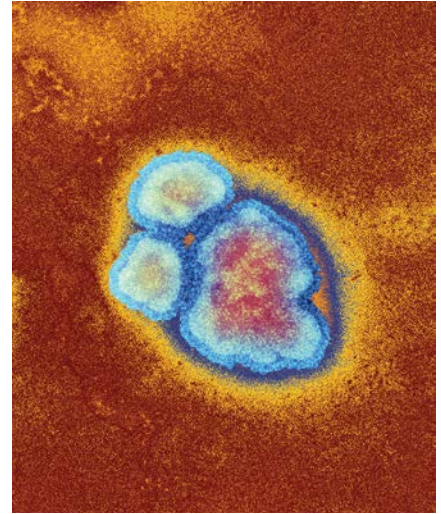
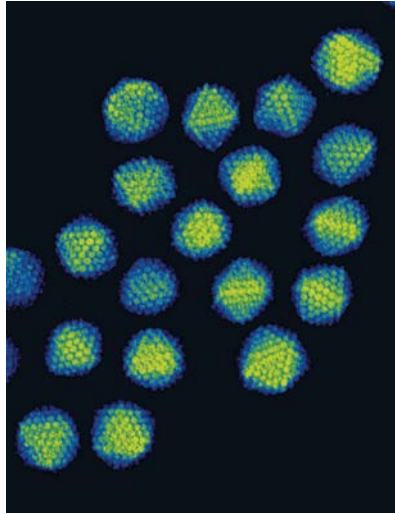
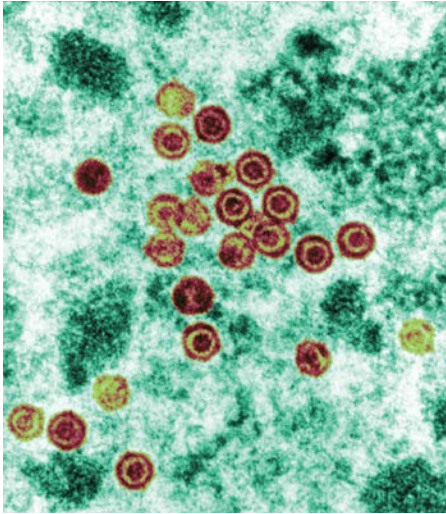




Le virus *Herpes simplex*, les adénovirus et le virus de la rougeole (de gauche à droite) sont trois types de virus – parmi une dizaine – que l'on peut programmer en tueurs de cancer : ils infectent et tuent les cellules tumorales et, parfois, améliorent la réponse immunitaire contre le cancer.

secondaires, qui sont essentiellement dus à des dégâts causés sur les tissus normaux.

Une fois à l'intérieur d'une cellule cancéreuse, les virus peuvent être de puissantes machines à tuer. Aucun virus ne peut se reproduire par lui-même, mais s'il trouve les bonnes conditions dans une cellule, il peut détourner la machinerie de réplication génétique et de synthèse protéique de cette dernière pour produire de nouvelles copies de lui-même.

Dans le cas du traitement d'un cancer, un virus peut générer une armée de clones qui jaillit de la cellule tumorale infectée pour chercher et coloniser des cellules cancéreuses voisines ou même lointaines. Parfois, les virus peuvent littéralement détruire une cellule tumorale infectée, la faisant exploser lorsqu'ils en sortent ; ce procédé nommé lyse cellulaire donne son nom au principe du traitement des cancers par virus, la virothérapie oncolytique.

Dans d'autres cas, les virus tuent de façon moins spectaculaire, en incitant les cellules tumorales à déclencher une séquence d'auto-destruction, un suicide cellulaire, ou apoptose. En fin de compte, les virus utilisés comme thérapie convertissent les cellules infectées en usines qui produisent plus de médicaments avant de « déposer le bilan ».

