

Src et les protéine-kinases dépendantes des cyclines ont aussi des structures anormales dans plusieurs cancers humains.

Manifestement les inhibiteurs de ces protéine-kinases devraient être des agents anticancéreux efficaces, mais

comment trouver une substance qui distingue les protéine-kinases? Les cellules de mammifères contiennent un millier de protéine-kinases dont les structures se ressemblent beaucoup, surtout par leurs régions biochimiquement actives. Aussi un inhibiteur

d'une protéine-kinase particulière risque de perturber d'autres protéine-kinases qui sont essentielles au fonctionnement des cellules normales.

Malgré cette difficulté, les biochimistes de l'industrie pharmaceutique ont synthétisé et évalué toute une série d'inhibiteurs des protéine-kinases. La plupart d'entre eux sont dirigés contre les protéine-kinases ; d'autres réagissent avec les gènes de ces enzymes, qu'ils inhibent. Dans la technique «antisens», par exemple, on utilise de petits fragments d'ADN ou d'ARN pour inhiber les ARN messagers et bloquer ainsi la synthèse des protéines (les molécules d'ARN messager sont des copies mobiles des gènes ; ce sont eux qu'utilisent les organites nommés ribosomes pour construire les protéines).

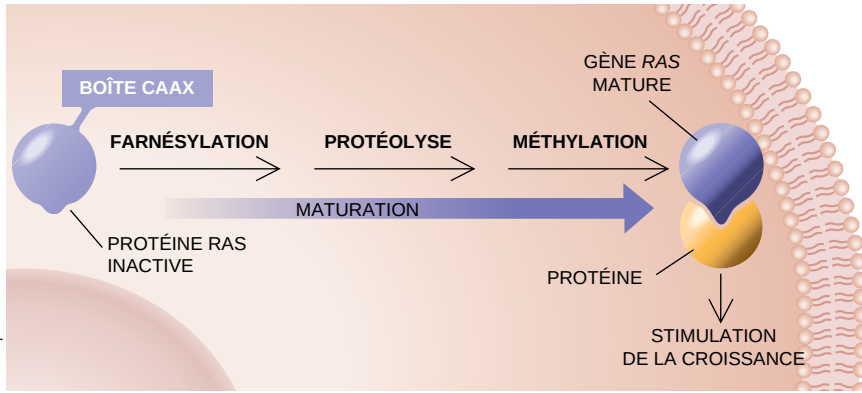
Certains inhibiteurs de protéine-kinases sont remarquablement sélectifs. *In vitro*, ils se lient à leur cible 1 000 fois plus fréquemment qu'aux protéine-kinases non apparentées. *In vivo*, plusieurs de ces composés inhibent la croissance de cellules cancéreuses possédant des gènes de protéine-kinase mutés. Et, mieux encore, certains de ces agents bloquent la croissance de cellules tumorales présentes chez des animaux, ce qui laisse supposer qu'ils fonctionneraient également dans l'organisme humain.

Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes qui bloquent normalement la formation de tumeurs provoquent également des cancers quand ils sont modifiés. Là encore, de nombreux cancers résultent de l'absence ou du mauvais fonctionnement des protéines régulatrices codées par ces gènes. Les deux principaux suppresseurs de tumeurs sont les protéines RB et p53.

La protéine RB doit son nom au rétinoblastome, le cancer où l'on avait initialement trouvé son gène, nommé *RB*. Elle intervient dans la régulation du cycle cellulaire : activée, elle ralentit la réplication de l'ADN. Dans 40 pour cent des cancers humains, des mutations du gène *RB* inactivent cette protéine, de sorte que la division cellulaire est anarchique.

La protéine p53 est une autre molécule régulatrice très importante. Dans les cellules normales, cette «gardienne



2. LA PROTÉINE RAS ne devient fonctionnelle que lorsque des enzymes modifient son pré-curseur inactif. La maturation s'effectue en trois étapes qui transforment la séquence nommée «boîte CAAX». Une fois modifiée, la protéine Ras interagit avec d'autres protéines et stimule la croissance cellulaire. Les médicaments qui bloquent la réaction de farnésylation, empêchant ainsi l'activation de la protéine, pourraient stopper la division des cellules tumorales.

Des virus contre les tumeurs

L'une des approches les plus prometteuses pour traiter les cellules tumorales repose sur l'utilisation de virus. En thérapie génique, des virus affaiblis peuvent servir de vecteurs, afin d'introduire des gènes normaux dans des cellules. Les virus qui semblent aujourd'hui le mieux adaptés pour un tel apport de gènes thérapeutiques à des cellules cancéreuses sont les adénovirus. Ces derniers ont en effet un génome constitué d'ADN (alors que certains virus, comme les rétrovirus, ne contiennent que de l'ARN). Si l'on insère un gène utile dans le génome viral, le virus peut introduire ce gène dans les cellules qu'il infecte. Le virus sera toutefois inoffensif si le nouveau gène a remplacé ses propres gènes pathogènes.

Les adénovirus peuvent également tuer spécifiquement les cellules tumorales : lorsqu'ils pénètrent dans une cellule normale, les protéines p53 de la cellule réagissent, indiquant à la cellule infectée d'arrêter la synthèse d'ADN, bloquant ainsi la réplication du virus. Or l'une des protéines codées par les adénovirus se fixe directement sur les protéines p53 et les inactive ; le virus utilise alors la machinerie cellulaire pour se répliquer.

On sait modifier les adénovirus afin qu'ils ne contrôlent que les cellules tumorales et pas les cellules normales. Plus précisément, on parvient à modifier la protéine qui se lie à la protéine p53 afin qu'elle ne se fixe plus sur la protéine p53. Le virus devient alors incapable de bloquer la protéine p53, et il ne se réplique plus que dans des cellules dépourvues de protéine p53 normale. Or de nombreux types de cellules tumorales n'ont pas de protéine p53 normale, et des études récentes ont effectivement démontré que de tels virus modifiés se multiplient de manière efficace dans les cellules tumorales pour donner une descendance de virus identiques, qui pourraient, par conséquent, infecter les cellules tumorales voisines et, ainsi, envahir, de proche en proche, toutes les cellules d'une tumeur cancéreuse et les tuer.

L'utilisation de vecteurs viraux ne sera possible que si l'on résout plusieurs problèmes. Notamment une proportion notable de cellules tumorales doit être infectée, et les gènes introduits doivent produire une quantité suffisante des protéines qu'ils codent. On devra également éviter les réactions immunitaires contre les protéines du vecteur viral ou contre le virus. En définitive, le succès de ces traitements dépendra du contrôle immunitaire que l'on saura exercer. On prépare aujourd'hui les tests cliniques d'un adénovirus génétiquement modifié ; les essais devraient avoir lieu dans les deux prochaines années.