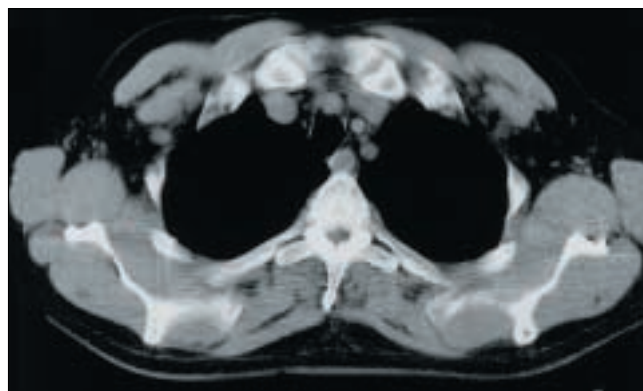
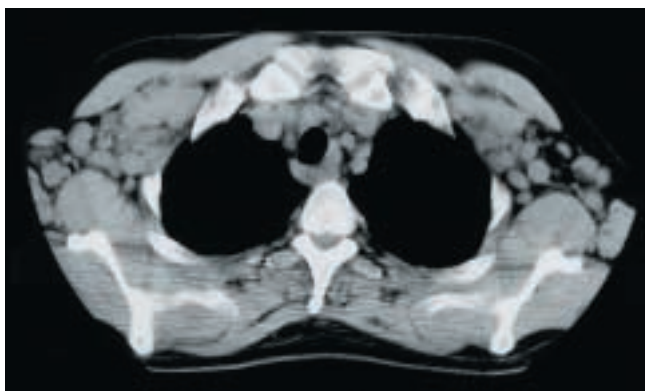




3. LE TORSE d'un malade âgé de 41 ans, avant et après traitement d'un lymphome par une radioimmunothérapie à l'aide d'anticorps anti-CD20, apparaît en coupe transversale sur ces images obtenues par tomographie par rayons X. Les deux gros disques noirs correspon-

dent aux poumons. Malgré trois chimiothérapies, le cancer restait actif, comme le montrent les nodules lymphatiques importants de l'image de gauche. Après un seul traitement immunologique, les traces de maladie ont disparu (vue de droite).

Les premières tentatives de vaccination contre le cancer datent des débuts de l'immunologie. Depuis ces temps reculés, les médecins ont injecté des cellules malignes à des centaines de malades ; on irradiait ces cellules, prélevées aux malades eux-mêmes ou à des personnes en bonne santé, afin

d'éviter une prolifération ultérieure. Malgré quelques résultats encourageants, cette vaccination a des inconvénients. Notamment, on n'a aucun moyen de contrôler l'effet du vaccin sur le système immunitaire. Quand on cherche des vaccins contre des maladies infectieuses, telle la poliomyélite,

on détermine l'efficacité des préparations obtenues en analysant les anticorps produits par l'organisme. Encore récemment, cette évaluation était impossible dans le cas des antigènes tumoraux ; aussi ne pouvait-on savoir pourquoi le traitement est efficace dans certains cas, et pas dans d'autres. Les

Les vaccins contre le cancer chez l'homme

Les vaccins antitumoraux servent à activer les lymphocytes T et d'autres composants immunitaires, afin de détruire les tissus malins.

Les cellules cancéreuses

Des cellules cancéreuses inactivées et leurs extraits stimulent parfois le système immunitaire. Les cellules cancéreuses à qui l'on fait sécréter des cytokines telles que l'IL-2 ou le GM-CSF peuvent également stimuler la réaction immunitaire contre les tumeurs. Les cellules à qui l'on fait synthétiser des molécules de stimulation comme le B-7 augmentent la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T.

Les peptides

On utilise des peptides tumoraux, c'est-à-dire des fragments de protéines tumorales, afin d'amplifier les réactions immunitaires.

Les protéines

Les cellules présentatrices d'antigènes incorporent les protéines tumorales injectées et les dissocient en peptides qui sont reconnus par les lymphocytes T.

Les cellules dendritiques

On isole du sang ces cellules présentatrices d'antigènes, on les met en contact avec des peptides tumoraux, on les modifie afin de leur faire produire les protéines tumorales, puis on les réinjecte.

