

Un oncogène dans la mire de nouveaux traitements anticancéreux

L'oncogène RAS est un gène impliqué dans le développement d'un cancer sur quatre et représente donc une cible de choix pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Après 30 ans d'efforts de recherche, deux études récentes suggèrent que ces traitements pourraient enfin voir le jour.

Comme le nom l'indique, un oncogène est un gène qui possède le potentiel de causer un cancer.

Historiquement, les premiers oncogènes identifiés provenaient de virus qui causaient des cancers chez des animaux de laboratoire, par exemple l'oncogène RAS (Rat sarcoma).

On s'est cependant vite rendu compte que les cellules humaines possédaient naturellement des versions de ces gènes, présents en conditions normales sous une forme latente (proto-oncogène), mais qui pouvaient activer le développement de plusieurs types de cancers suite à des mutations dans leur structure.

L'impact de ces oncogènes est majeur : par exemple, on estime qu'environ 25 % de tous les cancers contiennent au moins une mutation dans un membre de famille RAS, un pourcentage qui atteint même 45 % pour les cancers du côlon et 95 % pour les cancers du pancréas.

Cette contribution importante des oncogènes RAS au dévelop-

pement de plusieurs types de cancers a bien entendu entraîné une course pour identifier des composés capables d'interférer avec ces oncogènes comme traitements anticancéreux.

Malheureusement, et malgré presque 30 ans d'efforts, cette stratégie n'a pas donné de résultats concluants en raison de la structure externe de l'oncogène qui est très étanche du point de vue moléculaire, dépourvue de sites où pourrait se lier un médicament.

AVENUE PROMETTEUSE

Il existe cependant une avenue qui semble plus prometteuse.

Pour activer la croissance des cellules, les oncogènes RAS doivent osciller entre un état actif et inactif, un peu à la façon d'un interrupteur moléculaire.

Dans son état actif, RAS semble inaccessible à l'ensemble des composés testés jusqu'à présent, mais lorsque l'oncogène devient inactif, il y a un changement dans sa structure qui expose une petite cavité moléculaire située à proximité des sites de mutations souvent retrouvées dans les cancers humains.

Cette propriété suggère qu'il serait possible de développer un composé qui se fixerait à cette pochette et parviendrait à neutraliser l'impact des mutations sur la croissance cellulaire en maintenant RAS dans un état inactif.

ACTIVITÉ ANTICANCÉREUSE

C'est exactement ce que rapportent deux articles récemment publiés dans les prestigieuses revues *Cell* et *Nature*. Dans la première étude, les chercheurs ont identifié un composé synthétique (appelé ARS-1620) qui se fixe avec une très forte affinité et de façon stable à une forme de l'oncogène K-RAS fréquemment observée dans les cancers humains (KRASG12C) et le maintient dans sa forme inactive⁽¹⁾. Lorsqu'administrée à des animaux porteurs de tumeurs du pancréas, cette molécule provoque une diminution marquée du volume de ces tumeurs, suggérant que cette stratégie possède le potentiel de fonctionner in vivo.

L'autre étude est encore plus encourageante : l'administration d'une molécule développée par la compagnie Amgen (AMG510) à des animaux porteurs de tumeurs pancréatiques a provoqué une réduction majeure de ces tumeurs et même une éradication complète chez la majorité des animaux⁽²⁾.

Cette activité anticancéreuse est également observée chez les humains, car les résultats préliminaires du premier essai clinique avec l'inhibiteur de KRAS montrent que le médicament réduit le volume des tumeurs chez des patients atteints d'un cancer du poumon.

En plus de son activité antican-

céreuse, les résultats obtenus indiquent que le AMG510 stimule également le système immunitaire impliqué dans l'élimination des cellules cancéreuses. En combinant la molécule avec des médicaments d'immunothérapie qui permettent aux lymphocytes tueurs d'attaquer les cellules tumorales, il est possible d'améliorer la réponse clinique du composé et même, selon les auteurs, d'obtenir une mémoire immunitaire qui permettrait d'éliminer les cellules cancéreuses qui récidivent.

Plus de 30 ans après l'identification des oncogènes RAS, on peut donc pour la première fois envisager le développement d'agents anticancéreux ciblant spécifiquement ces protéines.

Ceci illustre à quel point le cancer est une maladie complexe qui requiert d'énormes investissements de temps et d'argent pour développer de nouveaux traitements, mais qu'on peut aussi compter sur la persévérance des savants pour y arriver, quels que soient les obstacles qu'ils rencontrent.

(1) Janes MR et coll. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. *Cell* 2018; 172: 578-589.

(2) Canon J et coll. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019; 575: 217-223.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

