

Les cibles moléculaires des traitements du cancer

ALLEN OLIFF • JACKSON GIBBS • FRANK MCCORMICK

Connaissant les anomalies moléculaires caractéristiques des cancers, les cancérologues mettent au point de nouveaux traitements.

Avant les années 1980, les cancérologues ignoraient comment les cellules tumorales en viennent à proliférer anarchiquement et à migrer dans l'organisme. Ils cherchaient des médicaments anticancéreux en exposant des cellules tumorales à divers composés chimiques et en observant si ceux-ci stoppaient la division de cellules tumorales, ou bien en injectant des substances à des animaux atteints de cancer et en évaluant la régression des tumeurs. Malheureusement, beaucoup de composés qui attaquent les cellules cancéreuses endommagent également les tissus sains tels que la moelle osseuse ou les cellules intestinales, ce qui provoque des effets secondaires gênants, voire dangereux.

Depuis peu, on connaît les défauts moléculaires qui transforment des cellules normales en cellules malignes (voir *L'apparition des cancers*, par Robert Weinberg, dans ce numéro). Ces défauts sont souvent des mutations de gènes qui participent à la reproduction ou à la croissance des cellules : de telles mutations modifient la quantité ou le comportement des protéines codées par ces gènes de régulation de la croissance et, de ce fait, elles perturbent la division cellulaire. Aussi la connaissance des gènes mutés permet-elle aux chimistes et aux pharmacologues de concevoir de nouveaux médicaments qui agissent spécifiquement sur les gènes perturbés ou sur les protéines qu'ils codent. On espère ainsi que les nouveaux médicaments rendront normales des cellules malignes ou, tout du moins, tueront les cellules malignes sans perturber trop les cellules saines.

Bien que les tests de la plupart de ces nouveaux médicaments commencent seulement, les résultats encourageants qui sont obtenus incitent à poursuivre la recherche de traitements moléculaires des cancers.

Les défauts visés par ces nouveaux traitements se trouvent dans des gènes de trois catégories. Les premiers – les oncogènes – activent le cycle cellulaire, au cours duquel une cellule grossit, réplique son ADN, puis se divise, transmettant à chacune de ses cellules filles un ensemble complet de gènes. Les gènes de la deuxième catégorie, nommés gènes suppresseurs des tumeurs, limitent cette croissance. Enfin les gènes de la troisième catégorie commandent la réplication et la réparation de l'ADN. Dans la plupart des cellules tumorales, on trouve des mutations de ces trois catégories de gènes.

Nous examinerons chacune de ces catégories, ainsi que les phénomènes biochimiques associés à la maladie. Nous verrons également comment les médicaments anticancéreux pourraient stopper le développement cancéreux, et nous discuterons les perspectives thérapeutiques. Bien que chaque défaut génétique connu puisse être à la base d'un traitement, nous nous limiterons aux traitements qui ont une chance raisonnable d'être administrés dans les dix prochaines années.

Les oncogènes : des activateurs

Les oncogènes sont des versions modifiées de gènes normaux (parfois nommés proto-oncogènes) qui stimulent la

croissance cellulaire normale. Les différences entre un oncogène et son proto-oncogène peuvent être minimes. Parfois la protéine mutante, codée par un oncogène, ne diffère de la version saine que par un seul acide aminé (les protéines sont des enchaînements d'acides aminés). Pourtant, même ces mutations ponctuelles peuvent changer radicalement la fonction de la protéine.

La mutation la plus courante de ce type est celle qui se produit dans le gène *ras* : 20 à 30 pour cent des cellules cancéreuses humaines ont un gène *ras* anormal. La protéine codée par le gène *ras* se comporte normalement comme un relais dans le système de signalisation qui indique aux cellules qu'elles doivent se diviser : en réaction à des stimuli provenant de l'extérieur de la cellule, cette protéine Ras active le reste de ce système de signalisation.

