

## LA MAMMAGLOBINE A DANS LA DÉTECTION ET L'ÉLIMINATION SPÉCIFIQUES DE TUMEURS MAMMAIRES

Alexandre Benoit

Résident en biochimie clinique  
Programme DEPD, Université de Montréal  
CH de Verdun et Hôpital Saint-Luc du CHUM

### INTRODUCTION

Le cancer du sein représente la plus commune des malignités chez la femme. Au Québec, il représente annuellement près du tiers des nouveaux cas de cancers affectant les femmes. En 2006, 6 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 1 400 femmes sont décédées de cette maladie, représentant 16 % de toutes les mortalités reliées aux cancers chez la femme (1,2). Il est à noter que moins de 1 % des cancers du sein surviennent chez les hommes. Depuis 1984, l'incidence du cancer du sein a constamment augmenté alors que les taux de mortalité par cancer ont été relativement stables ou ont diminué (1). Le risque du cancer du sein a augmenté surtout chez les femmes de plus de 50 ans. La baisse de mortalité a été attribuée à l'amélioration du dépistage et à l'efficacité du traitement (1). Au Canada, une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie.

Une tumeur prend naissance suite à de multiples altérations génomiques de cellules individuelles. La métastase est la conséquence d'un processus actif en plusieurs étapes dont la néovascularisation et l'angiogénèse tumorales, l'invasion locale de la matrice extracellulaire, la dissémination de cellules dans la circulation lymphatique ou vasculaire et l'extravasation dans des tissus d'organes secondaires (3). La dissémination de cellules tumorales occultes est responsable d'une propagation et d'une récurrence potentielle de la maladie (4). Des cellules disséminées peuvent demeurer dans la circulation lymphatique ou systémique même à la suite de l'excision chirurgicale de la tumeur. De très petites tumeurs peuvent également présenter une dissémination cellulaire. La détection de ces cellules disséminées pourrait s'avérer un outil indispensable au diagnostic précoce d'une récurrence. La caractérisation moléculaire de ces cellules pourrait permettre d'améliorer le pronostic, l'approche thérapeutique et le suivi de la maladie (5,6).

L'élément majeur de mauvais pronostic dans le cancer du sein est la présence d'une diffusion métastatique aux ganglions lymphatiques axillaires. Cependant une proportion importante (environ 30 %) des patientes avec ganglions lymphatiques négatifs à l'examen histologique développeront un cancer récidivant, démontrant que la sensibilité diagnostique de l'examen histologique n'est pas optimale (7-10). Des avancées technologiques récentes permettent d'envisager l'utilisation de techniques plus sensibles et plus efficaces de détection des maladies métastatiques basées sur l'amplification d'ARNm spécifiques aux cellules cancéreuses à l'aide d'essais employant la transcriptase inverse-PCR (11-14). Le marqueur d'ARNm idéal devrait être exprimé à un haut niveau uniquement dans les tissus tumoraux, posséder une spécificité d'organe, être facilement accessible (dans le sang par exemple), varier en concentration en fonction de l'évolution et de la vitesse de croissance tumorale

ainsi que de l'efficacité thérapeutique et être quantifiable et décelable à de très faibles niveaux pour permettre une détection précoce de la tumeur.

L'identification dans le cancer du sein de la surexpression du gène codant pour la mammaglobine A ou 1 (MGA), combinée avec les avancées techniques en biologie moléculaire, fournit une opportunité unique d'améliorer le diagnostic et la stadification de ce cancer (15-18). De plus, le développement d'une immunothérapie dirigée spécifiquement contre cette protéine ouvre la voie à l'élaboration d'un vaccin.

