

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

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

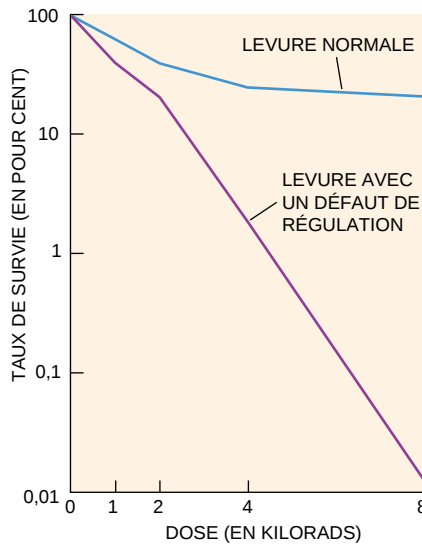
En raison des difficultés de la thérapie génique, de nombreux cancérologues qui étudient les supprimeurs de tumeurs préfèrent une méthode plus

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.

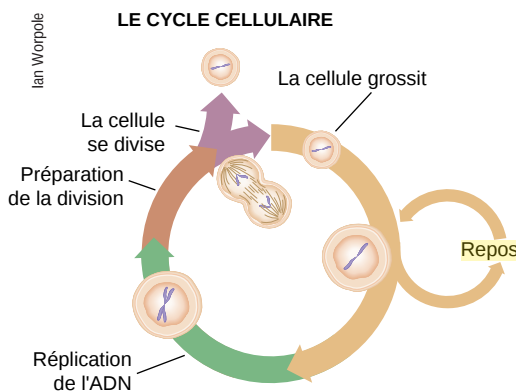
La régulation des produits des gènes

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.

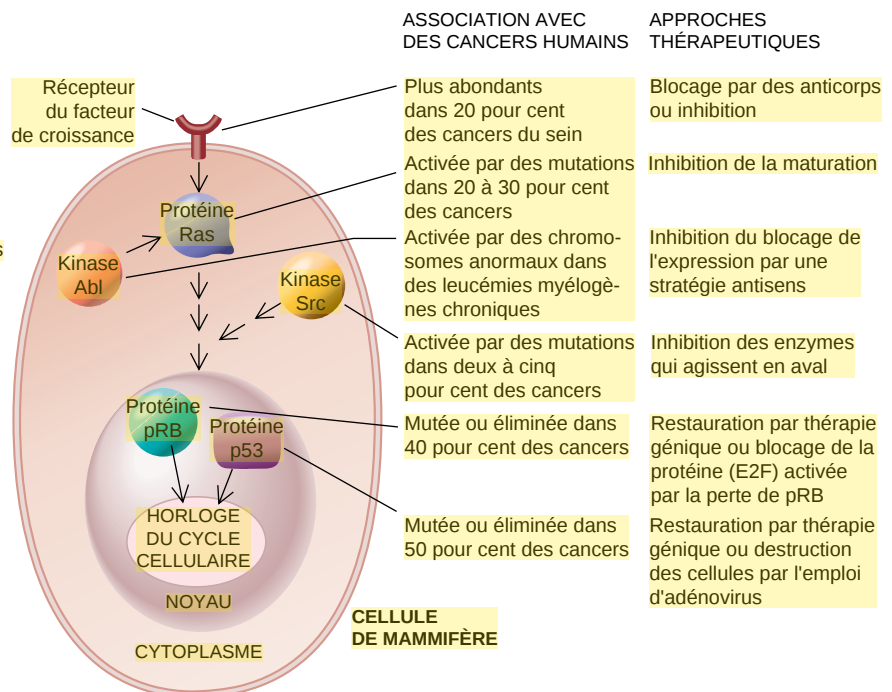
La voie biochimique réglée par le gène p53 reste moins connue que celle du gène RB. Aussi manque-t-on de cibles moléculaires pour lesquelles on pallierait les déficiences du gène. Toutefois l'une des caractéristiques étonnantes de la protéine p53 donne quelques espoirs : des expériences *in*



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).



in vitro ont montré que l'on peut restaurer la fonction normale de la protéine p53 en lui ajoutant de petites molécules qui se fixent sur elle. Si ce type de réactivation se produisait dans des cellules tumorales, celles-ci cesseraient de croître et finiraient peut-être même par mourir, car l'une des fonctions de la protéine p53 normale est de déclencher l'autodestruction des cellules anormales. L'utilisation clinique de tels résultats sera difficile, mais les potentialités sont immenses, car de très nombreux cancers sont associés à des gènes p53 défectueux.

