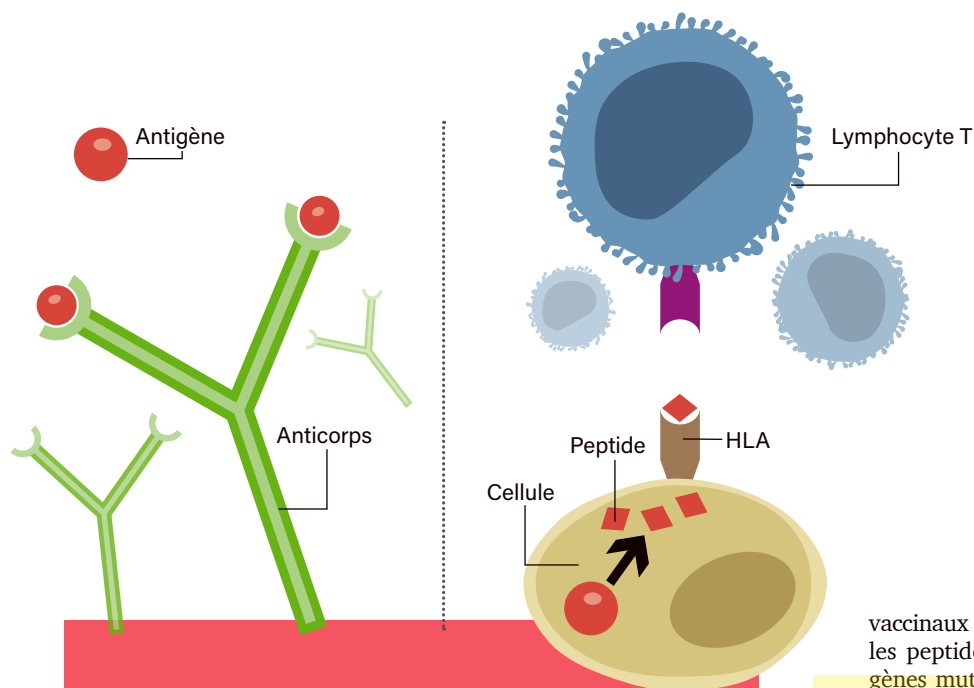




↑ Les antigènes sont les fragments des intrus (agent pathogène, cellule tumorale...) que reconnaissent les acteurs du système immunitaire. Les anticorps (à gauche) détectent les antigènes natifs, c'est-à-dire non modifiés. Pour les lymphocytes T (à droite), l'antigène doit d'abord être décomposé dans une cellule dite « présentatrice d'antigènes », avant que des fragments, par exemple des peptides, ne soient présentés à la surface, dans un complexe moléculaire, celui du HLA.

vaccinaux fondés sur des néoépitoques, c'est-à-dire les peptides issus des protéines codées par les gènes mutés et présentés par le complexe HLA, sont en cours pour de nombreux autres cancers.

De nombreuses sociétés de biotechnologies se sont créées autour de ce concept de néoépitoques, attestant le dynamisme et le transfert en clinique de ce type de vaccins personnalisés. On retrouve dans ces leaders industriels de vaccins anticancer des sociétés comme BioNTech et Moderna, devenues célèbres pour leur vaccins anti-Covid-19, tous deux fondés sur la même technologie à base d'ARN.

DES ANTIGÈNES INÉDITS

Néanmoins, des critiques sur l'utilisation d'antigènes issus de gènes mutés sont apparues, notamment de la part de Claude Perreault, de l'université de Montréal. En effet, son équipe a montré que parmi les peptides présentés par des molécules HLA à la surface des cellules tumorales, peu de mutations de gènes étaient représentées : 3 en moyenne sur les 500 mutations présentes dans le mélanome. En d'autres termes, les antigènes spécifiques des tumeurs ne sont pas à rechercher dans les gènes mutés. D'où viennent-ils alors ?