### UN NOUVEAU MARQUEUR DU CANCER DU SEIN

En 1996, en utilisant une technique d'affichage différentiel des ARNm, Watson et Fleming (19) ont mis en évidence, dans le cancer du sein, la surexpression du gène de la MGA qui a été identifié par sa différence d'expression transcriptionnelle dans des cellules épithéliales mammaires tumorales par rapport à des cellules saines. Le gène est exprimé sous la forme d'un polypeptide de 93 aa possédant une masse moléculaire de 10,5 kDa dont le rôle est encore inconnu et qui est identique à 52 % avec la mammaglobine B (MGB) et à 100 % avec l'utéroglobine de lapin. La séquence primaire du gène a permis d'intégrer cette protéine à la famille des sécrétoglobines regroupant actuellement 23 membres (20,21). L'utéroglobine isolée des sécrétions utérines du lapin a été la première protéine de cette famille à être identifiée. Elle représente la composante protéique majeure de ces sécrétions et fut la première protéine de mammifères régulée par la progestérone à être identifiée (22). Sept des neuf gènes codant pour les sécrétoglobines humaines sont localisés dans une même région sur le chromosome 11 formant une batterie dense de gènes : utéroglobine (*SCGB1A1*), lipophiline A (*SCGB1D1*), lipophiline B (*SCGB1D2*), mammaglobine B ou 2 ou lipophiline C ou lacryglobine (*SCGB2A1*), mammaglobine A ou 1 (*SCGB2A2*), RYD5 (*SCGB1C1*) et *SCGB1D4* (23).

Les fonctions attribuées aux membres de la famille des sécrétoglobines sont variées et incluent l'immunosuppression par inhibition de la prolifération lymphocytaire et diminution de production d'IL-2 (24), l'induction de l'auto-immunité (25), une action anti-inflammatoire (26), un rôle comme cytokines dans une voie médiée par un récepteur encore inconnu (27) et l'inhibition de la phospholipase A2 (28), même si la spécificité de cette inhibition est débattue (29).

L'expression des sécrétoglobines a généralement été associée aux épithéliums sécrétoires tels que retrouvés dans le poumon, la prostate, les glandes mammaires, salivaires et sudoripares. Il n'y a que quelques études d'expression de sécrétoglobines dans les glandes endocrines et leurs résultats sont mitigés.

Il appert que les sécrétoglobines pourraient être d'une importance fonctionnelle dans le développement de plusieurs formes de cancers humains et que leurs niveaux d'expression pourraient avoir une valeur diagnostique et pronostique. Il a été observé que les ARNm de la MGA et de la lipophiline B sont surexprimés dans le cancer du sein (19,30,31). Allant dans le sens de cette hypothèse, il a été suggéré que les sécrétoglobines joueraient un rôle dans la communication hormonale par l'intermédiaire de leur cavité hydrophobe qui pourrait accepter de petits ligands comme la progestérone ou le rétinol collaborant ainsi au développement de certains cancers hormono-dépendants (32).

Une surexpression de MGA d'au moins 10 fois par rapport aux tissus mammaires sains a été observée dans 23 % des tumeurs (19). Une autre étude a proposé que l'augmentation de l'expression du gène de la MGA ne proviendrait pas d'une amplification ou d'un réarrangement génique dans les cellules tumorales mais serait plutôt une conséquence directe de l'augmentation de la transcription (33). Ce même groupe a détecté, par immunocytochimie, une forte expression du gène de MGA dans 81 % des tumeurs mammaires. L'ARNm a aussi été détecté dans les ganglions lymphatiques, démontrant ainsi le potentiel d'une méthode RT-PCR pour la détection de cellules tumorales disséminées (31).

### MÉTASTASES AUX GANGLIONS LYMPHATIQUES

La présence de métastases aux ganglions lymphatiques est considérée comme l'élément pronostique le plus important dans le cancer du sein. La technique de RT-PCR est privilégiée parce qu'elle offre une meilleure sensibilité pour la détection de cellules tumorales disséminées que les approches conventionnelles d'évaluation des stades cancéreux par étude histologique des ganglions lymphatiques. La quantification de l'ARNm-MGA pourrait s'avérer utile pour la détection de métastases occultes dans les ganglions lymphatiques.

