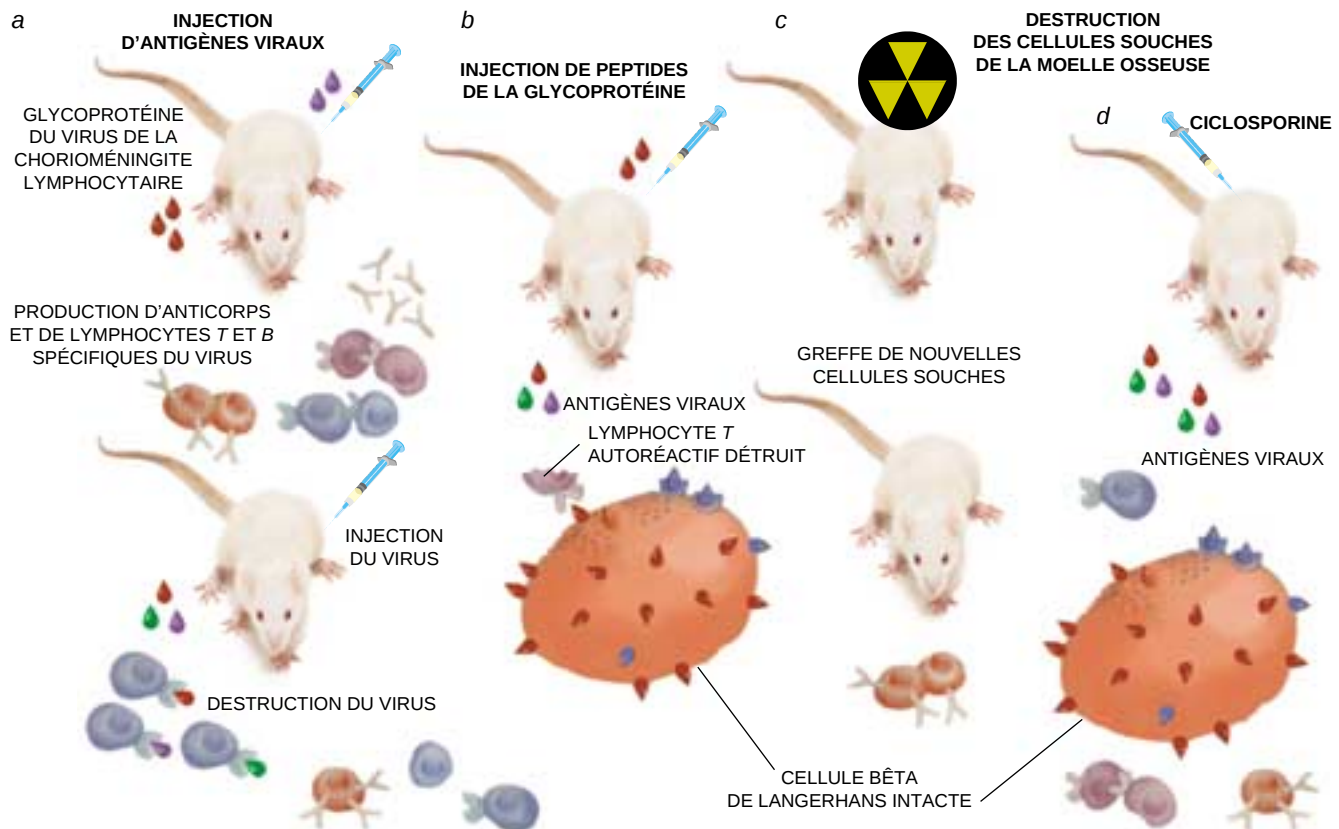




6. LE DÉCLENCHEMENT des maladies auto-immunes pourrait être évité de diverses façons. Avec la souris transgénique qui exprime la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire, diverses méthodes ont été testées. L'injection d'antigènes de ce virus (différents de la glycoprotéine) déclenche la fabrication d'anticorps. Lorsqu'on injecte le virus à la souris vaccinée, le système immunitaire le détruit avant que la réaction auto-immune aboutissant au diabète ne se déclenche : les souris ne deviennent pas diabétiques (a). L'injection d'une grande quantité de peptides de la glycoprotéine peut aussi rendre tolérants les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui évite le déclenchement des mécanismes immunopathologiques : les souris ne deviennent pas dia-

bétiques quand elles sont infectées par le virus (b). Une troisième stratégie consiste à irradier les souris pour éliminer les cellules souches et les lymphocytes T potentiellement autoréactifs, puis à greffer de nouvelles cellules souches qui expriment la glycoprotéine ; cette dernière est présentée dans le thymus, de sorte que les lymphocytes T spécifiques de la glycoprotéine sont éliminés. Les souris qui n'ont plus de lymphocytes susceptibles d'attaquer la glycoprotéine des cellules bêta ne deviennent pas diabétiques après injection du virus (c). Enfin, un traitement par un agent immunosuppresseur, telle la ciclosporine, inhibe le système immunitaire. Après injection du virus, la souris ne devient pas diabétique, mais le virus persiste (d).

