

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).

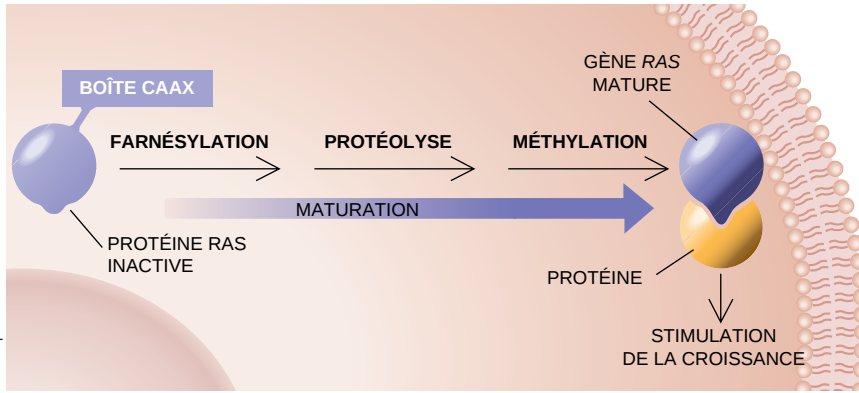
Certains inhibiteurs de protéine-kinases sont remarquablement sélectifs. *In vitro*, ils se lient à leur cible 1 000 fois plus fréquemment qu'aux protéine-kinases non apparentées. *In vivo*, plusieurs de ces composés inhibent la croissance de cellules cancéreuses possédant des gènes de protéine-kinase 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.

du génome» empêche la réplication de l'ADN endommagé et favorise le suicide (l'«apoptose») des cellules contenant de l'ADN anormal. Les protéines p53 défectueuses permettent aux cellules porteuses d'ADN endommagé de survivre, alors qu'elles sont programmées pour mourir, et de se multiplier, alors qu'elles devraient s'arrêter. Les cellules perturbées transmettent ainsi les mutations à leur descendance, dont les modifications génétiques conduisent à la formation de tumeurs mortelles. Dans la plupart des cancers humains, on trouve un gène p53 défectueux.

Comment traiter ces dysfonctionnements des gènes? La technique la plus directe serait le remplacement du gène endommagé par le gène normal correspondant. Cette thérapie génique a donné des résultats encourageants, *in vitro* : l'introduction des gènes RB et p53 normaux dans des cellules tumorales bloque leur croissance. Les biologistes cherchent aujourd'hui des protocoles expérimentaux pour des essais cliniques.

Ils évaluent de nombreuses méthodes afin d'introduire des gènes dans les cellules tumorales. Des virus atténués pourraient transporter et introduire un gène normal uniquement dans les cellules tumorales (voir l'encadré de la page 118). Une approche aussi nouvelle pose toutefois des problèmes : on

craint notamment une réaction immunitaire rapide, qui tuerait le virus avant qu'il n'atteigne les cellules tumorales.

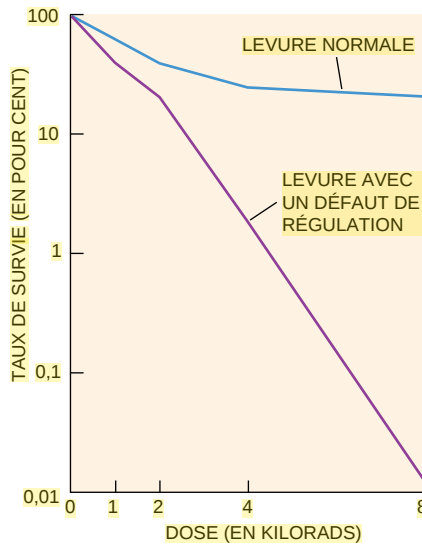
En raison des difficultés de la thérapie génique, de nombreux cancérologues qui étudient les supprimeurs de tumeurs préfèrent une méthode plus

classique : ils analysent la série de réactions qui, du défaut génétique, conduit à la transformation cancéreuse, afin de mettre au point des médicaments qui bloqueront une de ces réactions. Dans les cellules normales, par exemple, la protéine RB inhibe une autre protéine, le facteur de transcription E2F qui, sans ce blocage, favoriserait la synthèse d'ADN. En l'absence de la protéine RB, le facteur E2F provoque une prolifération anarchique des cellules. Aussi des substances qui inhibent E2F devraient bloquer l'expansion de tumeurs résultant de la perte de la protéine RB.

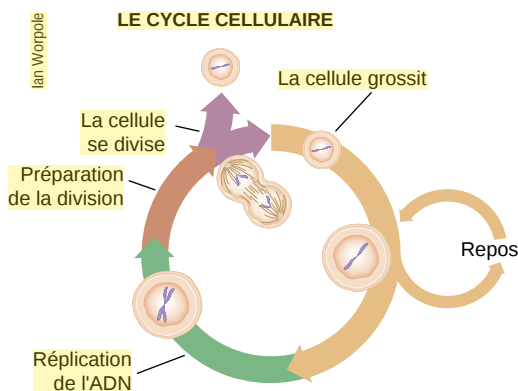
La régulation des produits des gènes

Quel sera l'effet d'un tel inhibiteur sur les cellules saines? Par des expériences récentes sur des souris dont les gènes E2F avaient été spécifiquement inactivés, on prévoit les éventuels effets secondaires de tels médicaments et on cherche à les éviter avant d'effectuer les essais cliniques.

La voie biochimique réglée par le gène p53 reste moins connue que celle du gène RB. Aussi manque-t-on de cibles moléculaires pour lesquelles on pallierait les déficiences du gène. Toutefois l'une des caractéristiques étonnantes de la protéine p53 donne quelques espoirs : des expériences *in*



3. UNE MAUVAISE RÉGULATION de la synthèse de l'ADN augmente la sensibilité des levures aux rayonnements ionisants. Alors que la plupart des levures normales survivent à des doses de huit kilorads, celles dont la régulation de la synthèse de l'ADN est déficiente sont décimées. Cette observation fait espérer que l'on pourrait rendre les cellules tumorales plus sensibles aux thérapies classiques du cancer si l'on parvenait à dérégler leurs systèmes de contrôle.



4. LES COMMUNICATIONS INTRACELLULAIRES (à droite) sont assurées par de nombreuses molécules. Modifiées ou présentes en quantités inappropriées, ces molécules peuvent être responsables d'une croissance tumorale. Dans de nombreuses tumeurs, les cellules produisent ainsi des quantités excessives du récepteur d'un facteur de croissance, ce qui stimule anormalement des protéines qui commandent la croissance et la division cellulaires (*ci-dessus*).

