récepteur RAR- β de l'acide rétinoïque.
FHIT: fragile histidine triade, gène candidat (suppresseur de tumeur).
CBPC: cancer bronchique à petites cellules.
CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules.
CDK: gènes codant pour des cyclin-dependent protein kinases.

d'une tumeur initiale de la tête ou du cou favorise l'apparition d'une deuxième tumeur ainsi que d'une récurrence de la tumeur primitive [14]. Le rôle des peptides régulateurs de la division cellulaire (bombésine, vasopressine, endothéline, bradykinine, ...) et des voies de transmission du signal cellulaire a été développé par E. Rozengurt (Londres, GB), qui insista sur la description, par son groupe, d'une nouvelle tyrosine kinase cytosolique p125^{FAK} ainsi que sur la protéine associée du cytosquelette, la paxilline, permettant la description des voies d'activation de la division cellulaire (*m/s n° 1, vol. 13, p. 103*) [15]. J. Battey (Rockville, MD, USA) a montré le rôle du couple bombésine-récepteur du *gastrin releasing peptide* (GRP-R, ou bb2) comme cible d'intervention et de prévention, compte tenu du rôle de la bombésine dans la promotion de la croissance de certaines lignées cellulaires de cancers bronchiques par un mécanisme autocrine [16]. Enfin, A. Martinez (Bethesda, MD, USA) et F. Cuttitta (Bethesda, MD, USA) ont décrit le rôle potentiel de l'adrénomédulline, un neuropeptide hypotenseur puissant, qui est un facteur de croissance pour les cellules de l'épithélium bronchique au cours des phénomènes de réparation et de transformation cellulaires. Ce peptide est synthétisé par les cellules tumorales dans la moitié des CBPC et la majorité des CBNPC. La co-expression de ce peptide et de son récepteur, en particulier par les cellules tumorales, suggère un mécanisme autocrine de stimulation de la croissance cellulaire [17].

La transformation cellulaire

Le rôle dans la progression tumorale d'anomalies de la méthylation de l'ADN et du niveau d'expression de la cytosine 5-méthyltransférase a été suggéré. La méthylation de certains îlots CpG a été rattachée à des carcinogènes spécifiques. S. Hanash (Ann Arbor, MI, USA) a étudié les anomalies de méthylation de l'ADN dans les adénocarcinomes bronchiques et montré que certains îlots CpG sont hyperméthylés alors que d'autres sont hypométhylés, et que ces ano-

malies ne relèvent pas de phénomènes stochastiques [18]. L'identification des locus affectés est en cours. Les mutations du gène *K-RAS* et plus particulièrement au codon 12 sont présentes dans plus de 50 % des adénocarcinomes bronchiques. D.R. Jacobson (New York, NY, USA) propose d'utiliser la technique PCR-PIREMA (*PCR-primer-introduced restriction with enrichment of mutant alleles*) [19] à des fins de dépistage, mais en souligne les limites: il existe un faible pourcentage de faux positifs liés à l'infidélité de la Taq polymérase, et des mutations du gène *K-RAS* ont été détectées au sein du parenchyme pulmonaire sain siégeant à distance de la tumeur.

Les délétions 3p dans les cancers bronchiques surviennent à des localisations préférentielles: 3p14, 3p21, 3p24-25. L'analyse de ces délétions hémio- ou homozygotes a cependant démontré que la perte d'allèle n'est pas obligatoire. Au niveau de 3p14, un gène candidat au rôle de suppresseur de tumeur a été récemment identifié par G. Sozzi: *FHIT* (*fragile histidine triade*) [3]. La délétion 3p21-3 serait plus fréquente que la délétion 3p14. R. Gemmill (Denver, CO, USA) s'est interrogé sur les délétions 3p dans les préneoplasies bronchiques. Certaines dysplasies, n'ont, en effet, aucune délétion 3p. Par ailleurs 3p13 serait une cible précoce et spécifique de délétion dans les dysplasies et celle-ci précéderait toutes les autres altérations 3p.