Les gangliosides

L'homme produit des anticorps contre ces molécules (telle GM2) qui sont exprimées à la surface des cellules tumorales. Des essais cliniques ont montré que les patients atteints de mélanome et ayant des anticorps anti-GM2 ont un meilleur pronostic.

Les protéines de choc thermique

Ces constituants cellulaires se lient normalement à des peptides. L'injection de protéines de choc thermique isolées de tumeurs augmente l'immunité antitumorale chez la souris.

Les vecteurs viraux et bactériens

On introduit les gènes codant des antigènes tumoraux dans le génome viral ou bactérien. Ces virus ou bactéries génétiquement modifiés provoquent, après injection, une réaction immunitaire contre eux-mêmes et contre les produits étrangers qu'ils expriment.

L'ADN et l'ARN

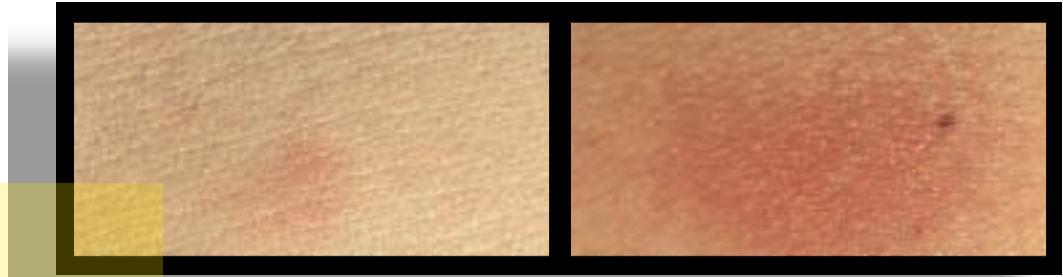
Les fragments d'acides nucléiques codant des antigènes tumoraux induisent la production de ces antigènes par les cellules normales.

progrès des dernières décennies ont donné des bases scientifiques fermes à la recherche de vaccins anticancéreux.

L'histoire des vaccins modernes commence dans les années 1940, avec une découverte fondamentale en immunologie tumorale : dans une tumeur induite chez la souris par des virus ou par des carcinogènes chimiques, les cellules portent des antigènes capables d'immuniser d'autres souris (de même souche) contre la transplantation de ces mêmes tumeurs. L'exploration de cette observation montra que les lymphocytes *T* (des cellules immunitaires) provenant d'un animal immunisé protègent un animal de même souche contre des cellules tumorales qu'on introduit dans son organisme. D'autre part, ces mêmes cellules tuent les cellules tumorales *in vitro*. En revanche, les anticorps produits par l'immunisation sont dépourvus de ces deux activités de transfert de l'immunité et de destruction des cellules tumorales.

Obtiendrait-on des réactions immunitaires comparables avec des malades ? Pour des raisons éthiques et pratiques, les méthodes utilisées avec des souris sont inapplicables à l'homme. Aussi nous nous sommes intéressés aux réactions immunitaires analysables *in vitro*. Plus spécifiquement, nous avons choisi d'étudier les cellules provenant de mélanomes, en partie parce qu'on les cultive facilement *in vitro*. Pendant plus de dix ans, nous avons cherché, chez des personnes atteintes de mélanomes, des lymphocytes *T* ou des anticorps qui réagissaient contre leurs propres cellules tumorales. Nous avons constaté que la faible proportion de malades qui présentent de telles réactions bénéficient d'une évolution clinique plus favorable que les autres.

Puis il fallait isoler les antigènes tumoraux qui avaient été identifiés, afin de savoir s'ils pourraient être utilisés dans un vaccin. Thierry Boon et ses collègues de l'Institut Ludwig, à Bruxelles, ont mis en évidence deux catégories principales d'antigènes



Avec l'autorisation de Alexander Knuth Northwest Hospital, Francfort

4. DES TESTS CUTANÉS indiquent si le système immunitaire d'un individu reconnaît les protéines présentes à la surface de cellules cancéreuses. Une irritation de la peau (réaction d'hypersensibilité retardée) est le signe d'une reconnaissance. La réaction cutanée initiale (à gauche) d'une personne souffrant d'un méla-

nome s'est accentuée après l'injection d'une cytokine qui stimule le système immunitaire, la GM-CSF (à droite). La réponse ressemble à celle du test à la tuberculine, que l'on pratique après la vaccination contre la tuberculose, afin de contrôler l'efficacité du vaccin.

tumoraux qui provoquent une réaction des lymphocytes *T* chez les personnes atteintes de mélanomes : la première comporte des antigènes nommés *MAGE*, *BAGE* et *GAGE*, produits par les cellules tumorales, mais pas par les cellules normales (à l'exception de celles de testicule) ; la seconde catégorie, à laquelle appartiennent la tyrosinase et *Melan A*, est composée d'antigènes de « différenciation » qui sont exprimés par les cellules de mélanomes et par leurs progéniteurs normaux, les mélanocytes.