En fait, la majorité des peptides dériveraient de protéines aberrantes, issues de séquences normalement non codantes du génome (non traduites en protéines), et qui ont été néanmoins produites à la suite de mutations ayant eu lieu cette fois en dehors de la partie codante des gènes (voir la figure, page 100). D'autres peptides étaient dérivés de gènes insérés dans le génome et réduits au silence à la suite d'anciennes infections par des rétrovirus. Dans des modèles précliniques, ces

fréquence de ces mutations varie selon les tissus, ceux ayant la plus élevée étant les mélanomes, les cancers du poumon, les cancers de la vessie et un sous-groupe de cancers du côlon. Les protéines codées par ces gènes mutés ne sont pas reconnues comme des marqueurs du soi par le système immunitaire et en tant qu'antigènes induisent donc de plus fortes réponses immunitaires sans risque auto-immun. Désormais, des algorithmes déterminent les mutations qui seront les mieux reconnues par les lymphocytes T et donc à privilégier par le vaccin.

Différents groupes ont montré que ces peptides mutés déclenchent des réponses lymphocytaires T persistant pendant plusieurs années chez des patients atteints de mélanomes ou de gliomes (des tumeurs cérébrales). D'autres essais

peptides particuliers ont déclenché des réponses lymphocytaires T et empêché le développement de tumeurs. Ce type d'antigènes a plusieurs avantages par rapport à ceux résultant de gènes mutés, dont celui d'être potentiellement partagé par de nombreuses tumeurs y compris par celles ayant peu de mutations.

Très récemment, Yardena Samuels, de l'institut Weizmann, à Rehovot, en Israël, et ses collègues ont découvert une nouvelle classe d'antigènes inédite associés aux tumeurs : il s'agit de peptides dérivés de bactéries constituant le microbiote des tumeurs. En effet, on sait depuis peu que les tumeurs constituent des niches écologiques où prolifèrent des bactéries, parfois à l'intérieur même des cellules, qui influent sur la réponse immunitaire et sur celle des patients aux traitements. Les biologistes ont mis en évidence, dans le cas du mélanome, près de 300 antigènes d'origine bactérienne exposés par les HLA de classe I et II. Plus de 40 espèces de microorganismes étaient représentées ! De possibles applications pour la mise au point de vaccins anticancer sont d'ores et déjà imaginées.

Quel que soit le type d'antigènes retenu pour la conception d'un vaccin, il importe avant tout de savoir s'il est essentiel à la survie de la cellule tumorale : si oui, cette dernière ne trouvera pas une parade pour contrecarrer le système immunitaire. Reste ensuite à administrer le vaccin.

Pour ce faire, différentes plateformes vaccinales ont été évaluées et, parmi elles, l'ARN apparaît comme une approche séduisante. D'ailleurs, elle a d'abord été évaluée dans les vaccins anticancer avant d'être testée avec succès pour les vaccins anti-Covid. Le groupe d'Uğur Şahin,

celui qui a développé le vaccin anti-Covid-19 de BioNTech/Pfizer, a montré récemment qu'un ARN codant des antigènes du groupe « cancer/testis » induit chez des patients atteints de mélanomes métastatiques des lymphocytes CD4 et CD8.

LE CANCER SE REBIFFE

Il y a cependant loin de la coupe aux lèvres, car contrairement aux vaccins préventifs ou anti-infectieux, les vaccins anticancer sont confrontés à différents mécanismes d'échappement mis en place par les cellules tumorales pour se protéger des anticorps et des lymphocytes T. Ainsi, on sait qu'autour de la cellule tumorale, le microenvironnement, composé de cellules ou de molécules dérivées du système immunitaire, est immunosuppresseur et forme ainsi une sorte de bouclier. Tout se passe comme si la cellule tumorale cooptait à son avantage le système immunitaire pour inhiber la réponse antitumorale. Pour cette raison, les vaccins anticancer sont de plus en plus associés à des molécules capables de vaincre cet environnement réfractaire.

D'autres mécanismes, notamment dans les tumeurs métastatiques, ont été observés, comme la diminution de l'expression d'antigènes ou de molécules du HLA : de la sorte, la cellule tumorale se fait « discrète » et est moins reconnue par le système immunitaire.

Plus encore, au contact des tumeurs, les lymphocytes T exprimant des récepteurs, comme PD-1, sont inactivés lorsque ces derniers se lient à

99

La majorité des
antigènes tumoraux
dériveraient de
protéines aberrantes,
issues de séquences
normalement non
codantes du génome