Les cancers bronchioloalvéolaires sont des tumeurs rares, à l'histogénèse incertaine. J.F. Mornex (Inserm C/JF 93-08, Lyon) a montré que l'adénomatose pulmonaire du mouton, qui peut s'accompagner parfois d'une extension ganglionnaire médiastinale, voire viscérale, réalise un équivalent morphologique du carcinome bronchioloalvéolaire humain. L'adénomatose est une affection transmissible attribuée au *Jaagsiekte sheep retrovirus* (JSRV), invitant à rechercher la participation d'un rétrovirus dans les carcinomes bronchioloalvéolaires humains [20]. Selon E.C. Bradley (Montréal, QC, Canada) le récepteur RAR- β 2 de l'acide rétinoïque est faiblement synthétisé dans les lésions précancé-

reuses et les carcinomes épidermoïdes comportent une très fréquente perte d'hétérozygotie dans la région du gène *RAR- β* (3p24) [21]. Le gène codant pour ce récepteur est inductible, permettant la régression de lésions précancéreuses et diminuant la tumorigénicité de lignées cellulaires de carcinomes présentant une faible expression spontanée du gène du récepteur. Enfin, le gène codant pour la protéine ICAM-1 (*inter cellular adhesion molecule-1*), dont le rôle est important dans l'immunité antitumorale, est l'un des nombreux gènes dont l'expression est contrôlée par le RAR- β 2.

Les individus à risque

C. Bonaïti-Pellié (Inserm U. 351, Paris) et J. Seidgård (Lund, Suède) ont revu les connaissances concernant la prédisposition individuelle à développer un cancer bronchique [22-25]. Deux systèmes enzymatiques intervenant successivement dans la détoxification des xénobiotiques sont impliqués: (1) les cytochromes P450, responsables de la première étape enzymatique, participent à la transformation des procarcinogènes, tel que le 3-4-benzopyrène présent dans la fumée du tabac, en carcinogènes vrais, capables de constituer des adduits avec l'ADN et d'induire des mutations. L'expression de deux phénotypes, cytochrome P450 1A1 et 1A2 (CYP1A1 et CYP1A2), augmente, selon un mode co-dominant monogénique, le risque de cancer bronchique chez le fumeur; (2) les observations antérieures, en particulier japonaises, concernant le rôle de certains phénotypes de la glutathion-S-transférase (GST) ne semblent pas confirmées dans d'autres populations.

T. Soussi (Inserm U. 301, Paris) a rappelé la corrélation entre les concentrations d'anticorps anti-p53 circulants et l'évolution de la masse tumorale dans ce cancer et a insisté sur la possibilité de dépistage par la recherche de cet anticorps sérique, car la mutation de p53, pouvant entraîner l'apparition d'anticorps contre cette nouvelle protéine, peut être un événement précoce au cours de la cancérogenèse (*figure 4*) [26-28].

Les méthodes de dépistage évaluées à ce jour chez des sujets à risques, avec radiographie thoracique systématique associée ou non à une cytologie sur crachats, se sont avérées très coûteuses et peu efficaces. Aussi, deux nouvelles voies sont en cours d'évaluation: (1) le dépistage endoscopique utilisant l'autofluorescence de la muqueuse bronchique à la recherche de lésions préneoplasiques et/ou de carcinomes *in situ* [technique développée par l'équipe de S. Lam (Vancouver, Colombie Britannique, Canada)]; (2) M. Tockman (Baltimore, MD, USA) a insisté sur l'utilisation d'anticorps spécifiques en immuno-cytologie sur crachats qui permettent une détection précoce des lésions préneoplasiques. Ainsi, l'expression élevée d'une protéine de 31 kDa, homologue de la *pre-mRNA binding heterogeneous nuclear ribonuclear protein* (hn RNP A2/B1), détectée à l'aide d'un anticorps spécifique sur cytologie de l'expectoration, a une valeur prédictive positive d'environ 66% d'apparition d'un cancer dans les 2 ans [29]. Enfin, J. Field (Liverpool, GB) a insisté sur la place de l'évaluation du déficit des mécanismes de réparation de l'ADN et de l'étude, grâce aux microsatellites, de l'instabilité génique avec perte chro-

mosomique au cours des lésions préneoplasiques [30].