Les lymphocytes *T* ne « voient » pas l'ensemble de la protéine antigénique sur les cellules cancéreuses, mais seulement des fragments de celle-ci. En effet, les protéines antigéniques sont associées, à la surface des cellules, à des antigènes dits d'histocompatibilité. Grâce à la méthode de T. Boon, la liste des protéines et des peptides (des enchaînements d'acides aminés plus petits que les protéines) répertoriés comme antigènes tumoraux s'allonge. Toutes ces molécules pourraient être à la base de vaccins ; d'autres devraient bientôt s'ajouter à leur liste.

Les nombreuses études des modifications génétiques qui se produisent dans les cellules cancéreuses ont donné des informations originales sur les antigènes tumoraux : toute modification cancéreuse reconnue par le système immunitaire est pain béni pour les immunocancérologues. Les protéines anormales qui sont produites lorsque des mutations génétiques changent des gènes normaux en gènes du cancer sont ainsi des cibles intéressantes. On connaît aujourd'hui de nombreux

gènes modifiés lors des cancers : oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (voir *L'apparition des cancers*, par Robert Weinberg, page 34). Naturellement les cancers humains causés par des virus, tel celui du col de l'utérus, sont des cibles privilégiées de traitement par des vaccins.

Comme les traitements par les anticorps monoclonaux, les vaccins envisageables sont trop nombreux pour être tous testés. Les études des vaccins contre les maladies infectieuses guideront les choix, mais beaucoup d'inconnu subsiste. Les vaccins réalisés avec des cellules cancéreuses entières, modifiées génétiquement ou non, céderont probablement la place à des préparations contenant des antigènes tumoraux spécifiques : quelques vaccins à base de peptides, de préparation plus simple, ont donné de bons résultats, lors des premiers tests cliniques. Certains immunologistes pensent que les protéines totales seraient plus efficaces, parce qu'elles présenteraient plusieurs séquences antigéniques au système immunitaire, mais les médecins attendent impatiemment la production de grandes quantités d'antigènes tumoraux purs, tels *MAGE*, *Melan A* ou la tyrosinase.

L'immunothérapie adoptive

Une nouvelle approche, l'immunothérapie adoptive, est également à l'étude. Il s'agit de stimuler *in vitro* des lymphocytes *T* en les mettant en contact avec des cellules tumorales ou avec des antigènes, puis, après avoir provoqué leur prolifération, de les injecter à des

Comment les tumeurs échappent à l'attaque immunitaire

Par transformation

Attaquées par le système immunitaire, les cellules tumorales engendrent constamment des descendants à qui il manque des caractéristiques qui les montreraient au système immunitaire. Ainsi les lymphocytes *T*, d'autres cellules destructrices ou les anticorps ne peuvent plus bloquer la prolifération de ces cellules. Ce phénomène d'immunosélection conduit à des cellules tumorales qui n'ont pas d'antigènes tumoraux ou d'antigènes d'histocompatibilité. Parfois les cellules tumorales manquent également de molécules qui activent les lymphocytes *T* ou des molécules qui participent à la réaction aux cytokines, tel l'interféron gamma, qui favorise la destruction des cellules tumorales.

Par suppression de la réaction immunitaire

Les cellules tumorales peuvent diminuer ou abolir les réactions immunitaires dirigées contre elles, en produisant des immunodépresseurs efficaces, comme le TGF- β .

Par débordement du système immunitaire

Les cellules tumorales peuvent proliférer si rapidement que la réaction immunitaire n'est pas assez rapide pour juguler la croissance cancéreuse.

Par une protection physique

Les réactions immunitaires sont faibles, voire nulles, dans certaines parties de l'organisme, tel le cerveau. Aussi une tumeur en ces endroits se développe impunément. L'épaississement du tissu conjonctif protège également les cellules tumorales.