Dans une première étude faisant mention de l'utilisation de la RT-PCR pour l'identification de l'ARNm de marqueurs de métastases aux ganglions lymphatiques sentinelles, deux marqueurs ont donné des résultats exceptionnels, la mammaglobine et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), qui étaient positifs respectivement dans 100 % et 71 % des échantillons de ganglions provenant de différentes lignées cancéreuses et négatifs dans tous les échantillons de ganglions normaux (34). Dans une autre étude, l'ARNm-MGA a été détecté dans 100 % des échantillons de ganglions lymphatiques contenant des cellules cancéreuses mises en évidence par examen histologique et dans aucun des échantillons sans cellules tumorales (35). Kataoka et al. (36) ont été les premiers à utiliser la RT-PCR pour l'analyse de l'ARNm-MGA dans des ganglions lymphatiques sentinelles de patientes avec cancer du sein au stade I et II. Ils ont observé une meilleure sensibilité de ce test par rapport à l'examen histologique. Il est donc permis de croire que la technique RT-PCR pourra permettre de détecter des micro-métastases manquées par les techniques histologiques conventionnelles.

Même si l'ARNm-MGA semble être un bon marqueur, plusieurs études suggèrent que la combinaison de plusieurs marqueurs lors de l'analyse des ganglions lymphatiques de cancer du sein serait encore plus efficace (17,37,38).

### DÉTECTION DE CELLULES CANCÉREUSES DISSÉMINÉES

La détection de cellules de carcinome mammaire dans des spécimens biologiques facilement accessibles permettrait un dépistage de routine plus aisé. En employant une technique de RT-PCR emboîté pour la détection de l'ARNm-MGA (sensibilité de détection calculée de une cellule tumorale par  $10^6$ - $10^7$  globules blancs) dans des cellules de sang périphérique prélevé chez des patientes atteintes du cancer du sein, 25 % des échantillons se sont révélés positifs (39). Il semblait de plus y avoir une corrélation entre l'expression de l'ARNm-MGA et le stade clinique de la maladie, les niveaux plasmatiques d'ACE et l'état des récepteurs d'œstrogènes.

Fleming et Watson (40) ont détecté l'ARNm-MGA, par amplification RT-PCR suivie d'une hybridation d'ADNc-MGA radio-marquée, dans 60 % des échantillons de cellules souches de sang périphérique provenant de concentrés de leucophrèse de patientes atteintes de cancer du sein. Suchy et al. (4) ont rapporté, en utilisant une approche RT-PCR en temps réel pour tester les cellules mononucléées du sang périphérique, la détection de l'expression de MGA dans seulement 11 % des échantillons de sang provenant de patientes atteintes du cancer du sein et 25 % de celles atteintes du cancer des ovaires. Cependant selon un autre groupe, les faibles sensibilité et spécificité obtenues seraient causées par une trop faible quantité de sang testée et une possible réactivité croisée avec l'ARNm-MGB due aux séquences des amorces utilisées (41). De manière toute aussi controversée, l'induction d'expression de la MGA par plusieurs cytokines a été rapportée dans des lignées cellulaires, des cellules souches périphériques et la moelle osseuse chez des patientes sans cancer épithélial (42). Ces observations ont soulevé la possibilité de faux résultats positifs dans des spécimens provenant de patientes saines. Des échantillons de sang périphérique, des aspirats de moelle osseuse et des échantillons de cellules progénitrices sanguines de donneurs contrôles normaux ont été testés négatifs pour des transcrits de MGA par RT-PCR (43).

Dans l'intention d'obtenir une meilleure sensibilité de détection des cellules tumorales dans le sang périphérique, des protocoles d'enrichissement positif (*epithelial cell capture*) et négatif (*CD45<sup>+</sup> cell depletion*) ont été mis en oeuvre. Houghton et al. (44) ont démontré que l'application de la RT-PCR en temps réel pour l'ARNm-MGA permettait une détection dans 62 % des échantillons de sang périphérique enrichi en cellules épithéliales provenant de patientes avec cancer du sein. Encore plus intéressant, 84 % des échantillons sont détectés si des marqueurs complémentaires sont utilisés. Une autre étude compare l'expression de l'ARNm-MGA à celle de marqueurs sériques de tumeur (ACE et CA15-3) chez des patientes avec métastases de cancer du sein (45). L'ARNm-MGA permet de détecter 54 % des échantillons tumoraux testés. La combinaison de la détection d'ARNm-MGA avec la mesure sérique de l'ACE ou du CA15-3 augmente la sensibilité du test à respectivement 81 % et 90 %. Ces résultats semblent démontrer qu'il serait plus judicieux de combiner la détection d'ARNm-MGA avec les dosages sériques des marqueurs utilisés en routine. Le même groupe a évalué la corrélation entre l'expression de MGA dans le sang périphérique et certains facteurs pronostiques reconnus chez les patientes avec cancer du sein. La fréquence d'expression d'ARNm-MGA augmente chez les patientes avec facteurs pronostiques défavorables (taille de la tumeur et stade), mais une différence significative n'a pu être confirmée (46). Bien que plusieurs groupes aient démontré la spécificité de l'ARNm-MGA, la sensibilité de sa détection variait d'une étude à l'autre (16,44,47-51).

