

## **La [Met<sup>5</sup>]enképhaline et la gastrine se déguisent en facteurs de croissance « rivaux » dans le cancer du côlon**

Malgré quarante ans de recherches assidues, le triste palmarès du cancer colorectal montre peu de signes d'amélioration: 160 000 nouveaux cas et 65 000 morts par an sont encore aujourd'hui recensés aux États-Unis. C'est vers les facteurs de croissance que s'orientent de nombreuses études en cancérogenèse. La raison majeure est la découverte dans les cancers chez l'homme de nombreuses altérations au niveau de gènes codant pour ces molécules [1], offrant la possibilité de créer des outils thérapeutiques ciblant plus spécifiquement les cellules cancéreuses. Outre les facteurs de croissance « authentiques » comme l'EGF (*epidermal growth factor*) et le TGF $\alpha$  (*transforming growth factor  $\alpha$* ), des peptides n'ayant *a priori* aucune relation directe avec la prolifération cellulaire sont reconnus aujourd'hui comme acteurs privilégiés dans le contrôle des processus de cancérisation au niveau du système digestif. C'est le cas de la [Met<sup>5</sup>]enképhaline, connue pour son rôle analgésique et neuromodulateur, et de la gastrine, principal stimulateur de la sécrétion acide gastrique, deux peptides dont les rôles respectifs de modulateur et d'inducteur de la tumorigenèse des cancers colorectaux sont aujourd'hui confirmés [2-4]. Ainsi, une équipe américaine de Pennsylvanie démontre que la [Met<sup>5</sup>]enképhaline, peptide de 5 acides aminés synthétisé dans des tissus nerveux et non nerveux, est capable de retarder la croissance *in vivo* chez la souris de tumeurs coliques d'origine humaine, voire de bloquer leur apparition [2]. En outre, cette équipe confirme que la [Met<sup>5</sup>]enképhaline agit par un effet inhibiteur direct sur la proliféra-

tion cellulaire [3], justifiant son deuxième nom de « facteur de croissance opiacé ». La gastrine, quant à elle, se voit attribuer définitivement un rôle tumorigène autocrine, fruit d'une collaboration américano-anglaise ayant mis en œuvre une stratégie ARN antisens [4].

La présence de peptides opiacés et de leurs récepteurs dans des cancers coliques humains suggère l'importance de ce système biologique dans le développement des tumeurs coliques. Pour étayer cette hypothèse, ont été réalisées des greffes de cellules HT-29 (issues d'un adénocarcinome colique humain) chez des souris athymiques, soumises quotidiennement à des injections de [Met<sup>5</sup>]enképhaline. Vingt et un jours après l'inoculation des cellules, 93 % des souris témoins développent des tumeurs, contre seulement 14-28 % des souris traitées par l'opiacé. Au jour 50, plus de 50 % des animaux traités restent indemnes, attestant le rôle anti-oncogénique de la [Met<sup>5</sup>]enképhaline sur le développement *in vivo* de tumeurs de côlon humain. La naloxone, un antagoniste des récepteurs opiacés, abolit l'effet inhibiteur de la [Met<sup>5</sup>]enképhaline sur le développement des tumeurs. La [Met<sup>5</sup>]enképhaline, qui retarde aussi considérablement l'apparition de la tumeur chez les souris, agit probablement sur des étapes extrêmement précoces de l'oncogenèse. La présence du peptide et de récepteur  $\zeta$  au niveau même de la tumeur indique que la [Met<sup>5</sup>]enképhaline agit par un mécanisme autocrine, ce système opiacé faisant probablement partie intégrante de la tumeur colique. Parmi une variété de ligands des récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\epsilon$ ,  $\rho$  et

$\zeta$  [5], la [Met<sup>5</sup>]enképhaline (ligand des types  $\mu$  et  $\delta$  dans les cellules neuronales et, en tant que facteur de croissance, ligand du type  $\zeta$ ) est seule capable d'inhiber la croissance des cellules HT-29 *in vitro* [3]. Cet effet inhibiteur, bloqué par la naloxone, est levé après retrait du peptide du milieu, assurant ainsi que la [Met<sup>5</sup>]enképhaline agit directement sur la prolifération cellulaire et non par un effet toxique sur les cellules. En outre, un anticorps dirigé contre la [Met<sup>5</sup>]enképhaline bloque l'effet inhibiteur du peptide sur la croissance des cellules HT-29. Enfin, un antagoniste des récepteurs opiacés à effet durable (la naltrexone) induit à lui seul en 12 heures le quasi-doublement des cellules. Ces résultats démontrent que la [Met<sup>5</sup>]enképhaline exerce par un mécanisme autocrine un effet tonique inhibiteur permanent sur la prolifération cellulaire. La [Met<sup>5</sup>]enképhaline étant le seul peptide opiacé du tractus digestif capable de contrôler la croissance cellulaire, il est probable qu'un défaut dans la machine produisant cet élément supprimeur de tumeur puisse contribuer, chez l'homme, au développement de certaines formes de cancers coliques.

