

7. Swensen J, Hoffman M, Skolnick MH, Neuhausen SL. Identification of a 14 kb deletion involving the promoter region of *BRCA1* in a breast cancer family. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1513-7.

8. Montagna M, Santacatterina M, Torri A, et al. Identification of a 3 kb Alu-mediated *BRCA1* gene rearrangement in two breast/ovarian cancer families. *Oncogene* 1999; 18: 4160-5.

9. Puget N, Stoppa-Lyonnet D, Sinilnikova OM, et al. Screening for germ-line rearrangements and regulatory mutations in *BRCA1* led to the identification of four new deletions. *Cancer Res* 1999; 59: 455-61.

10. Puget N, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, et al. An Alu-mediated 6 kb duplication in the *BRCA1* gene: a new founder mutation? *Am J Hum Genet* 1999; 64: 300-2.

11. Rohlfis EM, Puget N, Graham ML, et al. An Alu-mediated 7,1 kb deletion of *BRCA1* exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families that results in alternative splicing in exon 10. *Genes Chrom Cancer* 2000; 28: 300-7.

12. Smith TM, Lee MK, Szabo CI, et al. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene *BRCA1*. *Genome Res* 1996; 6: 1029-49.

13. Bensimon A, Simon A, Chiffaudel A, Croquette V, Heslot F, Bensimon D. Alignment and sensitive detection of DNA by a moving interface. *Science* 1994; 265: 2096-8.

14. Michalet X, Ekong R, Fougerousse F, et al. Dynamic molecular combing: Stretching the whole human genome for high-resolution studies. *Science* 1997; 277: 1518-23.

15. Michalet X, Bensimon A. Peignage moléculaire: cartographie physique du génome et diagnostic médical. *Med Sci* 1997; 13: 1299-305.

16. Gad S, Aurias A, Puget N, et al. Colour bar coding the *BRCA1* gene on combed DNA: a useful strategy for detecting large gene rearrangements. *Genes Chrom Cancer* 2001; 31: 75-84.

17. Gad S, Scheuner MT, Pages-Berhouet S, et al. Identification of a large rearrangement of the *BRCA1* gene using colour bar code on combed DNA in an American breast-ovarian cancer family previously studied by direct sequencing. *J Med Genet* 2001; 38: 388-91.

18. Forrest SM, Cross GS, Speer A, Gardner-Medwin D, Burn J, Davies KE. Preferential deletion of exons in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Nature* 1987; 329: 638-40.

19. Cassier M, Gaudillière JP. Un effet pervers du brevetage des gènes. *La Recherche* 2001; 341: 76-9.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Une nouvelle approche du traitement des neuroblastomes: un corps à corps très spécifique. Les neuroblastomes sont des tumeurs pédiatriques d'autant plus redoutables qu'elles répondent faiblement à toute chimiothérapie. Le seul traitement actuellement encourageant repose sur une polychimiothérapie incluant l'étoposide, un dérivé épipodophyllotoxine inhibiteur de l'ADN topoisomérase II. Cependant, les échecs cliniques sont malheureusement trop fréquents. Dans un article récent [1], une nouvelle approche d'immunochimiothérapie est proposée pour améliorer la réponse thérapeutique. La stratégie ADEPT (*antibody directed enzyme prodrug therapy*) proposée s'avère fort efficace puisqu'elle permet de réduire de 75 % la croissance tumorale de neuroblastomes xénogreffés chez la souris. Son objectif est d'amener une enzyme, l'aldolase, au niveau du site tumoral afin d'activer un précurseur théra-

peutique (pro-drogue) en molécule active. La stratégie mise en œuvre repose sur l'utilisation d'un anticorps catalytique 38C2 antialdolase, préparé par immunisation réactive, qui a démontré auparavant son efficacité *in vitro* pour catalyser l'aldolisation de pro-drogues de différents médicaments anticancéreux comme la doxorubicine et la camptothécine [2]. Les auteurs ont synthétisé une pro-drogue de l'étoposide en estérifiant la fonction phénol par une chaîne de structure complexe qui peut être éliminée *in situ* par des réactions de rétroaldolisation suivie d'une réaction de type rétro-Michael. Dans un modèle de neuroblastome xénogreffé chez la souris syngénique NXS2, les auteurs ont observé une réduction considérable de la croissance tumorale en présence de l'anticorps 38C2 injecté localement et de la pro-drogue administrée par voie systémique. A l'inverse, l'administration de la pro-drogue de l'étoposide à la dose

maximale tolérée de 40 mg/kg ne produit aucun effet antitumoral. Par ailleurs, les souris qui portent le neuroblastome ne présentent pas de signes de toxicité après l'administration de la pro-drogue à plus de 30 fois la dose maximale tolérée de l'étoposide. Apparemment, l'activation de la pro-drogue est catalysée uniquement par l'anticorps injecté au niveau du site tumoral, sans aucune activation par les enzymes endogènes. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des neuroblastomes et d'autres cancers peu sensibles à la chimiothérapie conventionnelle. D'ores et déjà des anticorps 38C2 humanisés ont été élaborés et permettent d'envisager des essais cliniques chez l'homme.

[1. Shabat D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98; 7528-33.]

[2. Shabat D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96; 6925-30.]

CLUB FRANCOPHONE DES CELLULES DENDRITIQUES

Site Internet : <http://www.cochin.inserm.fr/CFCD>

10-11 décembre 2001

Centre d'Information Scientifique
Institut Pasteur

28, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France

Renseignements

Secrétariat : Dr Colette Dezutter-Dambuyant

Unité INSERM 346, Pavillon R, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 02 85 – Fax : 04 72 11 02 90

E-mail : dezutter@lyon151.inserm.fr