

➤ 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

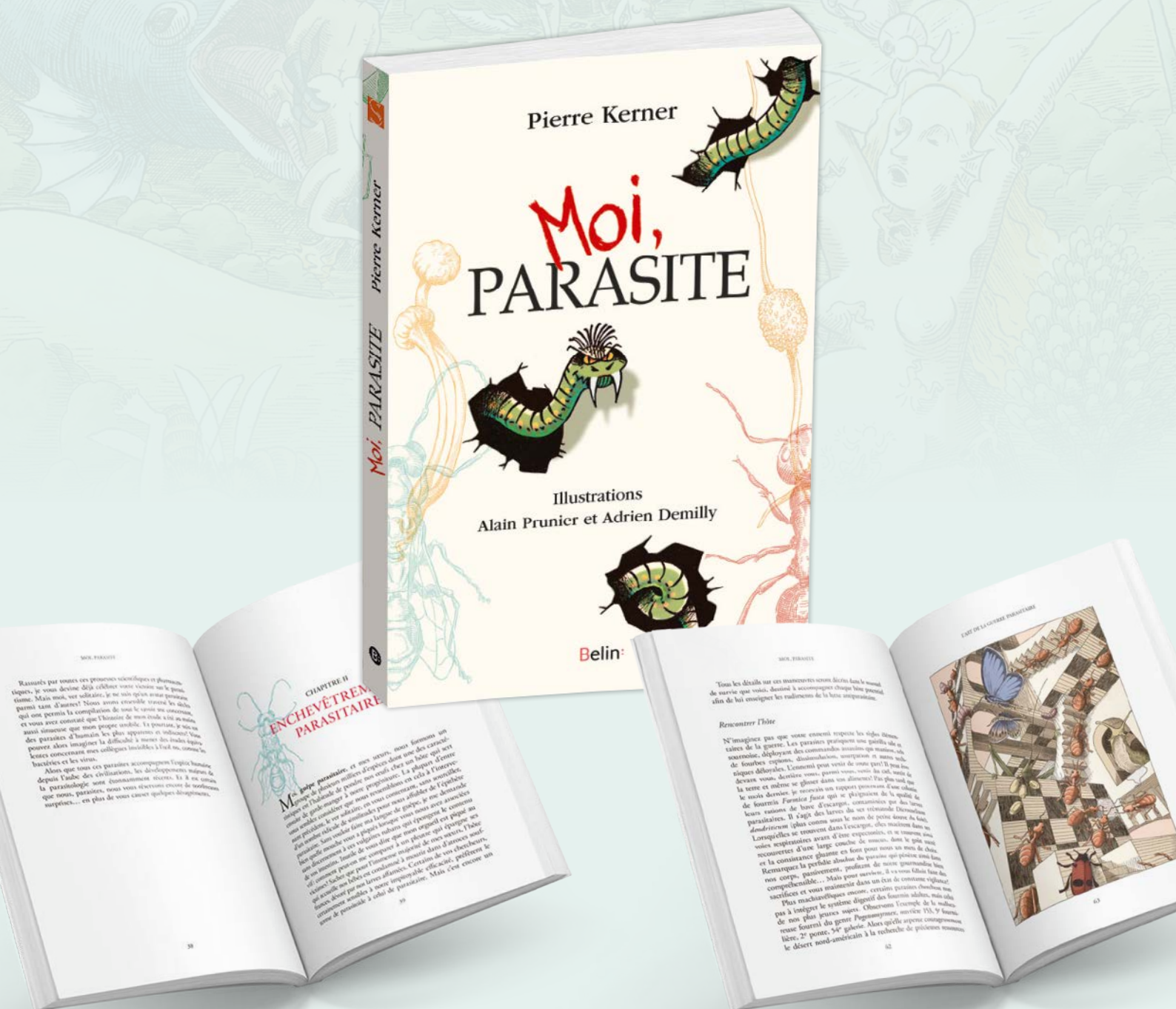
M. STANFORD, A. TEDCASTLE ET AL., Virotherapy – Cancer Targeted Pharmacology, *Drug Discovery Today*, vol. 17, pp. 215-220, 2012.

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.

Le monde étrange des créatures les plus redoutables de la nature



Belin:

belin-editeur.com



L'ESSENTIEL

- Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, ou T CAR, sont efficaces pour traiter la leucémie et les lymphomes.
- C'est possible, car les cellules malignes dans ce type de cancer se distinguent facilement des tissus sains.
- Ces lymphocytes renforcent la capacité du corps à combattre les cellules malignes, mais ont parfois de lourds effets secondaires.
- Pour y remédier, on crée aujourd'hui de nouveaux lymphocytes T CAR moins nocifs.
- Pour généraliser ce type de traitement, on doit découvrir ce qui rend uniques les cellules tumorales.

LES AUTEURS



AVERY POSEY est instructeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.



CARL JUNE est professeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.



BRUCE LEVINE est professeur à l'école de médecine Perelman à l'université de Pennsylvanie.

Des OGM tueurs de tumeurs

Les lymphocytes T CAR sont des cellules immunitaires génétiquement modifiées plus efficaces que leurs homologues naturels. Larguées dans le corps, elles viennent à bout de certains cancers avancés.