EMPÊCHER LES RÉCIDIVES

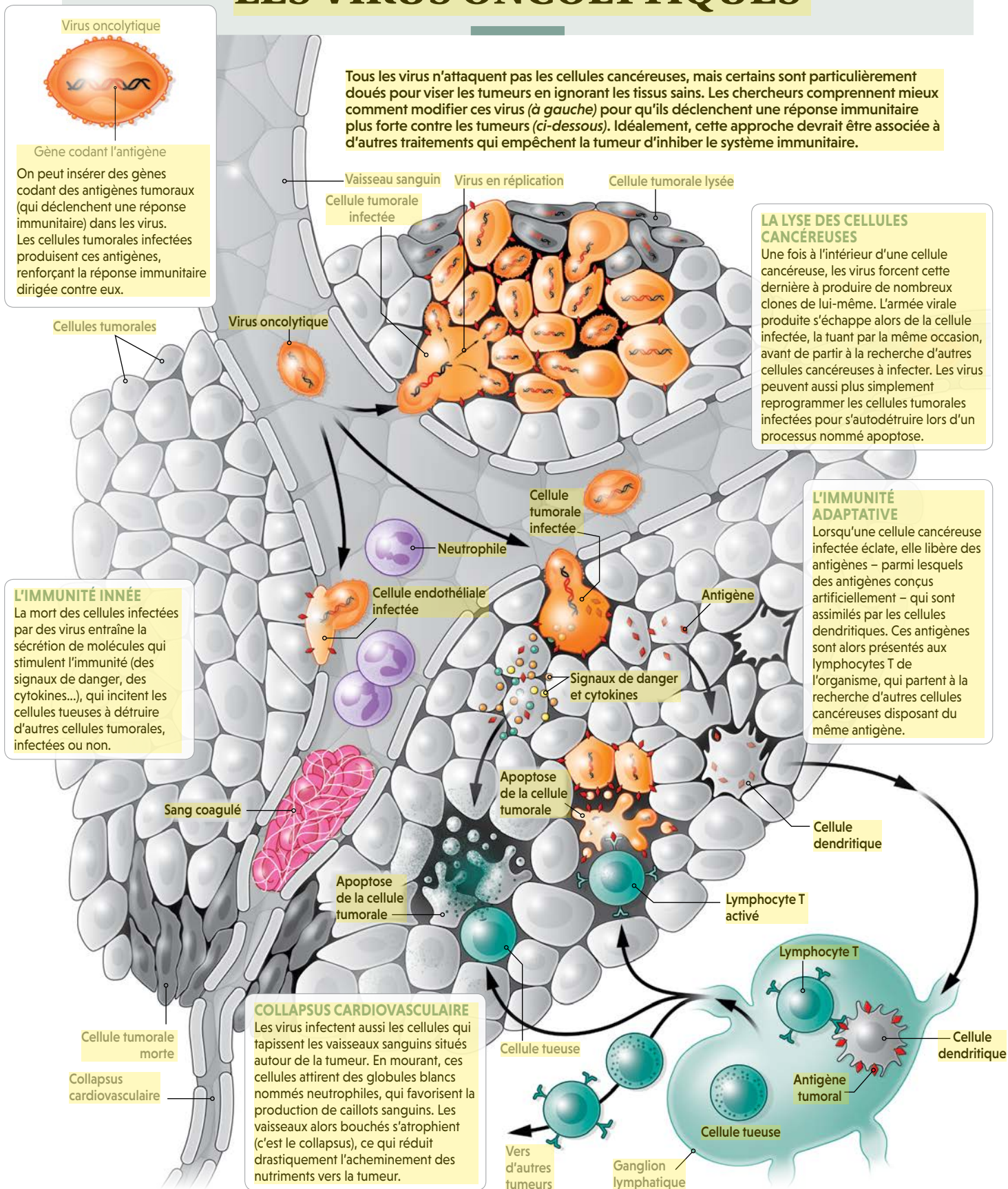
Une autre composante avantageuse de la virothérapie est son approche polyvalente pour attaquer un cancer. De nombreux médicaments anticancéreux n'interfèrent qu'avec un seul aspect du fonctionnement cellulaire. C'est un inconvénient, car les cellules malignes finissent toujours par trouver un moyen de compenser cette entrave. Par ailleurs, les cancers sont en fait des écosystèmes de cellules toutes issues d'une cellule ancestrale altérée, mais qui sont

dotées par la suite de leurs propres aberrations génétiques. En conséquence, un médicament qui fonctionne sur certaines cellules peut ne pas fonctionner sur d'autres. Pour ces deux raisons, entre autres, les cancers deviennent parfois résistants aux traitements, permettant aux tumeurs de ressurgir. Pour pallier ces résurgences, ces récides, les médecins attaquent souvent le cancer sous plusieurs angles avec plusieurs types de traitements, de la même façon qu'on traite aujourd'hui le VIH. La virothérapie est, en soi, plus proche de la combinaison de thérapies que de la thérapie unique, car les virus perturbent plusieurs processus cellulaires à la fois, ce qui prévient en partie les résistances.

En plus de la destruction directe des cellules tumorales, un virus infectant une cellule déclenche plusieurs mécanismes « parallèles » qui peuvent tuer des cellules cancéreuses ayant résisté à l'infection, parmi lesquels le collapsus cardiovasculaire (voir l'encadré page suivante). Alors que les virus oncolytiques sont majoritairement sélectifs pour les cellules tumorales, certaines souches infectent également des vaisseaux sanguins tumoraux. Cette infection secondaire attire à son tour les cellules immunitaires qui endommagent les vaisseaux sanguins, diminuant le flux sanguin alimentant la tumeur.