Par leur discrétion

Les cellules tumorales peuvent se développer sans provoquer de réaction.

malades. Les lymphocytes *T* transmis entre deux individus sont généralement rejetés, contrairement aux cellules de souris transmises entre animaux de même souche. Aussi les malades sont-ils à la fois donneurs et receveurs de leurs propres lymphocytes *T*. Évaluée cliniquement par Steven Rosenberg, à l'Institut américain de cancérologie, l'immunothérapie adoptive est très étudiée par des équipes qui cherchent à la rendre plus efficace, moins coûteuse et plus rapide à mettre en œuvre.

Elle semble surtout utile contre les infections et les cancers viraux, chez des personnes dont le système immunitaire a été affaibli par la maladie et les traitements. Ainsi on traite certaines leucémies en tuant toutes les cellules cancéreuses par chimiothérapie ou par radiothérapie, avant de procéder à une greffe de moelle osseuse; toutefois l'immunosuppression qui résulte du traitement rend les malades très sensibles aux infections, telle celle que cause le cytomégalo-virus. Apparemment des injections de lymphocytes *T* spécifiques

du cytomégalo-virus réduisent le risque d'infection par ce virus chez les patients greffés. En outre, l'injection de lymphocytes provenant de donneurs sains fait régresser de façon spectaculaire les lymphomes d'origine virale qui se déclenchent chez les personnes transplantées : ces cellules étant épargnées par les drogues immunodépresseuses, elles restent capables de s'attaquer aux cellules de lymphomes.

Malgré les espoirs que suscité l'immunothérapie, les traitements immu-

nologiques du cancer sont difficiles, car les cellules cancéreuses échappent de diverses façons au système immunitaire (voir le tableau ci-contre).

Pour combattre le cancer, on devra donc l'attaquer sur plusieurs fronts. On utilisera, par exemple, des vaccins dirigés contre plusieurs antigènes simultanément (vaccins polyvalents), des traitements où l'injection d'anticorps épaulera une stimulation immunitaire par des vaccins, et des combinaisons d'immunothérapies (spécifiques ou non) avec d'autres types de traitements.

Les cancérologues devront se préoccuper des effets secondaires des traitements, telles les atteintes aux cellules normales mentionnées précédemment. De surcroît, on sait que certaines maladies «auto-immunes» se déclenchent lorsque le système immunitaire attaque les cellules normales de l'organisme. Des polyarthrites rhumatoïdes, des scléroses en plaque et certaines maladies rénales sont peut-être la rançon d'une vaccination efficace contre le cancer.

Au cours de la longue histoire de l'immunologie tumorale, les chercheurs ont tant de fois espéré, et ils ont été si souvent déçus, que nous sommes aujourd'hui très prudents. En revanche, tant de possibilités nouvelles sont prometteuses que l'espoir de trouver enfin de puissantes thérapies immunologiques se renforce chaque jour.

Ces traitements produiront peut-être des guérisons, mais les cancérologues seraient déjà heureux si le cancer devenait seulement une maladie chronique, contrôlable durant toute la vie du patient. L'idéal ne serait pas atteint, mais quelle différence pour les personnes qui sont aujourd'hui incurables!

Lloyd OLD dirige le Centre cancérologique Ludwig, à New York.

T. BOON et al., *Tumor Antigens Recognized by T Lymphocytes*, in *Annual Review of Immunology*, sous la direction de W.E. Paul, C.G. Fathman et J. Metzger, vol. 12, pp. 337-366, 1994.

U. SAHIN et al., *Human Neoplasms Elicit Multiple Specific Immune Responses in the Autologous Host*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*,

vol. 92, n° 25, pp. 11810-11813, 5 décembre 1995.

Biologic Therapy of Cancer, sous la direction de V.T. DeVita et al., Lippincott-Raven, 1994.

J.P. MACH, *Monoclonal Antibodies*, in *Oxford Textbook of Oncology*, vol. 1, sous la direction de J. Peckham, et al., Oxford University Press, 1995.

Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies, sous la direction de David M. Goldenberg, CRC Press, 1995.

Les cibles moléculaires des traitements du cancer

ALLEN OLIFF • JACKSON GIBBS • FRANK MCCORMICK

Connaissant les anomalies moléculaires caractéristiques des cancers, les cancérologues mettent au point de nouveaux traitements.