La prévention des cancers bronchiques

Selon A. Sasco (Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon), des variations d'incidence du cancer bronchique très larges existent d'un pays à un autre [31]. En France et chez l'homme, ce cancer représente la première cause de décès par cancer car, malgré de nombreuses améliorations thérapeutiques, le pronostic stagne depuis 10 ans. Il est donc impératif de mettre en place une prévention efficace: (1) prévention primaire contre le tabagisme (impliqué directement dans plus de 85% des cas, à côté de nombreux autres cancérogènes: radon, goudrons, silice...) et (2) prévention primaire élargie aux ex-fumeurs et aux survivants opérés d'un premier cancer bronchique qui sont, selon le principe de la cancérisation en champ (*field cancerization*), sujets à développer une seconde tumeur pharyngo-laryngopulmonaire.

L'épidémiologie moléculaire a montré que les préneoplasies bronchiques sont le siège d'anomalies géniques retrouvées dans les tumeurs

bronchiques des mêmes sujets. Ces lésions touchent aussi la muqueuse bronchique apparemment saine des fumeurs. Pour assurer un dépistage et une prévention élargis, la robotique, incluant le *hardware* comme le *software*, pour l'étude de grandes quantités de petits échantillons d'ADN est en plein développement aux USA grâce, en particulier, à l'aide massive des autorités gouvernementales et devrait permettre selon M. Hogan (Houston, TX, USA) le criblage extensif des populations à risques, avec mise en place d'une prévention plus ciblée.

La vitamine A acide a permis, chez l'animal, d'induire une régression des états préneoplasiques. J. M. Mulshine (Bethesda, MD, USA) propose de délivrer la vitamine A acide directement sur le site bronchique par aérosols [32]. Restent à définir: les populations à risques, les modalités d'administration et les marqueurs qui permettront d'apprécier l'efficacité. L'utilisation de la fibroscopie bronchique, tout en sachant qu'elle ne permet d'explorer que la partie proximale de l'arbre respiratoire, est envisageable. Plus généralement, d'autres agents de chimioprévention doivent être envisagés, comme une (1) meilleure alimentation selon H. Fujiki (Saitama, Japon), avec ingestion (2) de thé vert qui contient des agents prévenant la transformation cellulaire [33], et (3) d'antioxydants, selon U. Pastorino (Londres, GB), qui a toutefois rappelé le caractère décevant des premiers essais cliniques utilisant le β -carotène, éventuellement associé à la vitamine E ou A, chez les grands fumeurs continuant de fumer [34].

Enfin, A. Pavirani (Transgène SA, Strasbourg) a revu les principes et les résultats actuels de la thérapie génique curatrice pouvant offrir un espoir dans les prochaines années, grâce à l'utilisation de gènes codant, par exemple, pour l'IL-2 ou la protéine p53 [35].

Pour conclure

L'arrêt du tabac reste la clé de voûte de la prévention primaire des cancers bronchiques. Pour tous ceux qui ont fait l'effort d'arrêter de fumer, une prévention efficace semble envisa-

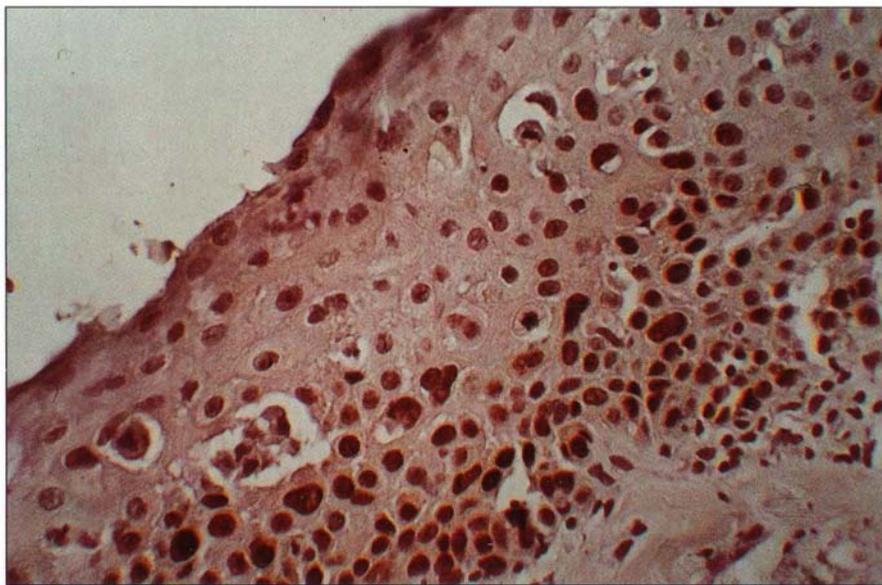


Figure 4. **Inactivation d'un gène suppresseur de tumeur dans les lésions pré-cancéreuses.** Accumulation de la protéine p53 mutée, non fonctionnelle, au sein d'une dysplasie bronchique de haut grade [6].

