

Préface

Les cibles nucléaires en oncologie

Le noyau est le lieu central du contrôle de toutes les activités cellulaires ; l'information génétique y est préservée, réparée en cas de besoin, recopiée pendant la phase S du cycle puis répartie entre cellules filles lors de la mitose, enfin transcrite sous une forme utilisable pour la synthèse des protéines. Recevant du cytoplasme les facteurs de transcription et répondant à ces signaux par la synthèse d'ARN messagers, le noyau est le lieu d'intégration de toute la signalisation cellulaire : nul doute que cette multiplicité d'événements nucléaires puisse faire l'objet d'approches thérapeutiques ciblées. Faire un tri parmi les cibles nucléaires pouvant servir de cibles thérapeutiques relève d'un choix arbitraire. Le choix de notre comité de rédaction s'est basé sur les cibles qui semblent aujourd'hui les plus pertinentes parce qu'elles ont ouvert un champ d'investigation prometteur et font déjà l'objet de développements thérapeutiques.

Le premier chapitre essaiera de présenter une vision globale des activités nucléaires susceptibles d'être ciblées par des agents pharmacologiques ; il montrera que l'ADN n'est pas une tour d'ivoire isolée du reste des composants du noyau, mais que le message contenu dans la séquence de ses nucléotides est sous le contrôle permanent de protéines qui, elles aussi, jouent un rôle essentiel.

L'intégrité du message génétique est assurée par de nombreux processus de surveillance, de détection et de réparation du génome. Dans les cellules normales, les altérations de ces processus participent à l'oncogenèse. À l'inverse, les cellules cancéreuses présentent souvent des altérations de ces mécanismes contrôlant l'intégrité du génome, ce qui les rend sensibles aux radiations ionisantes et à certaines chimiothérapies. Des outils spécifiques agissant sur ces mécanismes de contrôle de la réparation des anomalies du génomes sont maintenant disponibles comme les inhibiteurs de PARP1, qui font l'objet du deuxième chapitre, ainsi que d'autres approches visant à rétablir la fonction de la protéine p53, qui seront présentées dans le chapitre 3.

Le cycle cellulaire est par nature un processus comprenant des cibles idéales permettant d'agir sur la prolifération. Nous verrons pourtant, dans le chapitre 4, combien il est d'abord difficile pour le pharmacologue désireux de tirer parti de ces cibles. Plus accessible, peut-être, est l'opération qui consiste à protéger les extrémités des chromosomes, les télomères, lors de chaque division cellulaire. Les télomères et la télomérase comme cibles thérapeutiques seront détaillées dans le chapitre 5.

Reproduire et protéger le génome sont donc les missions essentielles du noyau cellulaire pour permettre la transcription de messages pouvant être traduits en protéines. Le contrôle de l'expression du génome est un immense chantier aujourd'hui ouvert aux recherches scientifiques qui relève de l'épigénétique. Parmi les mécanismes épigénétiques importants, nous étudierons les cibles en rapport avec la méthylation de résidus cytosine de l'ADN dans le chapitre 6 et celles en rapport avec les histones, protéines associées à l'ADN, assurant le relais des consignes apportées par les facteurs de transcription dans le chapitre 7.

Enfin, il était impossible de parler de cibles nucléaires sans évoquer la thérapie génique, thérapie ciblant précisément l'essence même du message génétique. Les approches de thérapie génique sont très nombreuses et nous nous sommes volontairement limités dans le chapitre 8 à évoquer les principales pistes thérapeutiques les plus prometteuses.

Nous souhaitons, dans ce volume qui fait le lien entre la biologie et la clinique, que le lecteur puisse trouver une information fiable lui permettant d'acquérir ou d'approfondir ses connaissances pour mieux comprendre les mécanismes permettant le ciblage nucléaire et mettre ainsi ce nouveau savoir en perspective pour aborder les nouvelles approches thérapeutiques.

Jacques Robert et Éric Raymond

Préface	VI
Jacques Robert et Éric Raymond	
Les cibles nucléaires : gènes, transcrits et protéines	2
Jacques Robert	
Les inhibiteurs de PARP : du laboratoire au lit du patient	16
Hervé Bonnefoi et Maud Toulmonde	
Le ciblage de la télomérase et des télomères	34
Chantal Trentesaux, Delphine Trochet, Patrizia Alberti et Jean-François Riou	
Le ciblage des kinases cycline-dépendantes (CDK) et des kinases mitotiques Aurora et Polo-like	50
Grégory Eot-Houllier, Régis Giet, Daniel Fisher, Jacek Z. Kubiak et Claude Prigent	
Le ciblage de l'interaction MDM2 – p53	68
Claude Caron de Fromentel et Alain Puisieux	
La méthylation de l'ADN	80
Gabriel Malouf et Noël J.-M. Raynal	
Le ciblage des histones désacétylases	90
Maya Ameyar-Zazoua, Mouloud Souidi et Annick Harel-Bellan	
Les thérapies géniques	100
Marina Cavazzana Calvo	