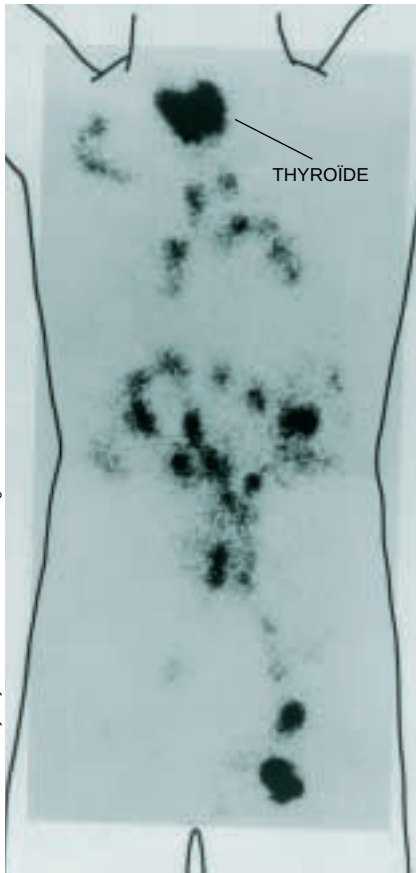




Avec l'autorisation de Sydney Weit Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

2. DES MÉTASTASES d'un cancer du côlon sont révélées par un marquage à l'aide d'un anticorps monoclonal (A33), marqué radioactivement. Les tissus sains absorbent également l'anticorps A33, mais ils ne le stockent pas. L'accumulation sélective d'anticorps monoclonal dans les cancers permet d'espérer que les traitements ciblés auront moins d'effets secondaires que les chimiothérapies classiques.

stein et G. Köhler ont démontré que les cellules productrices d'anticorps deviennent immortelles quand on les fusionne à des cellules cancéreuses. Leur technique de création d'«hybridomes», qui leur a valu le prix Nobel de physiologie et de médecine, donne accès à des quantités illimitées d'anticorps identiques (ou monoclonaux) : chaque cellule productrice ne synthétise qu'un seul type d'anticorps. Cette avancée a bouleversé l'immunologie anticancéreuse de plusieurs façons. Tout d'abord, elle a fourni un instrument puissant pour la recherche d'antigènes spécifiques du cancer. En outre, elle a procuré des anticorps spécifiques en quantités suffisantes pour tester les thérapies fondées sur ceux-ci.

Cette technique a suscité des espoirs considérables : des immuno-

logistes croyaient avoir enfin trouvé, avec les anticorps, des «missiles à tête chercheuse». Ils espéraient que les anticorps monoclonaux se fixeraient aux cellules cancéreuses (par l'intermédiaire d'antigènes spécifiques) et déclencheraient des attaques immunitaires qui détruiraient les cellules cibles, mais pas les cellules normales, dépourvues d'antigènes spécifiques du cancer. Certains imaginaient même que ces missiles pourraient être chargés de composants toxiques, que les anticorps transporteraient directement dans les tumeurs et qui tueraient les cellules cancéreuses. Cet enthousiasme conduisit l'industrie pharmaceutique à investir des sommes considérables dans la recherche de ces «immunotoxines», mais les difficultés renversèrent les opinions, et de nombreux investisseurs conclurent hâtivement à l'inefficacité de la technique. Pourtant cette recherche progresse : l'idée de base est saine, et les thérapies à base d'anticorps se perfectionnent.

À l'aide d'anticorps monoclonaux, les immunologistes ont identifié de nombreux antigènes présents sur les cellules cancéreuses. Toutefois la plupart de ces antigènes existent aussi sur les cellules normales, qui seraient endommagées si l'on administrait aux malades des anticorps spécifiques de ces antigènes. Une immunothérapie utilisant ces antigènes est-elle condamnée ? Sans doute pas, car les antigènes sont parfois inaccessibles aux anticorps circulant dans les tissus normaux ; parfois encore, les cellules cancéreuses expriment plus abondamment les antigènes que les cellules normales ; enfin les dommages causés aux cellules normales par les anticorps pourraient être réversibles.