Avant les années 1980, les cancérologues ignoraient comment les cellules tumorales en viennent à proliférer anarchiquement et à migrer dans l'organisme. Ils cherchaient des médicaments anticancéreux en exposant des cellules tumorales à divers composés chimiques et en observant si ceux-ci stoppaient la division de cellules tumorales, ou bien en injectant des substances à des animaux atteints de cancer et en évaluant la régression des tumeurs. Malheureusement, beaucoup de composés qui attaquent les cellules cancéreuses endommagent également les tissus sains tels que la moelle osseuse ou les cellules intestinales, ce qui provoque des effets secondaires gênants, voire dangereux.

Depuis peu, on connaît les défauts moléculaires qui transforment des cellules normales en cellules malignes (voir *L'apparition des cancers*, par Robert Weinberg, dans ce numéro). Ces défauts sont souvent des mutations de gènes qui participent à la reproduction ou à la croissance des cellules : de telles mutations modifient la quantité ou le comportement des protéines codées par ces gènes de régulation de la croissance et, de ce fait, elles perturbent la division cellulaire. Aussi la connaissance des gènes mutés permet-elle aux chimistes et aux pharmacologues de concevoir de nouveaux médicaments qui agissent spécifiquement sur les gènes perturbés ou sur les protéines qu'ils codent. On espère ainsi que les nouveaux médicaments rendront normales des cellules malignes ou, tout du moins, tueront les cellules malignes sans perturber trop les cellules saines.

Bien que les tests de la plupart de ces nouveaux médicaments commencent seulement, les résultats encourageants qui sont obtenus incitent à poursuivre la recherche de traitements moléculaires des cancers.

Les défauts visés par ces nouveaux traitements se trouvent dans des gènes de trois catégories. Les premiers – les oncogènes – activent le cycle cellulaire, au cours duquel une cellule grossit, réplique son ADN, puis se divise, transmettant à chacune de ses cellules filles un ensemble complet de gènes. Les gènes de la deuxième catégorie, nommés gènes suppresseurs des tumeurs, limitent cette croissance. Enfin les gènes de la troisième catégorie commandent la réplication et la réparation de l'ADN. Dans la plupart des cellules tumorales, on trouve des mutations de ces trois catégories de gènes.

Nous examinerons chacune de ces catégories, ainsi que les phénomènes biochimiques associés à la maladie. Nous verrons également comment les médicaments anticancéreux pourraient stopper le développement cancéreux, et nous discuterons les perspectives thérapeutiques. Bien que chaque défaut génétique connu puisse être à la base d'un traitement, nous nous limiterons aux traitements qui ont une chance raisonnable d'être administrés dans les dix prochaines années.

Les oncogènes : des activateurs

Les oncogènes sont des versions modifiées de gènes normaux (parfois nommés proto-oncogènes) qui stimulent la

croissance cellulaire normale. Les différences entre un oncogène et son proto-oncogène peuvent être minimes. Parfois la protéine mutante, codée par un oncogène, ne diffère de la version saine que par un seul acide aminé (les protéines sont des enchaînements d'acides aminés). Pourtant, même ces mutations ponctuelles peuvent changer radicalement la fonction de la protéine.

La mutation la plus courante de ce type est celle qui se produit dans le gène *ras* : 20 à 30 pour cent des cellules cancéreuses humaines ont un gène *ras* anormal. La protéine codée par le gène *ras* se comporte normalement comme un relais dans le système de signalisation qui indique aux cellules qu'elles doivent se diviser : en réaction à des stimuli provenant de l'extérieur de la cellule, cette protéine Ras active le reste de ce système de signalisation.

En l'absence de signaux, la protéine Ras reste normalement en position «arrêt». En revanche, la protéine Ras mutée se comporte comme un interrupteur qui resterait bloqué en position «marche» : elle envoie en permanence un message erroné, qui commande à la cellule de se diviser alors qu'elle ne le devrait pas. Évidemment une substance qui bloquerait l'action de la protéine Ras mutante pourrait être un agent anticancéreux efficace (ce type de composé serait un «antagoniste»), mais comment inactiver la protéine Ras mutante?

Des réponses à cette question sont apparues quand on a compris comment la protéine Ras était fabriquée : les protéines Ras nouvellement syn-