La RT-PCR a aussi été utilisée pour la détection de micrométastases au niveau de la moelle osseuse. Une étude récente rapporte la présence d'ARNm-MGA dans 43 % des échantillons de moelle osseuse provenant de patientes atteintes du cancer du sein et dans aucun échantillon provenant de sujets sains (52). Une étude testant par RT-PCR des échantillons de moelle osseuse et de sang périphérique de patientes atteintes de cancer du sein a révélé un pourcentage plus élevé de positivité parmi les patientes avec métastases. Le pourcentage était encore plus élevé chez les patientes avec une maladie progressive par rapport à celles répondant à la thérapie (53).

## DOSAGE DE LA PROTÉINE

Alors que l'utilisation de marqueurs ARNm (ARNm-MGA) est en phase de développement en tant que test diagnostique, la détection du complexe protéique MGA/lipophiline B par un essai sensible pourrait présenter certains avantages. La technique ELISA couramment utilisée dans les laboratoires pourrait être adaptée au dosage de la MGA. Le complexe MGA/lipophiline B sécrété par les cellules tumorales se retrouve dans la circulation sanguine avant le relâchement des cellules tumorales dans les stades précoces de la maladie. En ce sens, la mesure du complexe protéique dans le sang pourrait fournir une information plus hâtive par rapport à celle de la détection de l'ARNm-MGA.

Dans le but de développer des tests diagnostiques spécifiques et sensibles ciblant la protéine MGA, on doit tenir compte de ses caractéristiques structurales. Les anticorps de mesure doivent reconnaître spécifiquement certaines régions protéiques exposées ou différents degrés de glycosylation. Cette reconnaissance différentielle présente certains avantages, comme la capacité de détecter différents états de glycosylation et/ou les niveaux de MGA libre ou complexée. Un tel mécanisme de changement d'état a été rapporté pour d'autres protéines des cellules épithéliales mammaires, notamment durant la transformation d'une cellule (54). La lyse de cellules tumorales pourrait en plus relâcher une MGA non glycosylée. Un anticorps reconnaissant certaines variations de chaînes de mammaglobines glycosylées pourrait alors ajouter à la valeur diagnostique de la MGA comme marqueur tumoral mammaire. On pourrait ainsi discriminer les différents stades de transformation tumorale et obtenir une meilleure sensibilité de détection des tumeurs précoces qui sécrètent la protéine dans le sang sans pour autant que des cellules tumorales y circulent.

Certaines études rapportent déjà l'utilisation d'anticorps dirigés contre la MGA pour le diagnostic du cancer du sein. En utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre une MGA recombinante, Fleming et Watson (40) ont été les premiers à démontrer que la MGA sécrétée était détectable dans le sérum de patientes atteintes de cancer du sein, chez 33 % avec cancer primaire et 44 % avec cancer métastatique. Cependant, un sérum provenant d'une patiente sans cancer a aussi donné un résultat positif. Récemment, Fanger et al. (55) ont rapporté une augmentation de la concentration sérique de MGA chez 47 % des patientes avec cancer du sein primaire et chez 7 % des patientes saines.