geable avec le développement parallèle de technologies fines de dépistage et d'analyse des préneoplasies bronchiques, et de thérapeutiques spécifiques contrôlant la transformation des cellules de l'épithélium bronchique ■

RÉFÉRENCES

- Gazdar AF, Bader S, Hung J, Kishimoto Y, Sekido Y, Sugio K, Virmani A, Carbone DP, Minna JD. Molecular genetic changes found in human lung cancer and its precursor lesions. In: *Molecular genetic changes found in human lung cancer and its precursor lesions*. New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1995: 565-72.
- Minna JD, Sekido Y, Fong K, Gazdar AF. Molecular biology of lung cancer. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Molecular biology of cancer*. Philadelphia: Lippincott, 1997: Chapitre 30.1.
- Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, Baffa R, Corticelli MG, Inoue H, Torielli S, Pilotti S, Ohta M, Huebner K, Croce CM. The *FHIT* gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell* 1996; 85: 17-26.
- Hung J, Kishimoto Y, Sugio K, Virmani A, McIntire DD, Minna JD, Gazdar AF. Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. *JAMA* 1995; 273: 558-63.
- Kishimoto Y, Sugio K, Mitsudomi T, Oyama T, Virmani A, McIntire DD, Gazdar AF. Allele specific loss of chromosome 9p in preneoplastic lesions accompanying non-small cell lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1224-9.
- Klein N, Vignaud JM, Sadmi M, Plénat F, Borrelly J, Duprez A, Martinet Y, Martinet N. Squamous metaplasia expression of proto-oncogenes and *P53* in lung cancer patients. *Lab Invest* 1993; 68: 26-32.
- Thiberville L, Payne P, Vielkinds J, LeRiche J, Horsman D, Nouvet G, Palcic B, Lam S. Evidence of cumulative gene losses with progression of premalignant epithelial lesions to carcinoma of the bronchus. *Cancer Res* 1995; 55: 5133-9.
- Vignaud JM, Marie B, Klein N, Plénat F, Pech M, Borrelly J, Martinet N, Duprez A, Martinet Y. The role of platelet-derived growth factor production by tumor-associated macrophages in tumor stroma formation in lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 5455-63.
- Bolon I, Brambilla E, Vandenbunder B, Robert C, Lantuejoul S, Brambilla C. Changes in the expression of matrix proteases and of the transcription factor c-Ets-1 during progression of precancerous bronchial lesions. *Lab Invest* 1996; 75: 1-13.
- Sclafani RA, Schauer IE. Cell cycle control and cancer: lessons from lung cancer. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1S-5S.
- Schauer IE, Siriwardana S, Langan TA, Sclafani RA. Cyclin D1 overexpression vs. Rb inactivation: alternate mechanisms of growth control evasion in non-small cell and small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7827-31.
- Shapiro GI, Park JE, Edwards CD, Mao L, Merlo A, Sidransky D. Multiple mechanism of p16^{INK4A} inactivation in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res* 1995; 55: 6200-9.
- Gouyer V, Gazzeri S, Brambilla E, Bolon I, Moro D, Perron P, Benabid AL, Brambilla C. Loss of heterozygosity at the *RB* locus correlates with loss of RB protein in primary malignant neuro-endocrine lung carcinomas. *Int J Cancer* 1994; 58: 818-24.
- Lotan R, Xu XC, Lippman SM, Ro JY, Lee JS, Lee JJ, Hong WK. Suppression of retinoic acid receptor β in premalignant oral lesions and its upregulation by isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1405-10.
- Seckl MJ, Higgins T, Widmer F, Rozenfurt E. [DArg¹, DTrp^{5,7,9}, Leu¹¹] Substance P: a novel and potent inhibitor of signal transduction and growth *in vitro* and *in vivo* in small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 1997; 57: 51-4.