La réparation de l'ADN

La troisième catégorie de gènes qui pourraient être des cibles moléculaires comprend ceux qui assurent l'intégrité de l'ADN, souvent endommagé lors de la réplication. Sans ces gènes, les probabilités de formation de cellules anormales deviennent considérables, et des mutations permanentes s'accumulent dans le génome des cellules. De

nombreuses cellules tumorales présentent des anomalies de leur système de réparation de l'ADN. Par exemple, 10 à 20 pour cent des cancers du côlon présentent des mutations des gènes MLH1, MSH2, PMS1 et PMS2, qui permettent normalement la réparation de l'ADN.

Encore plus fréquentes sont les mutations d'autres gènes qui participent indirectement à la réparation de l'ADN. Certains de ces gènes codent des protéines qui suivent le déroulement du cycle cellulaire et empêchent la cellule d'entamer une étape si les étapes précédentes ne se sont pas déroulées normalement, par exemple si l'ADN n'a pas été copié de manière exacte. Les protéines ATM et p53 sont de ce type. Là encore, la thérapie génique pourrait remplacer les gènes déficients, mais on envisage aussi de laisser les mutations s'accumuler jusqu'à ce que les cellules en meurent (de nombreuses mutations sont létales).

On peut aussi pousser les cellules cancéreuses à produire des cellules

filles incapables de survivre en inhibant simultanément plusieurs mécanismes de contrôle. Normalement des levures exposées à des rayons X, qui endommagent leur ADN, ne meurent que si les doses d'irradiation sont importantes, mais quand un des gènes de contrôle est endommagé, les levures deviennent beaucoup plus sensibles à l'irradiation ; et quand plusieurs de ces gènes sont mutés, les levures deviennent si sensibles aux rayons X que même de faibles doses les tuent.

Intéressés par ces observations, les cancérologues mettent aujourd'hui au point des tests pour identifier les substances qui inhibent les protéines de contrôle. De telles substances pourraient agir spécifiquement sur des cellules tumorales possédant un défaut connu de l'un des gènes de contrôle (une mutation du gène p53, par exemple) et une cellule cancéreuse présentant de nombreux défauts de ce type devrait être facilement tuée ou, du moins, devenir très sensible à d'autres

La chimie combinatoire naturelle, source de médicaments

L'homme a trouvé dans la nature, depuis des millénaires, des remèdes lui permettant de guérir ses maladies ou, à tout le moins, d'en retarder les effets et de soulager ses souffrances. Les pharmacopées traditionnelles sont riches de ces remèdes qui constituent la base de la thérapeutique moderne. On estime, en effet, à près de 70 pour cent la proportion des «têtes de série» médicamenteuses tirées de sources naturelles : végétaux, animaux, micro-organismes.

Le traitement chimiothérapeutique du cancer fait ainsi appel à une majorité de produits naturels : podophyllotoxine et dérivés (tirés de la podophylle, utilisée depuis très longtemps pour traiter les verrues) ; vincalcucoblastine et, plus récemment, navelbine tirée de l'if (voir *Les taxoïdes, de nouvelles armes contre le cancer*, par K. Nicolaou, R. Guy et P. Potier, *Pour la Science*, août 1996), pour n'en citer que quelques-uns. Navelbine et taxotère sont deux médicaments utilisés dans le monde entier, qui ont pour particularité de s'attaquer au fuseau mitotique, figure caractéristique de la division cellulaire, et d'en contrarier l'évolution. L'apparition de ce fuseau est commandée par plusieurs protéines ou glycoprotéines (avec une partie protéique et une partie sucre), telles les cyclines.

L'activité de ce type de médicaments nommés «poisons du fuseau» est très intéressante : outre que les produits tels que la navelbine et le taxotère constituent des médicaments très efficaces contre certaines tumeurs

(des poumons, des seins, de l'ovaire, etc.), leur activité semble synergique. Ils constituent certainement une avancée considérable dans la chimiothérapie des cancers. Ils résultent, cela mérite d'être signalé, d'une coopération entre des chercheurs du domaine public (CNRS, INSERM) et des chercheurs de l'industrie (Laboratoires *Pierre Fabre* pour la navelbine, Laboratoires *Rhône-Poulenc Rorer* pour le taxotère).

Claude Bernard avait coutume de dire que les médicaments constituaient des «réactifs de la biologie». C'est un point capital : on découvre très souvent des médicaments efficaces avant de savoir comment ils agissent, et l'étude de leurs modes d'action permet ensuite, souvent, des progrès considérables en biologie. L'exemple de la ciclosporine, agent immunostimulateur d'une très grande efficacité, découvert par les chercheurs des Laboratoires *Sandoz*, est particulièrement impressionnant en ce que l'étude du mode d'action de ce produit a permis de défricher des secteurs inconnus de l'immunologie. Le taxotère et la navelbine ne devraient pas déroger à cette règle : l'étude fine de leur mode d'action permettra sans doute d'en connaître davantage sur les mécanismes intimes de la division cellulaire.

Pierre POTIER,
Institut de chimie des substances naturelles (CNRS),
Gif-sur-Yvette