Le complexe protéique MGA/lipophiline B libéré de tumeurs mammaires semble être immunogénique et aurait la capacité d'activer les cellules T réactives. Jaramillo et al. (56) ont rapporté une augmentation significative de fréquence de cellules T-MGA réactives chez les patientes atteintes de cancer du sein. Carter et al. (57) ont dosé les anticorps contre le complexe MGA/lipophiline B et ses composantes et ont trouvé un haut

degré de corrélation entre le stade tumoral et les niveaux d'anticorps contre la lipophiline B. Les niveaux d'anticorps spécifiques contre la MGA étaient beaucoup plus faibles, probablement dû à sa glycosylation. Cependant la lipophiline B n'est pas spécifique aux tissus mammaires et ne peut donc pas être utilisée pour le diagnostic du cancer du sein. Alors que l'utilisation d'essais avec des anticorps dirigés contre la MGA est toujours à un stade préliminaire, des approches utilisant des anticorps spécifiques dirigés contre le complexe MGA/lipophiline B pourraient procurer plus d'informations sur le diagnostic et le pronostic de la maladie.

Le marché des anticorps anti-MGA est actuellement très actif. Plusieurs ententes ont été conclues dernièrement dans le but de développer un marché fort prometteur. On retrouve aujourd'hui six compagnies se partageant le marché : AgriSera, DakoCytomation, Biologo, Abcam, BIOCARE MEDICAL et Spring Bioscience. Il est de plus intéressant de noter que des compagnies travaillent au développement d'une méthode de dosage de la MGA. En 2004 et en début 2005, Abbott Laboratories et DakoCytomation ont annoncé des accords de licence avec Corixa Corporation leur donnant le droit de développer et de commercialiser un test diagnostique utilisant l'anticorps monoclonal anti-MGA de Corixa. En juillet 2005, Corixa a été achetée par GlaxoSmithKline. Ces mouvements traduisent bien le fort intérêt de la part des grandes multinationales à développer de nouveaux outils dans le dépistage du cancer qui est devenu en 2006 la cause première de mortalité.

## UN VACCIN CONTRE LE CANCER DU SEIN

Le développement par des chercheurs de l'Université de Washington et du Siteman Cancer Centre à St-Louis au Missouri d'un vaccin contre le cancer du sein a récemment défrayé la manchette (58). La protéine MGA semble particulièrement attrayante comme cible pour une immunothérapie à cause de sa spécificité tumorale. La production d'un vaccin basé sur des copies de séquence du gène de la MGA a été rapportée. Le vaccin stimulerait les lymphocytes T à reconnaître la MGA comme étant un corps étranger, entraînant la lyse des cellules productrices de MGA. Cependant puisque la MGA est impliquée dans le développement mammaire et qu'elle est sécrétée dans le lait maternel, on doit d'abord s'assurer de ne pas induire une réponse immunitaire contre une protéine essentielle.

La validation de l'efficacité du vaccin a, pour l'instant, été effectuée seulement chez la souris. Les résultats démontrent que la réponse du système immunitaire stimulé par le vaccin est spécifique aux antigènes MGA. Des tests cliniques ont été entrepris au cours de l'année 2005 chez des patientes à très haut risque de cancer du sein ainsi que chez des patientes avec récurrence. Les résultats de ces tests cliniques sont très attendus puisqu'ils auront un impact important sur la possibilité d'offrir une vaccination aux femmes à haut risque de développer un cancer du sein.

## CONCLUSION

Alors que plus de 90 % des patientes présentent un cancer du sein primaire lors du diagnostic, presque la moitié d'entre elles vont présenter une récurrence, suggérant que des cellules tumorales occultes étaient déjà disséminées au moment du diagnostic (3). Comme l'efficacité du traitement est dépendante du stade tumoral, la détection à un niveau infinitésimal de cellules tumorales dans le sang périphérique, la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques pourrait avoir d'énormes réper-

cussions au niveau du diagnostic, du pronostic, de la thérapie et du suivi (45,49). La détection de l'ARNm-MGA pourrait jouer un rôle très important dans ce contexte. Plusieurs méthodes de détection de micro-métastases circulantes ont été suggérées et leur intérêt clinique reste à être démontré. À la vue des résultats prometteurs de près d'une centaine d'études, la MGA s'affiche comme un outil prometteur dans la lutte contre le cancer du sein.

