

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