

Les approches moléculaires

Origine du cancer	Cibles moléculaires	Traitements
Activation d'oncogènes conduisant à une activité excessive des protéines Ras ou des kinases	Protéines Ras Abl, récepteur de l'EGF, Erb-2, Src-kinases PKC- α , raf, kinases dépendantes des cyclines	Inhibiteurs de la farnésyl-transférase : L-744, 832, SCH 44342, BZA-5B Inhibiteurs des tyrosine-kinases : tyrphostines (RG 13 022), lavendustines (AG 957), quinazolines (PD 153 035) Inhibiteurs antisens Inhibiteurs des tyrosine-et sérine-kinases : olomoucine, sturosporine, buryrolactone Inhibiteurs antisens
Perte de gènes supprimeurs de tumeurs	Gènes APC, AT, MCC, RB, p53	Thérapie génique restaurant la fonction normale des supprimeurs de tumeurs Agents antisens bloquant la synthèse d'E2F
Mécanismes de réparation de l'ADN anormal	Enzymes de réparation des mauvais appariements de l'ADN : MSH2, MLH1, PMS1, PMS2	Thérapie génique restaurant l'activité normale de l'enzyme Inhibiteurs des points de contrôle pour augmenter la sensibilité aux agents qui endommagent l'ADN
Absence de sénescence (vieillissement des cellules) chez les cellules tumorales	Téломérase	Inhibiteurs de l'activité enzymatique de la téломérase
Angiogenèse	FGF, VEGF, récepteurs de l'intégrine	TNP-470, suramine Antagonistes de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$
Métastases	Métalloprotéases Collagénases	Inhibiteurs des protéases Inhibiteurs de la collagénase

Jana Brenning

traitements. Plusieurs composés sont actifs *in vitro*, mais les tests cliniques ne commenceront vraisemblablement qu'après la fin de ce siècle.

Les migrations cellulaires

Outre les cibles participant à la croissance cellulaire, des thérapies moléculaires qui visent d'autres molécules importantes pourraient être utilisées dans les quatre prochaines années. Diverses protéines, par exemple, maintiennent les cellules à des endroits particuliers de l'organisme ; on bloquerait donc la formation de métastases en utilisant des inhibiteurs de protéases qui éviteraient la dégradation des protéines utiles (voir *Cancer et métastases*, par Erkki Ruoslahti, page 44). D'autres composés inhibent la téломérase, une enzyme qui reconstitue les extrémités des chromosomes

en cours de réplication et permet ainsi aux cellules de devenir immortelles. En outre, des substances telles que le TNP-470 pourraient étouffer les tumeurs en bloquant la formation des vaisseaux sanguins (voir *Des garrots sur les tumeurs*, par Judah Folkman, page 124).

Si de nombreuses cibles potentielles de médicaments ont été découvertes au cours des dix dernières années, la mise au point de traitements peut être longue. En effet, ces mises au point se heurteront probablement à autant de difficultés que celles qui sont apparues lors de la mise au point des chimiothérapies classiques. Non seulement les médicaments potentiels doivent atteindre leur cible, mais ils doivent également s'introduire dans les cellules malignes en quantité suffisante pour être actifs. Les médicaments entrent difficilement dans les tumeurs