Les anticorps pourraient également agir indirectement contre d'autres types cellulaires ou contre des molécules nécessaires à la croissance tumorale. Par exemple, des anticorps peuvent inhiber le développement des tumeurs en neutralisant les facteurs de croissance (des substances qu'utilisent les cellules cancéreuses pour proliférer ou se procurer des substances nutritives). D'autres peuvent attaquer le tissu de soutien (stroma) des cellules tumorales, qui forme parfois plus de 60 pour cent de la masse tumorale. Dépourvues de

stroma, les tumeurs resteraient microscopiques, et sans danger. Au Centre cancérologique *Memorial Sloan Kettering*, à New York, nous avons identifié un antigène nommé FAP-alpha qui est fortement exprimé par les cellules stromales de cancers humains variés. FAP-alpha, ainsi que d'autres antigènes spécifiques du stroma et des vaisseaux sanguins tumoraux, sont des cibles intéressantes de thérapies à base d'anticorps.

Aujourd'hui, on obtient généralement les anticorps monoclonaux en injectant des cellules cancéreuses humaines à des souris. Lors des tests cliniques, les personnes traitées ont généralement une réaction immunitaire qui inactive les molécules que l'on a prélevées aux souris. Aussi des immunologistes ont-ils cherché des anticorps humains qui ne provoqueraient pas ces réactions. Entretemps, des équipes modifiaient les anticorps murins, afin de les faire ressembler aux anticorps humains. On obtient cette transformation en remplaçant les structures non essentielles des anticorps de souris par les motifs humains correspondants. Les tests montrent que les anticorps résultant de cette «humanisation» ont échappé à la surveillance du système immunitaire humain. Aujourd'hui le travail se poursuit : des biochimistes cherchent à modifier les molécules humanisées afin d'augmenter leur affinité pour les antigènes.

L'évaluation clinique des anticorps

La découverte d'antigènes cibles d'anticorps spécifiques n'est qu'un préalable de la recherche clinique, qui doit encore mettre au point des méthodes d'éradication des cellules tumorales. On utilise deux stratégies : soit on détruit les cellules cancéreuses à l'aide des anticorps, soit on utilise les anticorps pour conduire un composé antitumoral (un médicament, un composé radioactif, une toxine végétale ou bactérienne) dans la tumeur.

Aujourd'hui les antigènes cibles identifiés et les anticorps réalisés sont si nombreux qu'il est impossible de tous les tester cliniquement. Pour décider si un anticorps mérite d'être testé, on cherche s'il se lie plus aux tumeurs

qu'aux tissus normaux : on couple l'anticorps à un isotope radioactif de l'iode (l'iode 131), puis on l'injecte à des volontaires que l'on examine ensuite par des techniques d'imagerie médicale ; une biopsie précise l'accumulation de l'anticorps marqué dans la tumeur. Aucun antigène cible connu à ce jour n'étant exclusivement tumoral, les techniques d'imagerie sont cruciales dans l'évaluation de la quantité d'anticorps présents dans les tissus normaux.

La mise au point d'un traitement utilisant un anticorps est longue et coûteuse : voilà pourquoi la transformation

