

045 Expressions de 7 protéines impliquées dans les voies de l'apoptose au cours de la carcinogenèse bronchique épidermoïde

C. Mascaux^{1,2}, B. Martin², A. Haller³, F. Feoli³, K. Willard-Gallo^{4,5}, V. Ninane⁶, J.P. Sculier²

¹ Aspirant FNRS (Fonds National de la recherche scientifique),

² Laboratoire de Cancérologie Pulmonaire,

³ Service d'Anatomopathologie,

⁴ Laboratoire d'Hématologie Expérimentale, Institut Jules Bordet,

⁵ Collaborateur scientifique FNRS,

⁶ Pneumologie, CHU Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique.

celine.mascaux@bordet.be

Introduction : Nous avons étudié l'expression de 7 protéines impliquées dans les voies de l'apoptose au cours de la carcinogenèse bronchique.

Méthodes : Nous avons étudié par immunohistochimie les expressions de COX-2, Bcl-2, Bax, Pten, p14^{arf}, MDM2 et p53 dans 14 biopsies de patients différents de chaque sous-type histologique (normal (NI), hyperplasie (H), métaplasie (M), dysplasie légère (DL), dysplasie modérée (DM), dysplasie sévère (DS), carcinome *in situ* (CIS)) ainsi que 8 carcinomes invasifs radio-occulents (CI).

Résultats : Les nombres de biopsies évaluable étaient respectivement pour COX-2 : 106, Bcl2, Bax et Pten : 104, p14 : 101, p53 : 99 et MDM2 : 97. Les taux d'anomalies d'expression (AE) étaient respectivement de 20 %, 54 %, 21 %, 50 %, 33 %, 53 % et 29 % pour COX-2, Bcl2, Bax, Pten, p14, MDM2 et p53. Le ratio entre Bcl2 et Bax (BBR) était inversé dans 45 % des cas. Pour chaque marqueur, le stade où l'expression devient différente de celle du tissu normal est : DS pour COX-2 et p14, M pour Bcl2 et pour Bax, H pour Pten, DL pour MDM2 et p53 et DM pour le BBR. L'expression de Pten n'augmente pas de l'H au CI. Les 6 autres marqueurs et le BBR augmentent progressivement avec les stades de 3 % dans le tissu normal à 70 % dans les CI d'expressions anormales. Nous avons respectivement 24, 14, 14, 13, 12, 9, 9 et 2 biopsies portant de 0 à 7 AE. Aucune lésion de haut grade et plus (HG+ : DS, CIS, CI) ne présente moins de 3 AE, aucune biopsie sans atypie (NI, H, M) n'a + de 2 AE. 91 % des lésions avec 6 AE ou + sont HG+, 97 % des 4 AE ou + sont au moins des DM, 96 % des 3 AE ou + portent des atypies. Les expressions associées entre-elles sont COX-2/Bcl2, COX-2/p14, COX-2/MDM2, COX-2/p53, Bcl2/Bax, Bcl2/MDM2, Bcl2/p53, Bax/p53, p14/MDM2, p14/p53 et MDM2/p53.

Conclusions : Les anomalies de ces protéines intervenant dans les voies de l'apoptose apparaissent très tôt dans la carcinogenèse pulmonaire. COX-2 et p14 sont plus spécifiques des lésions de haut grade (DS). Le nombre de protéines impliquées augmente progressivement avec la sévérité des lésions. Aucune des lésions sans atypie n'avait plus de 3 AE et aucune des lésions de HG+ n'avait moins de deux AE.

Mots-clés : Cancer • Apoptose.

046 Étude de l'expression de la quiescine Q6 dans le cancer broncho-pulmonaire

V. Panel¹, C. Desmazes¹, A. Esnard-Feve¹, S. Guyétant¹, M. De Monte^{1,3}, V. Leblond¹, S. Regina¹, E. Lemarie¹, F. Esnard¹

¹ INSERM U618 « Protéases et Vectorisation Pulmonaires », Faculté de Médecine, Tours, France.

² IFR 135, Imagerie Fonctionnelle, CHU Bretonneau, Tours, France.

esnard@univ-tours.fr

Introduction : L'environnement redox joue un rôle capital dans la progression tumorale. La Thiorédoxine (TRX1) est la molécule de référence d'une superfamille de protéines impliquées dans la formation et le remaniement des ponts disulfure et à laquelle se rattachent la Protéine Disulfure Isomérase (PDI) et les Sulphydryl Oxydases (SOx). La surexpression de TRX1, qui ouvre les ponts disulfure, confère une capacité proliférative accrue ainsi qu'une résistance à l'apoptose et aux anticancéreux. A l'inverse, la sulphydryl oxydase SOxN est impliquée dans l'exécution de l'apoptose dans le neuroblastome. La sulphydryl oxydase/quiescine Q6 est exprimée lors de la sortie de prolifération de fibroblastes pulmonaires. L'importance de cette superfamille Thiorédoxine nous a conduit à développer une thématique portant sur l'expression de ses membres dans le cancer broncho-pulmonaire et les lignées tumorales pulmonaires.

Méthodes : L'analyse des gènes de la superfamille Thiorédoxine : PDI, SOx/Q6, SOxN, TRX1 et TXNRD1 et 18S par PCR quantitative a été effectuée sur 41 échantillons (tissu tumoral/tissu non tumoral) de cancers non à petites cellules. Des tests non paramétriques, une analyse statistique multivariée et une analyse de survie nous ont permis d'associer les résultats avec les données cliniques et histologiques des patients. L'expression des mêmes gènes a été étudiée dans les lignées tumorales pulmonaires par PCR, immunofluorescence ou western blot et pour SOx/Q6 par mesure de l'activité oxydasique des surnageants de culture.

Résultats : Nous observons une surexpression de TRX1, TXNRD1 et PDI dans les tumeurs. Nous avons mis en évidence pour SOx/Q6, SOxN et PDI, une spécificité selon la nature histologique et le stade du cancer. Nous avons observé aussi une incidence de l'expression de la SOx/Q6 sur la survie des patients. Dans les lignées, nous avons analysé l'expression de ces molécules ainsi que leur localisation par immunofluorescence (TRX, SOx/Q6). Le niveau de sécrétion de SOx/Q6 se détermine par rapport à l'état de confluence. Enfin, nous avons analysé l'effet d'agents oxydants ou anticancéreux sur ces mêmes lignées.

Conclusions : Nous mettons ainsi en évidence, au niveau tumoral, un déséquilibre réducteur/oxydant dont nous transposons l'étude au niveau des lignées tumorales pulmonaires.

Travail soutenu par les Comités du Cher et de l'Indre de la Ligue contre le Cancer

Mot-clé : Cancer.