## RÉFÉRENCES

- Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer, 2006. Toronto, Canada.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Frost P, Levin B. Clinical implications of metastatic process. *Lancet* 1992;339:1458-61.
- Suchy B, Austrup F, Driesel G, Eder C, Kusiak I, Uciechowski P, et al. Detection of mammaglobin expressing cells in blood of breast cancer patients. *Cancer Lett* 2000;158:171-8.
- Ghossein RA, Rosai J. Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. *Cancer* 1996;78:10-6.
- Giesing M, Austrup F, Böckmann B, Driesel G, Eder C, Kusiak I, et al. Independent prognostication and therapy monitoring of breast cancer patients by DNA/RNA typing of minimal residual cancer cells. *Int J Biol Markers* 2000;15:94-9.
- International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-8.
- Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978;42:2925-31.
- McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73:88-95.
- Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994;12:2229-34.
- Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Comparaison between MUC1 mRNA and keratin 19 mRNA amplification. *Am J Pathol* 1996;148:649-56.
- Marchetti A, Buttitta F, Bertacca G, Zavaglia K, Bevilacqua G, Angelucci D, et al. mRNA markers of breast cancer nodal metastases: comparison between mammaglobin and carcinoembryonic antigen in 248 patients. *J Pathol* 2001;195:186-90.
- Mori M, Mimori K, Inoue H, Barnard GF, Tsuji K, Nanbara S, et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995;55:3417-20.
- Fabisiewicz A, Kulik J, Kober P, Brewczynska E, Pienkowski T, Siedlecki JA. Detection of circulating breast cancer cells in peripheral blood by a two-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Acta Biochim Pol* 2004;51:747-55.
- Gillanders WE, Mikhitarian K, Hebert R, Mauldin PD, Palesch Y, Walters C, et al. Molecular detection of micrometastatic breast cancer in histopathology-negative axillary lymph nodes correlates with traditional predictors of prognosis: an interim analysis of a prospective multi-institutional cohort study. *Ann Surg* 2004;239:828-37; discussion 837-40.
- Zehentner BK, Persing DH, Deme A, Toure P, Hawes SE, Brooks L, et al. Mammaglobin as a novel breast cancer biomarker: multigene reverse transcription-PCR assay and sandwich ELISA. *Clin Chem* 2004; 50:2069-76.
- Zehentner BK, Dillon DC, Jiang Y, Xu J, Bennington A, Molesh DA, et al. Application of a multigene reverse transcription-PCR assay for detection of mammaglobin and complementary transcribed genes in breast cancer lymph nodes. *Clin Chem* 2002;48:1225-31.
- Ouellette RJ, Richard D, Maicas E. RT-PCR for mammaglobin genes, MGB1 and MGB2, identifies breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2004;121:637-43. Erratum in: *Am J Clin Pathol* 2004;122:813.
- Watson MA, Fleming TP. Mammaglobin, a mammary-specific member of the uteroglobin gene family, is overexpressed in human breast cancer. *Cancer Res* 1996;56:860-5.
- Colpitts TL, Billing-Medel P, Friedman P, Granados EN, Hayden M, Hodges S, et al. Mammaglobin is found in breast tissue as a complex with BU101. *Biochemistry* 2001;40:11048-59.
- Klug J, Beier HM, Bernard A, Chilton BS, Fleming TP, Lehrer RI. Uteroglobin/Clara cell 10-kDa family of proteins: nomenclature committee report. *Ann NY Acad Sci* 2000;923:348-54.
- Beier HM. Uteroglobin: a hormone-sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. *Biochim Biophys Acta* 1968;160:289-91.
- Ni J, Kalf-Suske M, Gentz R, Schageman J, Beato M, Klug J. All human genes of the uteroglobin family are localized on chromosome 11q12.2 and form a dense cluster. *Ann N Y Acad Sci* 2000;923:25-42.
- Maccioni M, Riera CM, Rivero VE. Identification of rat prostatic steroid binding protein (PSBP) as an immunosuppressive factor. *J Reprod Immunol* 2001;50:133-49.
- Maccioni M, Rivero VE, Riera CM. Prostatein (or rat prostatic steroid binding protein) is a major autoantigen in experimental autoimmune prostatitis. *Clin Exp Immunol* 1998;112:159-65.
- Moreno JJ. Antiflammins: endogenous nonapeptides with regulatory effect on inflammation. *Gen Pharmacol* 1997;28:23-6.
- Mukherjee AB, Kundu GC, Mantile-Selvaggi G, Yuan CJ, Mandal AK, Chattopadhyay S, et al. Uteroglobin: a novel cytokine? *Cell Mol Life Sci* 1999;55:771-87.
- Peri A, Cordella-Miele E, Miele L, Mukherjee AB. Tissue-specific expression of the gene coding for human Clara cell 10-kD protein, a phospholipase A2-inhibitory protein. *J Clin Invest* 1993;92:2099-109.
- Andersson O, Nordlund-Moller L, Barnes HJ, Lund J. Heterologous expression of human uteroglobin/polychlorinated biphenyl-binding protein. Determination of ligand binding parameters and mechanism of phospholipase A2 inhibition in vitro. *J Biol Chem* 1994;269:19081-7.
- Aihara T, Fujiwara Y, Ooka M, Sakita I, Tamaki Y, Monden M. Mammaglobin B as a novel marker for detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:137-40.