Un autre mécanisme important implique le recrutement rapide de cellules immunitaires vers la tumeur pour combattre l'infection initiale. Cette réponse immunitaire a longtemps été perçue comme un obstacle à la réussite de la virothérapie. En effet, une attaque puissante et rapide devrait, théoriquement, supprimer les cellules infectées par les virus avant que ces derniers n'aient eu le temps d'atteindre assez de cellules. Ainsi, les

LES VIRUS ONCOLYTIQUES



premiers efforts se sont concentrés sur l'inhibition du système immunitaire pour permettre au virus d'infecter la tumeur.

Pourtant, de récents travaux ont montré que ces cellules immunitaires sont parfois redirigées contre le cancer lui-même et sont, dans de nombreux cas, essentielles au succès de la thérapie. Sans que nous sachions exactement comment, quand et pourquoi ce changement se produit, le processus d'infection et de destruction des cellules tumorales génère des débris. Ceux-ci entraînent la production de cytokines, des molécules stimulant l'immunité, et activent les cellules dendritiques du système immunitaire. Ces dernières surveillent d'ordinaire le corps à la recherche de n'importe quelle entité étrangère à l'organisme pour alerter les lymphocytes T qui attaquent alors les envahisseurs. Dans ce cas-ci, les cellules dendritiques traiteraient les composants tumoraux comme « étrangers » et préviendraient le système immunitaire de la présence d'une tumeur qui croît.

À ces bénéfices s'ajoute le fait que les virus peuvent être programmés pour se comporter différemment de leurs versions naturelles. On peut, par exemple, les modifier génétiquement pour altérer leur capacité à se reproduire dans des cellules saines et améliorer leur capacité à se répliquer sélectivement dans des cellules cancéreuses. On peut aussi revoir le génome pour conférer au virus d'autres caractéristiques anticancéreuses, comme la capacité du T-VEC à amplifier la réponse immunitaire du corps contre une tumeur.

L'ÈRE DES SUPERVIRUS

Les chercheurs exploitent ces pistes pour améliorer la virothérapie de plusieurs façons, dont certaines sont actuellement testées en essais cliniques. Une de ces approches vise à concevoir des virus dirigés contre des récepteurs qui sont présents en plus grandes quantités sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines. En s'attachant à ces récepteurs, les virus peuvent entrer dans les cellules plus facilement. Cette approche devrait assurer une infection plus importante des cellules cancéreuses que des cellules saines.

Une seconde approche, plus avancée, consiste à améliorer la tendance des virus à se répliquer plus efficacement dans les cellules cancéreuses. Les cellules malignes se répliquent en permanence, elles génèrent donc une grande quantité de matière première. Les virus ont aussi besoin de cette matière première, ils prolifèrent ou croissent donc plus efficacement dans une cellule maligne que dans d'autres cellules normales.

Sur cette base, les biologistes ont conçu des virus hypersensibles à la matière première présente dans les cellules tumorales. Par exemple, ils peuvent modifier génétiquement

un virus afin qu'il ne puisse pas diriger lui-même la production de thymidine, un constituant essentiel de l'ADN. Sans cette capacité, le virus est contraint de trouver une source externe de thymidine, ressource dont les cellules tumorales disposent en abondance. Les

**On peut
modifier
génétiquement
un virus pour
favoriser
sa répllication
dans des cellules
cancéreuses**

cellules normales n'en contiennent pas suffisamment pour permettre la répllication du virus. Cette approche est en phase précoce et intermédiaire d'essais cliniques.

Le groupe de John Bell, de l'Institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa (où David Stojdl était en postdoctorat), au Canada, et le groupe de Glen Barber, de l'université de Miami, aux États-Unis, ont identifié une autre raison pour laquelle les virus peuvent se développer efficacement dans les cellules cancéreuses : lorsque les cellules subissent les changements génétiques qui les mènent sur le chemin de la malignité, elles perdent souvent certaines de leurs défenses contre les attaques microbiennes, et notamment la capacité à produire une molécule antivirale nommée interféron.

L'IMMUNITÉ À LA RESCOUSSE

Ces groupes de recherches, et d'autres, ont profité de cette faiblesse pour concevoir des virus, telle la version modifiée du virus de la stomatite vésiculaire (VSV), qui ne croît que dans des cellules tumorales dépourvues de défenses antivirales. L'un de ces VSV est actuellement testé chez des patients atteints du cancer du foie.

Pour nous et pour nombre de nos collègues, les meilleurs bénéfices sont à attendre d'une stimulation par des virus d'une réponse immunitaire contre les tumeurs. Lors des essais sur le T-VEC, les chercheurs ont découvert que les virus n'atteignaient pas toutes les cellules ➤