En l'absence de signaux, la protéine Ras reste normalement en position «arrêt». En revanche, la protéine Ras mutée se comporte comme un interrupteur qui resterait bloqué en position «marche» : elle envoie en permanence un message erroné, qui commande à la cellule de se diviser alors qu'elle ne le devrait pas. Évidemment une substance qui bloquerait l'action de la protéine Ras mutante pourrait être un agent anticancéreux efficace (ce type de composé serait un «antagoniste»), mais comment inactiver la protéine Ras mutante?

Des réponses à cette question sont apparues quand on a compris comment la protéine Ras était fabriquée : les protéines Ras nouvellement syn-

thétisées sont fonctionnellement immatures ; elles doivent subir plusieurs modifications biochimiques avant de devenir actives. Après leur maturation, les protéines Ras se fixent sur la face interne de la membrane cellulaire, où elles interagissent avec d'autres protéines cellulaires et stimulent la croissance cellulaire.

La maturation des protéines Ras est assurée par des enzymes qui modifient une région nommée «boîte CAAX», à une extrémité de la molécule. Cette modification s'effectue en trois étapes successives, dont la première, la «farnésylation», est la plus importante : une enzyme nommée farnésyle-transférase ajoute une chaîne de 15 atomes de carbone au précurseur de la protéine.

Pour bloquer l'activité de la protéine Ras, on a imaginé d'inhiber cette enzyme à l'aide de molécules variées ; *in vitro*, de tels inhibiteurs bloquent effectivement la maturation de la protéine Ras et évitent la transformation cancéreuse induite par des gènes *ras* mutants. Les tests effectués sur des animaux sont également encourageants :

les inhibiteurs de la farnésyle-transférase empêchent la formation de nouvelles tumeurs par des protéines Ras anormales et ils font régresser des cancers déjà apparus.

De surcroît, les inhibiteurs de la farnésyle-transférase semblent être spécifiques : ils ne perturbent ni les cellules normales ni les cellules transformées par d'autres oncogènes. Leurs effets secondaires devraient être minimes : de fait, certains de ces inhibiteurs, administrés à des animaux à des doses suffisantes pour éliminer des tumeurs préexistantes, n'ont quasiment pas modifié les tissus normaux.

Les oncogènes qui codent des enzymes nommées protéine-kinases pourront également être bientôt les cibles de traitements spécifiques. Les leucémies chroniques myélogènes, les cancers du sein et les cancers de la vessie sont de ceux où l'on a détecté des gènes de protéine-kinase mutants. Dans les cellules normales, les protéine-kinases règlent de nombreuses réactions importantes. Elles déterminent le transfert des signaux entre la membrane cellulaire et le noyau, déclen-

chant ainsi la croissance et la division cellulaires, et elles commandent des fonctions métaboliques variées. Pour agir, les protéine-kinases activent d'autres protéines, en réaction à des stimuli particuliers.

Les protéine-kinases déclenchent la cancérisation de plusieurs manières. Parfois elles sont synthétisées en quantités excessives, parce que leurs gènes ont des mutations dans les régions qui en règlent l'expression. De fait, les cellules tumorales fabriquent fréquemment des quantités excessives de protéine-kinases qui commandent la division cellulaire. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) est une des protéine-kinases couramment produites en excès dans les tissus cancéreux.

Les protéine-kinases provoquent également des cancers lorsque leur structure est anormale. De nombreuses cellules tumorales possèdent des protéine-kinases qui sont actives en permanence en raison d'un défaut de leur structure ; celles-ci catalysent alors des réactions qui provoquent des divisions anarchiques. Les protéine-kinases Abl,



Audria Gères

1. LES TRAITEMENTS MOLÉCULAIRES DU CANCER corrigent les déficiences des systèmes de réparation de l'ADN. Ils augmentent également la sensibilité des cellules tumorales à des thérapies classiques telles que la radiothérapie.