31. Watson MA, Dintzis S, Darrow CM, Voss LE, DiPersio J, Jensen R, Fleming TP. Mammaglobin expression in primary, metastatic, and occult breast cancer. *Cancer Res* 1999;59:3028-31.
32. Sjödin A. Human secretoglobins in normal and neoplastic cells and tissues. Doctoral thesis. Umeå: Radiation Sciences. 2005 ([http://www.diva-portal.org/diva/getDocument?urn\\_nbn\\_se\\_umu\\_diva-490-2\\_fulltext.pdf](http://www.diva-portal.org/diva/getDocument?urn_nbn_se_umu_diva-490-2_fulltext.pdf)).
33. Watson MA, Darrow C, Zimonjic DB, Popescu NC, Fleming TP. Structure and transcriptional regulation of the human mammaglobin gene, a breast cancer associated member of the uteroglobin gene family localized to chromosome 11q13. *Oncogene* 1998;16:817-24.
34. Min CJ, Tafra L, Verbanac KM. Identification of superior markers for polymerase chain reaction detection of breast cancer metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer Res* 1998;58:4581-4.
35. Leygue E, Snell L, Dotzlaw H, Hole K, Troup S, Hiller-Hitchcock T, et al. Mammaglobin, a potential marker of breast cancer nodal metastasis. *J Pathol* 1999;189:28-33.
36. Kataoka A, Mori M, Sadanaga N, Ueo H, Tsuji K, Rai Y, et al. RT-PCR detection of breast cancer cells in sentinel lymph nodes. *Int J Oncol* 2000;16:1147-52.
37. Mitas M, Mikhitarian K, Walters C, Baron PL, Elliott BM, Brothers TE, et al. Quantitative real-time RT-PCR detection of breast cancer micrometastasis using a multigene marker panel. *Int J Cancer* 2001;93:162-71.
38. Manzotti M, Dell'Orto P, Maisonneuve P, Zurrada S, Mazzarol G, Viale G. Reverse transcription-polymerase chain reaction assay for multiple mRNA markers in the detection of breast cancer metastases in sentinel lymph nodes. *Int J Cancer* 2001;95:307-12.
39. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *J Clin Oncol* 1999;17:2015-9.
40. Fleming TP, Watson MA. Mammaglobin, a breast-specific gene, and its utility as a marker for breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2000;923:78-89.
41. Zehentner BK, Carter D. Mammaglobin: a candidate diagnostic marker for breast cancer. *Clin Biochem* 2004;37:249-57.
42. Kruger WH, Jung R, Detlefsen B, Mumme S, Badbaran A, Brandner J, et al. Interference of cytokeratin-20 and mammaglobin-reverse-transcriptase polymerase chain reaction assays designed for the detection of disseminated cancer cells. *Med Oncol* 2001;18:33-8.
43. Silva AL, Tome MJ, Correia AE, Passos-Coelho JL. Human mammaglobin RT-PCR assay for detection of occult breast cancer cells in hematopoietic products. *Ann Oncol* 2002;13:422-9.
44. Houghton RL, Dillon DC, Molesh DA, Zehentner BK, Xu J, Jiang J, et al. Transcriptional complementarity in breast cancer: application to detection of circulating tumor cells. *Mol Diagn* 2001;6:79-91.
45. Lin YC, Wu Chou YH, Liao IC, Cheng AJ. The expression of mammaglobin mRNA in peripheral blood of metastatic breast cancer patients as an adjunct to serum tumor markers. *Cancer Lett* 2003;191:93-9.
46. Lin YC, Chen SC, Hsueh S, Lo YF, Chow-Wu YH, Liaw IC, et al. Lack of correlation between expression of human mammaglobin mRNA in peripheral blood and known prognostic factors for breast cancer patients. *Cancer Sci* 2003;94:99-102.