C'est un tout autre rôle que joue la gastrine au niveau du cancer du côlon. En effet, alors que 60-80 % des cancers coliques expriment le gène de la gastrine, l'action tumorigène autocrine du peptide au niveau du côlon, suggérée depuis longtemps, vient d'être définitivement démontrée grâce à la mise en œuvre d'une stratégie ARN antisens [4]. Un vecteur d'expression contenant un ADNc de la gastrine en orientation antisens (placé sous le contrôle trans-

criptionnel du promoteur CMV) a été transfecté dans différentes lignées de cellules issues de cancers coliques humains. L'étude *in vitro* de la croissance des différents clones stables de cellules exprimant l'ARN antisens de la gastrine, et l'étude *in vivo* après inoculation à des souris athymiques, ont montré que la lignée Colo-320, qui synthétise normalement une quantité faible de gastrine, présente une morphologie fortement altérée (taille décuplée, cellules multinucléées et présence de nombreuses mitochondries), et s'arrête de proliférer après quelques passages en culture. Dans le cas des cellules HTC-116 (qui synthétisent davantage de gastrine), le phénotype observé est identique bien que moins marqué.

Alors que tous les clones témoins donnent naissance *in vivo* à des tumeurs bien développées chez des souris athymiques, quasiment aucun clone antisens n'induit de tumeurs. L'ensemble de ces résultats démontre que l'inhibition spécifique de la synthèse de gastrine dans deux lignées de cellules de cancers coliques humains conduit à inhiber la croissance de ces cellules, ce qui confirme les effets prolifératifs auto-crines puissants de la gastrine sur le cancer du côlon. Compte tenu du fait que la majorité des cancers coliques humains synthétisent la gastrine, ces résultats permettent de penser qu'une stratégie « anti-gastrine » inhibant la synthèse ou l'activité biologique de ce peptide

pourrait avoir un avenir thérapeutique dans ce type de tumeurs.

**B.A.**

1. Aaronson SA. Growth factors and cancer. *Science* 1991; 254: 1146-53.
2. Zagon IS, Hytrek SD, Lang CM, Smith JP, McGarrity TJ, Wu Y, McLaughlin PJ. Opioid growth factor ([Met<sup>5</sup>]enkephalin) prevents the incidence and retards the growth of human colon cancer. *Am J Physiol* 1996; 271: R780-6.
3. Zagon IS, Hytrek SD, McLaughlin PJ. Opioid growth factor tonically inhibits human colon cancer cell proliferation in tissue culture. *Am J Physiol* 1996; 271: R511-8.
4. Singh P, Owlia A, Varro A, Dai B, Rajaraman S, Wood T. Gastrin gene expression is required for the proliferation and tumorigenicity of human colon cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56: 4111-5.
5. Noël F, Iourgenko V, Pouille Y, Hanoune J. Approches moléculaires de l'action des opiacés. *Med Sci* 1994; 10: 1116-26.



## 7<sup>e</sup> appel d'offres Sidaction destiné aux chercheurs cliniciens et fondamentalistes

**Fondation pour la Recherche Médicale**

Le Comité Scientifique SIDA a lancé 6 appels d'offres en Juin 94, octobre 94, janvier 95, juillet 95, janvier 96, avril 96, qui ont permis de financer plus de 320 projets de recherche et près de 300 bourses

**Le Comité Scientifique SIDA propose un nouvel appel d'offres non thématique**

### Subventions

Les projets peuvent concerner tous les domaines de la recherche fondamentale, y compris les sciences sociales, mais également les domaines de la recherche clinique et thérapeutique.

L'aide à la recherche clinique, pour les services ou unités cliniques particulièrement impliqués dans la prise en charge des patients, sera également prise en compte.

Les projets déjà financés par l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (subventions) pourront être aidés dans un souci de complémentarité, en particulier au niveau des moyens en personnel.

Un petit nombre de projets concernant l'Afrique ou l'Asie du Sud Est pourra être retenu par le Comité Scientifique SIDA en accord avec le Comité Associatif.

### Bourses

Elles sont destinées à des chercheurs français ou étrangers de niveau post-doctoral, des médecins ou pharmaciens se consacrant à la recherche clinique et thérapeutique, des statisticiens ou des informaticiens dont les projets intéressent le SIDA.

Elles pourront être également attribuées à des étudiants dans leur dernière année de thèse et nécessitant une bourse de soudure.

Ces bourses sont accordées pour un an, renouvelable un an. Elles peuvent être renouvelées, exceptionnellement, pour une 3<sup>e</sup> année.

Des stages de durée limitée (1 à 3 mois) de chercheurs français à l'étranger pourront également être financés.

Un rapport scientifique sera demandé au terme de la bourse.

Les dossiers peuvent être obtenus exclusivement sur demande écrite (courrier ou fax) à l'adresse suivante :



Fondation pour la Recherche Médicale  
Appel d'offres SIDACTION  
54, rue de Varenne - 75335 PARIS - Cedex 07  
Fax : 01 44 39 75 99