- Moustafa A, Tsao MS, Battey JF, Viallet J. Expression of the gastrin-releasing peptide receptor confers a growth response to bombesin in immortalized human bronchial epithelial cells. *Cancer Res* 1995; 55: 1853-5.
- Miller MJ, Martinez A, Unsworth EJ, Thiele CJ, Moody TW, Elsasser T, Cuttitta F. Adrenomedullin expression in human tumor cell lines, its potential role as an autocrine growth factor. *J Biol Chem* 1996; 271: 23345-51.
- Kuick R, Asakawa J, Neel JV, Satoh C, Hanash SM. High yield of restriction fragment length polymorphisms in two-dimensional separations of human genomic DNA. *Genomics* 1995; 25: 345-53.
- Mills NE, Fishman CL, Scholes J, Anderson SE, Rom WN, Jacobson DR. Detection of K-ras oncogene mutations in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1056-60.
- Mornex JF, Lena P, Loire R, Cozon G, Greenland T, Guiguen F, Jacquier MF, Cordier G. Lentivirus-induced interstitial lung disease: pulmonary pathology in sheep spontaneously infected by the visna-maedi virus. *Vet Res* 1994; 25: 478-88.
- Houle B, Rochette-Egly C, Bradley WEC. Tumor-suppressive effect of the retinoic acid receptor β in human epidermoid lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 985-9.
- Hill C. Mortalité liée au tabagisme. *Rev Prat* 1993; 43: 1209-13.
- Benhamou S, Bonaïti-Pellié C. Susceptibilité au cancer bronchique: un exemple d'interaction génétique-environnement. *Ann Biol Clin* 1995; 53: 507-13.
- Bouchardy C, Benhamou S, Dayer P. The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res* 1996; 56: 251-3.
- Alexandrie AK, Ingelman-Sundberg M, Seidegård J, Tornling G, Rannug A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1785-90.
- Soussi T, May P. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution: a second look. *J Mol Biol* 1996; 260: 623-37.
- Sozzi G, Miozzo M, Donghi R. Deletions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. *Cancer Res* 1992; 52: 6079-82.
- Schlichtholz B, Tredaniel J, Lubin R, Zalcman G, Hirsch A, Soussi T. Analyses of p53 antibodies in sera of patients with lung carcinoma define immunodominant regions in the p53 protein. *Br J Cancer* 1994; 69: 809-16.
- Zhou J, Mulshine JL, Unsworth EJ, Avis I, Cuttitta F, Treston A. Purification and characterization of a protein that permits early detection of lung cancer. Identification of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2/B1 as the antigen for monoclonal antibody 703D4. *J Biol Chem* 1996; 271: 10760-6.
- Field JK, Neville EM, Stewart MP, Swift A, Liloglou T, Risk JM. Fractional allele loss data indicate genetic populations in the development of non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1968-74.
- Parkin DM, Sasco AJ. Lung cancer: worldwide variation in occurrence and proportion attributable to tobacco use. *Lung Cancer* 1993; 9: 1-16.
- Mulshine JL. Fostering chemoprevention agent development: how to proceed? *J Cell Biochem* 1995; 22S: 254-9.
- Wang ZY, Hong JY, Huang MT, Reuhl K, Conney AH, Yang CS. Inhibition of N-nitrosodiethylamine-and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced tumorigenesis in A/J mice by green tea and black tea. *Cancer Res* 1992; 52: 1943-7.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams Jr. JH, Barhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
- Tursz T, Le Cesne A, Baldeyrou P, Gautier E, Opolon P, Schatz C, Pavirani A, Courtney M, Lamy D, Ragot T, Saulnier P, Andrement A, Monier R, Perricaudet M, Le Chevallier T. Recombinant adenoviral-mediated gene transfer: preliminary report of a phase I study in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1857-63.
- Gazzeri S, Brambilla E, Caron de Fromental C, Gouyer V, Moro D, Perron P, Berger F, Brambilla C. p53 genetic abnormality

