

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 réplication dans des cellules cancéreuses

cellules normales n'en contiennent pas suffisamment pour permettre la réplication 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

> cancéreuses métastatiques qui s'étaient éloignées de la tumeur originale. Néanmoins, 11 % des patients ont eu une rémission complète, vraisemblablement parce que le virus modifié a activé le système immunitaire pour qu'il recherche et détruise les cellules que le virus ne pouvait pas atteindre. Les chercheurs ont d'ailleurs repéré des lymphocytes T actifs sur les sites des métastases, ce qui semble soutenir cette hypothèse.

Avec une autre stratégie liée à l'immunité, inventée par nos collègues de l'université McMaster en Ontario, au Canada, et de la clinique Mayo à Rochester, dans le Minnesota, aux États-Unis, l'un de nous (David Stojdl) essaie d'insérer dans des virus thérapeutiques des gènes qui codent des antigènes tumoraux. Ces molécules peuvent déclencher une réponse immunitaire lorsqu'ils sont présents à la surface de cellules tumorales (par exemple, l'antigène associé aux mélanomes, ou MAGE). Chez les animaux traités, les antigènes sont présentés au système immunitaire, ce qui l'incite à détruire les cellules cancéreuses en même temps que les virus oncolytiques qui modifient également le microenvironnement de la tumeur pour déclencher d'autres réponses immunitaires antitumorales. Les essais sur les humains ont commencé en 2014.

SUPPRIMER L'IMMUNOSUPPRESSION

Ce concept est prometteur. Mais plusieurs décennies de recherche en immunothérapie nous ont enseigné une leçon importante : les tumeurs développent de nombreux moyens d'échapper aux attaques immunitaires. Il sera alors peut-être nécessaire de cotraiter les patients avec d'autres agents qui peuvent freiner la suppression immunitaire au sein de la tumeur. En effet, il est inutile de renforcer le système immunitaire si la tumeur est très habile à le réduire au silence.

Avec des collègues de l'université de Calgary, au Canada, l'un d'entre nous (Douglas Mahoney) essaie d'inhiber les cellules immunosuppressives, qui sont connues pour se cacher dans les tumeurs, tout en injectant les virus oncolytiques aux patients. Une fois ces cellules « ligotées », le système immunitaire activé par les virus devrait pouvoir échapper à la suppression et ainsi combattre le cancer plus efficacement.

En visant les cellules immunosuppressives, nous profitons de dizaines d'années de travaux qui ont permis la conception de molécules capables de cibler et d'empêcher l'immunosuppression. De tels médicaments, parmi lesquels on trouve des anticorps monoclonaux qui s'attachent à une molécule nommée PD-1, font partie des thérapies anticancéreuses de nouvelle génération les plus prometteuses. Il est quasiment certain qu'une telle combinaison de

stratégies ainsi que le déploiement de virus associé à des approches plus traditionnelles constituent l'avenir de la thérapie virale oncolytique par leur potentiel à aider les patients qui ne réagissent pas aux seuls traitements viraux.

Nous devons toutefois être prudents en considérant de tels traitements combinés. Bien que la virothérapie se soit montrée sûre lors des essais cliniques (peu d'effets indésirables ont été relevés par rapport aux autres

Il est inutile de renforcer le système immunitaire quand la tumeur peut facilement le réduire au silence

médicaments anticancéreux expérimentaux), nous ne pouvons pas être certains du comportement qu'adopteront les virus lorsqu'ils seront combinés à d'autres stratégies d'immunothérapie complémentaires ou lorsque nous augmenterons les doses.

LE MIEUX EST L'ENNEMI DU BIEN

Selon notre collègue Stephen Russel, professeur de médecine à la clinique Mayo, la virothérapie oncolytique s'est montrée très fiable jusqu'à maintenant. Mais, en essayant d'améliorer son efficacité et d'élargir les possibilités qu'elle offre – et en particulier en matière de modulation de l'immunité de l'hôte –, nous courrons le risque d'introduire de la toxicité, et nous devons être conscients de cela.

Exploiter le pouvoir des virus pour traiter le cancer est un travail de longue haleine. Forts de décennies de recherche en génétique moléculaire, cancérologie, immunologie tumorale, immunothérapie, virologie et thérapie génique, les chercheurs disposent aujourd'hui des outils et des connaissances nécessaires pour exploiter les interactions des virus et du corps pour des thérapies anticancéreuses innovantes. La question est désormais de savoir comment les rendre efficaces pour un plus grand nombre de patients. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. STANFORD, A. TEDCASTLE ET AL., Virotherapy – Cancer Targeted Pharmacology, *Drug Discovery Today*, vol. 17, pp. 215-220, 2012.

A. MELCHER ET AL., Thunder and Lightning: Immunotherapy and Oncolytic Viruses Collide, *Molecular Therapy*, vol. 19, pp. 1008-1016, 2011.

M. BOURKE ET AL., The Emerging Role of Viruses in the Treatment of Solid Tumours, *Cancer Treatment Reviews*, vol. 37, pp. 618-632, 2011.

M. STANFORD ET AL., Novel oncolytic viruses: riding high on the next wave? *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 21, pp. 177-183, 2010.