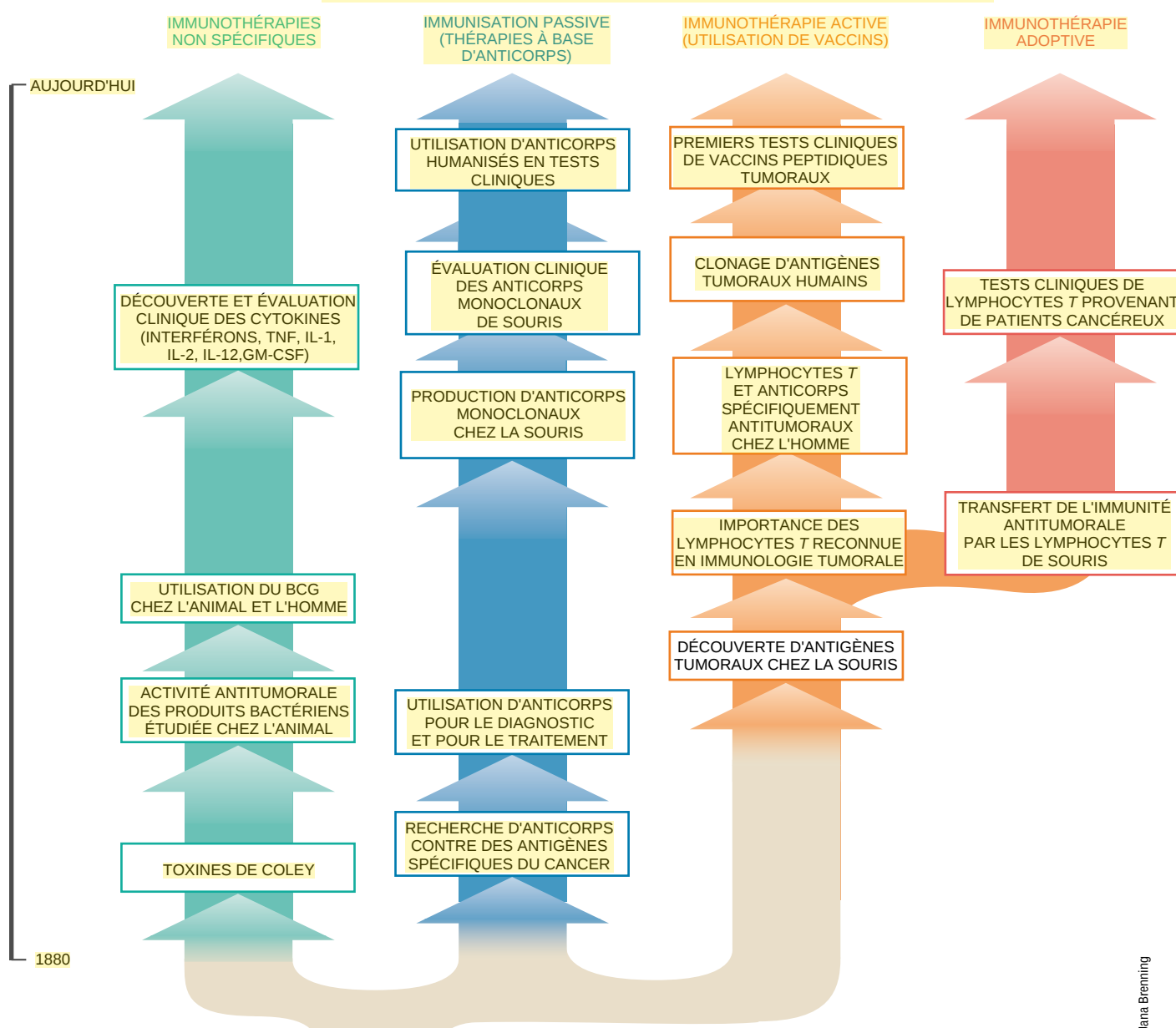
d'idées intéressantes en progrès cliniques est beaucoup plus lente que souhaitée. Avec Sydney Welt, nous étudions par exemple l'anticorps monoclonal murin A33, qui reconnaît un antigène exprimé par les cellules normales de l'intestin et par la plupart des cancers du côlon. Les tests cliniques ont montré que 0,01 pour cent de la quantité d'anticorps A33 marqué chimiquement ou radioactivement s'accumule dans la masse tumorale du cancer du côlon et qu'une proportion notable d'anticorps atteint le centre de la tumeur.

Ces résultats encourageants ont justifié le passage à l'étape suivante : les

essais cliniques à visée thérapeutique. Nous avons augmenté la radioactivité de l'anticorps, afin d'irradier et de détruire les cellules tumorales. Nous avons étudié deux questions fondamentales : les anticorps atteignant les cellules tumorales sont-ils assez nombreux pour détruire la tumeur, et quel est l'effet des anticorps radiomarqués sur les cellules normales du système digestif ?

Une seule dose d'anticorps était injectée, car les caractéristiques murines de l'anticorps provoquaient une réaction immunitaire qui neutralisait finalement l'anticorps (des injections de rappel sont

L'HISTOIRE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DES TUMEURS



Jana Brenning