ties and Myc activation in human lung carcinoma. *Int J Cancer* 1994; 58: 24-32.

37. Viallet J, Minna JD. Dominant oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of lung cancer. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1990; 2: 225-32.

38. Volm M, Efferth T, Mattern J. Oncoprotein (c-erbB1, c-erbB2, c-fos) and suppressor gene product (p53) expression in squamous cell carcinomas of the lung. Clinical and biological correlations. *Anticancer Res* 1992; 12: 11-20.

39. Nakanishi Y, Mulshine J, Kasprzyk P, Natale R, Maneckjee R, Avis I, Treston A, Gazdar A, Minna J, Cuttitta F. Insulin-like growth factor-1 can stimulate the proliferation of human small cell lung cancer lines. *J Clin Invest* 1988; 82: 354-9.

40. Krystal GW, Hines SJ, Organ CP. Autocrine growth of small cell lung cancer mediated by coexpression of c-kit and stem cell factor. *Cancer Res* 1996; 56: 370-6.

TIRÉS À PART

Y. Martinet.

Yves Martinet

Professeur de pneumologie, Fédération de pneumologie, service de pneumologie, CHU, Inserm U. 14, Faculté de médecine de Nancy, Hôpital de Brabois, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Élisabeth Brambilla

Professeur d'anatomie pathologique, chef du service d'anatomie pathologique, CHU et Faculté de médecine de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex, France.

Jean-Pierre Martin

Directeur de recherche à l'Inserm, Inserm U. 295, Faculté de médecine de Rouen, avenue de l'Université, BP 97, 76803 Saint-Étienne-du-Rouvray Cedex, France.

Nadine Martinet

Directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 14, Faculté de médecine de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Jean-Michel Vignaud

Professeur d'anatomie-pathologique, Service d'anatomie pathologique, CHU, Inserm U. 14, Faculté de médecine de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **MRG, un nouveau gène suppresseur de tumeur absent dans les cancers du sein.** Ce gène a été identifié par séquençage différentiel direct des ADNc de banques établies à partir de sein normal et de carcinomes mammaires, dans le but de rechercher d'éventuels gènes suppresseurs de tumeur [1]. Il pouvait répondre à cette définition, son ADNc étant présent dans une banque de sein normal, mais absent de la banque de cancer mammaire [2]. La séquence de cet ADNc était très proche de celle de l'ADNc de l'inhibiteur de croissance mammaire *MDGI* (*mammary derived growth inhibitor*) décrit chez le bœuf et la souris [3]; il fut donc nommé *MRG* (*mammary-derived growth inhibitor-related gene*). Par hybridation *in situ*, les auteurs (Shi *et al.*, New York, USA) montrent que le gène *MRG* est exprimé dans la glande mammaire normale ou atteinte de mastopathie bénigne mais est à peine décelable dans les carcinomes du sein. L'hyperexpression de *MRG* trans-

fecté dans des lignées de type MDA-MB-231, dérivées de cancers du sein, réduit significativement la prolifération cellulaire et la croissance orthotopique de la tumeur chez des souris *nude* est diminuée de 4 à 6 fois par rapport à celle de tumeurs témoins n'exprimant pas *MRG*. Le cancer du sein se transforme par évolution clonale de cellules qui sont le siège de nombreux changements génétiques. On a fait l'hypothèse que la perte de gènes suppresseurs de tumeurs ou d'inhibiteurs de croissance jouerait un rôle critique dans le développement séquentiel du cancer du sein: hyperplasie bénigne, hyperplasie atypique, carcinome *in situ* puis carcinome invasif. Les résultats obtenus avec *MRG* sont en accord avec cette hypothèse et la perte de l'expression de *MRG* est peut être impliquée dans le développement et la progression du cancer du sein. L'activité inhibitrice tumorale de *MRG* est d'intensité comparable à celle observée avec les premiers antioncogènes décrits, le gène de susceptibilité au

rétinoblastome *RB* et *P53*. La perte de l'expression de *MRG* dans les cancers du sein et l'inhibition de la croissance tumorale mammaire par la réexpression de *MRG* suggèrent que c'est là un des inhibiteurs de croissance constituant un signal d'arrêt de croissance de la glande mammaire. En outre, ce gène a été localisé en un locus (1p32-35) [4] présentant une perte fréquente d'hétérozygotie dans les cancers du sein sporadiques [5]; la perte ou l'extinction de *MRG* ou de son récepteur pourraient donc être responsables de nombreux développements de cancers du sein.

[1. Thomas G. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.]

[2. Shi YE, *et al. Cancer Res* 1997; 57: 3084-91.]

[3. Rouayrenc JF. *Med Sci* 1997; 13: 89-92.]

[4. Huynh HT, *et al. Cancer Res* 1995; 55: 2225-31.]

[5. Bieche I, *et al. Cancer Res* 1994; 54: 4274-6.]