

nir cette dissémination. Dans le traitement de la plupart des tumeurs solides, seule la chirurgie est une thérapie curative. On sait que des métastases peuvent se dévoiler ultérieurement, en particulier dans le cas du cancer du sein pour lequel la courbe de survie des malades après chirurgie et traitement radio ou chimiothérapeutique s'abaisse de façon constante. Chez ces sujets sans maladie apparente, des métastases peuvent donc survenir tardivement. Mais il apparaît clairement que, dans ce cas, l'acte chirurgical n'accélère pas la croissance des métastases.

Il est vraisemblable que des travaux futurs détermineront quelles tumeurs humaines sont associées à une circulation élevée d'angiostatine. On peut imaginer que, pour ces patients, l'ablation de la tumeur primitive soit suivie d'une thérapie adjuvante ciblée contre l'angiogénèse, avec l'angiostatine ou d'autres inhibiteurs.

Dans des modèles expérimentaux, plusieurs stratégies ont été développées avec succès pour inhiber l'angiogénèse tumorale. Ainsi,

l'administration systémique d'AGM 1470 [4], d'anticorps contre le bFGF, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ou l'angiogénine un ou deux jours après l'implantation de cellules cancéreuses sous la peau inhibent la croissance tumorale en bloquant l'angiogénèse. Cependant, avant d'envisager l'utilisation d'une telle démarche thérapeutique chez l'homme, il est intéressant de rappeler qu'elle peut être contradictoire avec le désir d'augmenter l'irrigation de la tumeur pour améliorer l'accès des médicaments en chimiothérapie, ou pour améliorer l'oxygénation des cellules cancéreuses dans le cas des radiothérapies. Il est aussi important de considérer que c'est l'anoxie qui tue les cellules cancéreuses, tandis que l'hypoxie a des effets adverses : induction de la production de facteurs angiogéniques, sélection de cellules résistantes et aggravation de la malignité des cellules cancéreuses. Les analyses *in vitro* et l'étude des modèles expérimentaux chez la souris permettent d'identifier les acteurs cellulaires et moléculaires de l'angi-

gène tumorale. Une analyse systémique qui permette d'évaluer l'importance et la quantité de chacun de ces composants, leur cinétique d'apparition et leurs interactions paraît indispensable avant d'envisager une utilisation thérapeutique chez l'homme.

**B.V.
M.F.P.**

1. Vandembunder B, Fafeur V, Wernert N, Stéhelin D. Analyse moléculaire de l'angiogénèse tumorale. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 516-27.

2. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin : a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994 ; 79 : 315-28.

3. Fidler IJ, Ellis LM. The implication of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994 ; 79 : 185-8.

4. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H, Folkman J. Synthetic analogues

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Neuropeptides : la peau de la grenouille n'a pas dit son dernier mot.

Les glandes à poison de la peau des amphibiens constituent une source exceptionnellement riche de peptides biologiquement actifs. L'abondance des peptides synthétisés y est telle que l'on peut souvent, à partir de la peau d'un seul animal, purifier suffisamment de matériel pour en déterminer la séquence. A titre d'exemple, la peau de certains amphibiens anoures contient environ 1 mg de thyrolibérine (TRH), quantité comparable à celle qu'avait isolée l'équipe de Roger Guillemin à partir de quelque 500 000 hypothalamus de mouton [1]. A ce jour, plus de 110 peptides différents ont été caractérisés à partir d'extraits de peau d'amphibiens, en particulier par l'équipe italienne de Vittorio Erspamer [2]. La plupart de

ces peptides appartiennent à des familles de polypeptides également exprimés dans le cerveau ou le tube digestif des mammifères : tachykinines, peptides opiacés, gastrine/cholécystokinine, bombésine/*gastrin releasing peptide*... Toutefois, à ce jour, aucun peptide de la famille du neuropeptide tyrosine (NPY) n'avait été identifié dans la peau des amphibiens. Deux équipes françaises (Institut Jacques Monod, Paris et INSERM U 413, Rouen) ont isolé récemment un nouveau peptide à partir de la peau d'une grenouille arboricole sud-américaine *Phyllomedusa bicolor* [3]. Il s'agit d'un peptide de 36 acides aminés qui présente une forte analogie de séquence avec le peptide tyrosine-tyrosine (PYY), un peptide de la famille du NPY. Le nouveau peptide, appelé *skin peptide tyrosine-tyrosine* (SPYY) présente

une activité mélanostatine (inhibition de la sécrétion de l'hormone mélanotrope par les cellules du lobe intermédiaire de l'hypophyse) comparable à celle du NPY [4]. La présence dans la peau de deux peptides hypophysiotropes qui contrôlent la sécrétion de l'hormone mélanotrope (TRH et SPYY) suggère l'existence d'une nouvelle boucle de régulation neuroendocrinienne entre le lobe intermédiaire de l'hypophyse et la peau chez les amphibiens.

[1. Burgus R, *et al.* *Nature* 1970 ; 350 : 498-500.]

[2. Erspamer V. *Trends Neurosci* 1983 ; 6 : 200-1.]

[3. Mor A, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 10295-9.]

[4. Chartrel N, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 3862-6.]