

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 sup-presseurs de tumeurs	Gènes APC, AT, MCC, RB, p53	Thérapie génique restaurant la fonction normale des sup-presseurs 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.

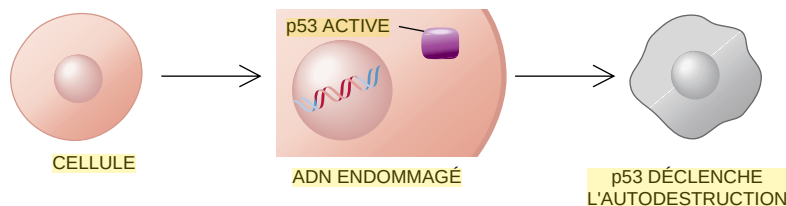
Les migrations cellulaires

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

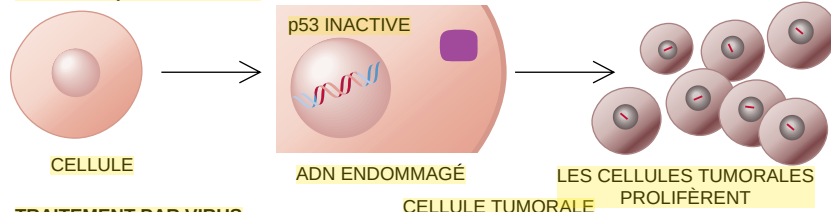
en cours de réplication et permet ainsi aux cellules de devenir immortelles. En outre, des substances telles que le TNP-470 pourraient étouffer les tumeurs en bloquant la formation des vaisseaux sanguins (voir *Des garrots sur les tumeurs*, par Judah Folkman, page 124).

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

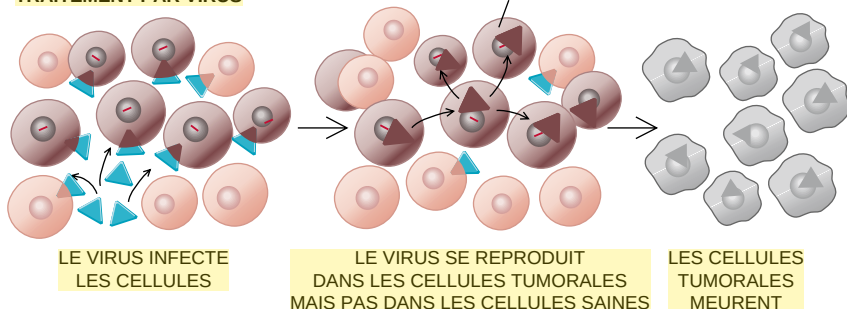
PROTEINE p53 NORMALE



PROTEINE p53 ANORMALE



TRAITEMENT PAR VIRUS



Ian Worpole

5. LES PROTÉINES p53 indiquent aux cellules de se suicider lorsque leur ADN est endommagé par des médicaments ou par des rayonnements ionisants. Inversement, les cellules prolifèrent lorsque leur protéine p53 est anormale. On pourrait donc traiter des cancers à l'aide de virus génétiquement modifiés, qui se répliqueraient dans les cellules dont la protéine p53 est défectueuse, mais pas dans les cellules possédant une protéine p53 normale. Ainsi le virus n'infecterait que les cellules tumorales.

solides, car elles sont peu irriguées et que certains médicaments risquent de ne pas diffuser facilement hors des vaisseaux sanguins qui nourrissent les tumeurs (voir *La difficile pénétration des médicaments dans les tumeurs*, par Rakesh Jain, *Pour la Science*, septembre 1994). En outre, on devra se préoccuper de la toxicité des composés, de leurs effets secondaires et de l'apparition de cellules tumorales résistant à ces médicaments.

Les méthodes récemment mises au point par l'industrie pharmaceutique devraient favoriser la découverte de nouveaux médicaments : les techniques de la «chimie combinatoire» et la modélisation moléculaire assistée par ordinateur devraient aider à trouver de nouvelles molécules actives, le génie génétique permettrait de produire de tels médicaments, les animaux transgéniques serviraient de systèmes modèles, et des appareils permettraient le criblage automatique et simultané de milliers de composés. Toutefois, malgré ces nouveautés, une

dizaine d'années de travail sont nécessaires pour que des agents anticancéreux deviennent des médicaments testés et approuvés.

Tout d'abord, deux à trois ans d'études moléculaires et génétiques sont indispensables pour confirmer que des cibles potentielles participent effectivement au développement de cancers humains. Puis le criblage biochimique, par lequel on cherche des composés prometteurs, dure un à deux ans. Une fois le «filon» découvert, des chimistes travaillent pendant trois à cinq ans pour augmenter l'efficacité des molécules, leur spécificité et la nature de leur activité. Après ce travail, qui nécessite la synthèse de plusieurs centaines, voire de plusieurs milliers de molécules dérivées, les essais cliniques durent encore trois à cinq ans, voire plus ; ils déterminent la sûreté, l'efficacité et le dosage adéquat des médicaments.

Bien que ce long chemin soit inévitable, plusieurs thérapies anticancéreuses fondées sur l'exploration de

cibles moléculaires et des mécanismes de cancérisation sont bien avancées. Les essais cliniques de composés anti-sens, qui inhibent les protéine-kinases, ont commencé au début de 1996. Les essais cliniques des inhibiteurs de la farnésyle-transférase et de plusieurs autres inhibiteurs des protéine-kinases devraient commencer d'ici deux à quatre ans. Les thérapies géniques qui remplaceraient les gènes mutés par les gènes correspondants normaux ne seront accessibles que dans une dizaine d'années.

Outre sa remarquable précision, l'approche moléculaire a un avantage inattendu : pour des raisons encore obscures, les cellules tumorales avec plusieurs défauts moléculaires semblent réagir aux traitements, même lorsqu'un seul de ces défauts est corrigé. Aussi les médecins pourront n'administrer qu'un seul médicament pour résoudre simultanément plusieurs problèmes.

Bien que des problèmes considérables demeurent, les thérapies anticancéreuses de la prochaine génération promettent d'être plus efficaces et moins toxiques que celles d'aujourd'hui. En raison de la pléthore de cibles potentielles découvertes, les cancérologues espèrent que de nombreuses substances actives aideront à traiter les personnes atteintes de cancer.

Allen OLIFF et Jackson GIBBS sont respectivement directeur et directeur adjoint des recherches cancérologiques aux Laboratoires Merck. Frank McCORMICK est directeur scientifique de la Société Onyx.

J. Michael BISHOP, *Molecular Themes in Oncogenesis*, in *Cell*, vol. 64, n° 2, pp. 235-248, 25 janvier 1991.

Mark S. BOGUSKI et Frank McCORMICK, *Proteins Regulating Ras and Its Relatives*, in *Nature*, vol. 366, pp. 643-654, 16 décembre 1993.

P.W. HINDS et R.A. WEINBERG, *Tumor Suppressor Genes*, in *Current Opinion, in Genetics and Development*, vol. 4, n° 1, pp. 135-141, février 1994.

J.B. GIBBS et A. OLIFF, *Pharmaceutical Research in Molecular Oncology*, in *Cell*, vol. 79, n° 2, pp. 193-198, 21 octobre 1994.

Leland H. HARTWELL et Michael B. KASTEN, *Cell Cycle Control and Cancer*, in *Science*, vol. 266, pp. 1821-1828, 16 décembre 1994.