

## Références (suite)

1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14717-22.

7. Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 171-9.

8. Babic AM, Kireeva ML, Kolesnikova TV, Lau LF. CYR61, a product of a growth factor-inducible

immediate early gene, promotes angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6355-60.

9. Martinerie C, Huff V, Joubert I *et al.* Structural analysis of the human nov proto-oncogene and expression in Wilms tumor. *Oncogene* 1994; 9: 2729-32.

10. Kim HS, Nagalla SR, Oh Y, *et al.* Identification

of a family of low-affinity insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs): characterization of connective tissue growth factor as a member of the IGFBP superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12981-6.

11. He TC, Sparks AB, Rago C, *et al.* Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998; 281: 1509-12.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La protéase à sérine NES1, un nouveau suppresseur de tumeur du sein et de la prostate.** On vient d'assigner le rôle de suppresseur de tumeur dans le tissu mammaire (*m/s* 1997, n° 12, p. 1471), à la protéase à sérine NES1 (*normal epithelial cell specific-1*) [1, 2]. Son gène a été mis en évidence par hybridation soustractive d'une lignée de cellules épithéliales mammaires humaines, 76N, et de la même lignée tumorale ayant subi une transformation cancéreuse induite par irradiation  $\gamma$ , 76R-30. L'analyse de la séquence d'un clone d'ADNc complet prédit une chaîne polypeptidique de 30 kDa. Les recherches dans les banques de données ont montré une similitude de 50-63% et une identité de 34-42% avec plusieurs types de protéases à sérine: la famille de la trypsine, la famille des kallikréines (incluant l'antigène spécifique de la prostate (PSA), et la famille des protéases qui clivent les domaines *kringle* des facteurs de croissance. Tous les résidus d'acides aminés déterminants pour la liaison du substrat, la spécificité et l'activité catalytique des protéases à sérine sont conservés dans la séquence de la protéine NES1, suggérant une activité protéasique. Il s'agit en outre d'une protéine sécrétée. Son transcrit a été mis en évidence dans le thymus, la prostate, les testicules, l'intestin grêle, le côlon, le pancréas, le poumon, le cœur, avec le taux le plus élevé dans l'ovaire. Cette expression est réduite, voire complètement supprimée, dans les lignées cancéreuses mammaires. Par hybridation *in situ*, le gène NES1 a été localisé sur le chromosome 19, en 19q13.3, région contenant d'autres gènes de protéases apparentées à NES1 (les kallikréines et le PSA) et remaniée dans les cancers humains [2]. L'expression stable de NES1 dans des lignées cellulaires de cancers du sein dépourvues de NES1

(lignée MDA-MB-231) en supprime l'oncogénicité, comme le montre l'absence d'apparition de tumeurs chez les souris *nude* auxquelles elles sont injectées. En raison de la localisation identique du gène codant pour le PSA sur le chromosome 19, des expériences similaires ont été réalisées avec des lignées cancéreuses de tissu prostatique et ont abouti à des résultats identiques: l'expression du transcrit de NES1 est réglée négativement au cours de la croissance tumorale dans les cancers de la prostate. Tous ces arguments confirment le rôle de NES1 en tant que gène suppresseur de tumeur. Alors que les protéases sont habituellement impliquées dans le processus invasif tumoral, NES1 a, au contraire, un effet inhibiteur sur la croissance tumorale [3]. Le mécanisme d'action, encore inconnu, pourrait être dû à un effet indirect de la protéase: inhibition d'un facteur de croissance ou de différenciation, ou bien activation d'autres inhibiteurs.

[1. Liu XL, *et al.* *Cancer Res* 1996; 56: 3371-9.]

[2. Goyal J, *et al.* *Cancer Res* 1998; 58: 4782-6.]

[3. Edwards DR, *et al.* *Nature* 1998; 394: 527-8.]

■■■■ **Un médicament anticancéreux actif sur les xénogreffes tumorales à MDR.** L'un des problèmes majeurs posé aux oncologues est la résistance, développée par les cellules tumorales, aux médicaments anticancéreux tels que le paclitaxel ou Taxol®, utilisé pour le traitement d'un large spectre de tumeurs solides. Cette résistance acquise est relayée par divers mécanismes dont la surexpression de la glycoprotéine P responsable du transport de ces médicaments [1]. L'ensemble de ces

processus permet de faire acquérir à la cellule cancéreuse le phénotype de MDR (*multi-drug resistance*). De nouveaux anticancéreux, les macrolides naturels épithilones, tout en étant très éloignés en structure du paclitaxel, possèdent le même mécanisme d'action que celui-ci, à savoir la stabilisation des microtubules qui conduit à l'arrêt de la division cellulaire puis à la mort par apoptose [2]. Récemment, le laboratoire de S. Danishefsky (New York, USA) a montré que la famille des épithilones inhibe la croissance de toute une série de lignées tumorales à phénotype MDR pour le paclitaxel mais aussi pour la vinblastine, l'étoposide ou l'adriamycine [3]. A présent, le même laboratoire vient de montrer que, chez la souris athymique, la désoxy-épithilone B est capable de bloquer, parfois jusqu'à rémission totale, la croissance de tumeurs à MDR devenues résistantes au traitement par le paclitaxel, l'étoposide, la vinblastine ou l'adriamycine (doxorubicine) [4]. Ces résultats indiquent que les molécules anticancéreuses classiques n'induisent pas de résistance croisée avec l'épithilone. Cet énorme avantage se trouve renforcé par une synthèse chimique plus aisée que celle du paclitaxel et, surtout, par une meilleure solubilité aqueuse autorisant une meilleure biodisponibilité et donc une administration moins lourde au patient. Au total, toutes ces caractéristiques autorisent de réels espoirs en thérapeutique anticancéreuse.

[1. Lepage P, Gros P. *Med Sci* 1995; 11: 357-66.]

[2. Sackett D, Fojo T. *Cancer Chemother Biol Res Modif* 1997; 17: 59-79.]

[3. Chou TC, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9642-7.]

[4. Chou TC, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15798-802.]