L

es spécialistes des tumeurs savent depuis des décennies que le système immunitaire peut être un allié important dans le combat contre le cancer. Les premières tentatives d'utiliser son potentiel se révélèrent toutefois décevantes. On sait désormais qu'il manquait

un élément crucial, la stimulation d'un composant clé du système immunitaire, les lymphocytes T. Or ces globules blancs sont les chefs d'orchestre de nos défenses naturelles. Sans augmenter la capacité de ces cellules à identifier et à attaquer les cellules cancéreuses, les biologistes demandaient au système immunitaire de partir en guerre avec... des avions en papier et de pistolets en plastique. Or il faut un arsenal à la hauteur.

Une arme de destruction massive de tumeurs est récemment apparue dans les laboratoires : les lymphocytes T CAR. Ces

© James Yang



cellules immunitaires synthétiques ont été testées dans des dizaines d'études, impliquant au total près de mille patients atteints de leucémie ou de lymphomes (des cancers du sang) avancés. Selon la maladie, plus de la moitié de ces patients ont survécu au-delà des espérances, et parmi eux, des centaines semblent en rémission.

L'idée selon laquelle des lymphocytes T CAR – seuls ou combinés à d'autres thérapies – guériront à long terme des cancers du sang fait de plus en plus consensus parmi les cancérologues. La prochaine étape consistera à déterminer si ces thérapies peuvent être efficaces contre d'autres types de tumeurs, mais aussi à contrôler leurs effets secondaires, dont certains peuvent être fatals. Quoi qu'il en soit, les succès de la technique sont encourageants. Ils sont l'aboutissement de nombreux défis relevés.

NAISSANCE D'UNE ARME

Dans les années 1980, des chercheurs ont tenté de renforcer la réponse immunitaire de patients en leur prélevant quelques lymphocytes T afin de les multiplier en laboratoire puis de leur réinjecter l'armada de cellules obtenue. Cette méthode a fonctionné, mais ses effets ne duraient pas : les cellules s'épuisaient rapidement juste après l'injection. Pouvait-on améliorer l'efficacité des lymphocytes T issus des patients ?

L'idée que des lymphocytes T CAR guériront un jour les cancers du sang fait de plus en plus consensus

Au milieu des années 1990, deux d'entre nous (Carl June et Bruce Levine) ont exploré cette piste. À l'époque, ils travaillaient sur le sida et espéraient renforcer la combativité du système immunitaire contre le VIH et d'autres infections liées. Pour être activés, les lymphocytes T doivent recevoir un signal de la part des cellules dendritiques, un autre type de cellules immunitaires. Ce n'est qu'après que les

lymphocytes T atteignent leur plein potentiel : ils se divisent et se multiplient en copies toutes dirigées contre la même cible. Ils libèrent également des cytokines, des molécules qui renforcent la réponse immunitaire. Mais, après quelques jours, les lymphocytes T perdent leur vigueur ; le corps et le système immunitaire retrouvent un état normal.

En théorie, nous pouvions donc activer les lymphocytes T en les exposant à des cellules dendritiques également issues de chaque patient. Cependant, ces dernières varient en nombre et en qualité, en particulier chez les personnes atteintes du VIH ou d'un cancer.

Pour contourner le problème, nous avons développé des substituts artificiels aux cellules dendritiques, en l'occurrence de minuscules billes magnétiques recouvertes de deux protéines capables d'imiter et d'en améliorer le comportement stimulant. Ces billes ont bien activé des lymphocytes T prélevés dans le sang de patients atteints du sida : au bout de cinq à dix jours, chaque lymphocyte T avait donné naissance à cent cellules supplémentaires. Notre méthode est désormais l'un des principaux outils pour cultiver des lymphocytes T. Pouvait-on transposer cette procédure dans le cadre du cancer ?

DES CELLULES TRÈS MALIGNES

Pour mettre en place une réponse immunitaire contre le cancer, le corps fait face à deux difficultés majeures. La première, c'est que les cellules malignes proviennent de ses propres cellules. En conséquence, le système immunitaire distingue difficilement les cellules normales des cellules cancéreuses. La seconde difficulté réside dans les stratégies déployées par les cellules cancéreuses pour contrecarrer la réponse immunitaire. Elles ont appris à se cacher des cellules immunitaires, mais aussi à perturber la réponse en elle-même.

Afin de protéger les tissus sains d'un éventuel « tir ami », les lymphocytes T inspectent la surface des cellules cancéreuses à la recherche de deux molécules qui déclenchent l'attaque. L'une est un large complexe protéique, connu sous le nom de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui contient un fragment protéique, ou antigène – la cible présentée aux lymphocytes T par les cellules dendritiques. La seconde molécule, un ligand costimulant, active l'attaque du lymphocyte T. Un de ces deux éléments est absent, et le lymphocyte T passe son chemin. Ainsi, une cellule maligne dispose d'au moins deux façons pour passer inaperçue : cesser de produire le CMH ou présenter un ligand costimulant délivrant un signal désactivateur.

Qu'en serait-il si l'antigène cible était choisi par les chercheurs plutôt que par les cellules dendritiques ? Ils opéreraient par