47. Silva JM, Dominguez G, Silva J, Garcia JM, Sanchez A, Rodriguez O, et al. Detection of epithelial messenger RNA in the plasma of breast cancer patients is associated with poor prognosis tumor characteristics. *Clin Cancer Res* 2001;7:2821-5.
48. Zach O, Kasparu H, Wagner H, Krieger O, Lutz D. Prognostic value of tumour cell detection in peripheral blood of breast cancer patients. *Acta Med Austriaca Suppl* 2002;59:32-4.
49. Cerveira N, Torres L, Rocha P, Bizarro S, Pereira D, Abreu J, et al. Highly sensitive detection of the MGB1 transcript (mammaglobin) in the peripheral blood of breast cancer patients. *Int J Cancer* 2004;108:592-5.
50. Ferrucci PF, Rabascio C, Mazzetta C, Coccorocchio E, Agazzi A, Vanazzi A, et al. Mammaglobin expression in leukapheresis products is a predictive marker of poor prognosis in women with high-risk breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:6039-46.
51. Grunewald K, Haun M, Fiegl M, Gastl G, Marth C, Frede T. Blood dissemination of mammaglobin-specific RNA during core needle biopsy in patients with invasive breast carcinoma. *Breast J* 2004;10:61-2.
52. Corradini P, Voena C, Astolfi M, Delloro S, Pilotti S, Arrigoni G, et al. Maspin and mammaglobin genes are specific markers for RT-PCR detection of minimal residual disease in patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1693-8.
53. Bossolasco P, Ricci C, Farina G, Soligo D, Pedretti D, Scanni A, et al. Detection of micrometastatic cells in breast cancer by RT-pCR for the mammaglobin gene. *Cancer Detect Prev* 2002;26:60-3.
54. Rak JW, Basolo F, Elliott JW, Russo J, Miller FR. Cell surface glycosylation changes accompanying immortalization and transformation of normal human mammary epithelial cells. *Cancer Lett* 1991;57:27-36.
55. Fanger GR, Houghton RL, Retter MW, Hendrickson RC, Babcock J, Dillon DC, et al. Detection of mammaglobin in the sera of patients with breast cancer. *Tumour Biol* 2002;23:212-21.
56. Jaramillo A, Majumder K, Manna PP, Fleming TP, Doherty G, DiPersio JF, et al. Identification of HLA-A3-restricted CD8+ T cell epitopes derived from mammaglobin-A, a tumor-associated antigen of human breast cancer. *Int J Cancer* 2002;102:499-506.
57. Carter D, Dillon DC, Reynolds LD, Retter MW, Fanger G, Molesh DA, et al. Serum antibodies to lipophilin B detected in late stage breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:749-54.
58. Medical News Today. Closing in on a vaccine for breast cancer – clinical trials could begin soon. [www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=20937](http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=20937) (page consultée le 12 avril 2005).

## ABRÉVIATIONS

aa	acide aminé
ACE	antigène carcino-embryonnaire
ADNc	acide désoxyribonucléique complémentaire
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
CA 15-3	antigène carbohydraté 15-3
IL	interleukine
MGA	mammaglobine A
MGB	mammaglobine B
PCR	amplification en chaîne par polymérase
RT-PCR	amplification en chaîne par polymérase inverse