leur injecte, en même temps que le virus de la chorioméningite lymphocytaire, un traitement immunosuppresseur : la ciclosporine. On obtient une immunosuppression générale qui prévient la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans ; en revanche, le virus persiste. L'inhibition des lymphocytes T autoréactifs spécifiques d'un antigène pourrait prévenir, voire guérir les maladies auto-immunes. Des expériences complémentaires ont été menées par d'autres équipes avec divers virus et un autre autoantigène du cerveau, la protéine basique de la myéline. Les résultats obtenus avec cet autoantigène ont confirmé nos conclusions tirées des expériences faites avec la glycoprotéine.

Certains virus participent aux phénomènes auto-immuns, mais, si les mécanismes se précisent, diverses questions restent ouvertes : quelles sont les maladies que l'on qualifie aujourd'hui de maladies auto-immunes et qui

sont en réalité des immunopathologies déclenchées par des agents pathogènes ? Comment différencier les réactions immunopathologiques et les réactions auto-immunes dues à des virus qui sont très banals ou qui n'ont pas encore été identifiés ? Comment identifier les virus qui engendrent les réactions autoagressives ? Quels sont les « seuils » – quantitatifs et qualitatifs – nécessaires à l'activation des lymphocytes T et B autoréactifs ?

Étant donné le nombre des autoantigènes exprimés dans les tissus périphériques, les maladies auto-immunes sont relativement rares : elles ne touchent que cinq à dix pour cent de la population et ne se déclenchent généralement qu'à un âge avancé. Les conditions que doivent remplir les antigènes du soi pour activer le système immunitaire sont donc très efficaces. Toutefois, les remparts de la protection

sont parfois franchis. Si l'on admet que des infections virales, bactériennes ou parasitaires sont à l'origine de beaucoup de maladies auto-immunes, la prévention par l'hygiène ou par la vaccination, ou le traitement par des antibiotiques, des agents antiviraux et des immunosuppresseurs pourraient inhiber les mécanismes auto-immuns.

R. ZINKERNAGEL, *Immunology Taught by Viruses*, in *Science*, vol. 271, pp. 173-178, 12 janvier 1996.

P. AICHELE, M. BACHMANN, H. HENGARTNER, R. ZINKERNAGEL, *Immunopathology or Organ-Specific Autoimmunity as a Consequence of Virus Infection*, in *Immunological Reviews*, n° 152, 1996.

M. BACHMANN, R. ZINKERNAGEL, *The Influence of Virus Structure on Antibody Response and Virus Serotype Formation*, in *Immunology Today*, vol. 17, n° 12, pp. 553-558, 1996.

Chimie combinatoire et nouveaux médicaments

MATTHEW PLUNKETT • JONATHAN ELLMAN

Grâce à cette nouvelle technique, on fabrique rapidement de nombreuses molécules de structures apparentées, accélérant ainsi la découverte de médicaments potentiels.

Pour combattre les maladies, le système immunitaire fabrique des protéines, les anticorps, qui neutralisent les micro-organismes envahisseurs ; plus d'un milliard d'anticorps peuvent être synthétisés par des combinaisons variées des divers gènes qui codent les parties de ces anticorps. Pourtant le système immunitaire ne fabrique pas de nouveaux anticorps chaque fois qu'il est confronté à un nouvel agent pathogène. Il crible tous les anticorps disponibles, sélectionne les plus efficaces et les fabrique en grande quantité. Pour trouver de nouvelles molécules thérapeutiques, les chimistes ont décidé de suivre cet exemple : la chimie combinatoire qu'ils ont récemment mise au point synthétise de nombreux composés apparentés dont on évalue ensuite l'éventuel pouvoir thérapeutique.

La méthode diffère notablement de celle qu'utilisaient jusqu'à présent les laboratoires pharmaceutiques : la recherche systématique d'une activité biologique dans des composés de synthèse et dans toutes les substances d'origine naturelle, par exemple extraites de bactéries ou de plantes. Quand on identifie une substance intéressante, qui constitue alors une «tête de série», les chimistes modifient pas à pas la structure, vérifiant systématiquement comment évoluent les propriétés chimiques et biologiques de la molécule.

L'efficacité et la sécurité des composés ainsi obtenus sont

généralement correctes, mais, pour un médicament qui est mis sur le marché, des milliers d'autres sont élaborés, puis abandonnés. Cette méthode est longue et coûteuse : il faut plusieurs années de travail et des centaines de millions de francs pour passer d'une tête de série à un médicament commercialisé.

La méthode a été améliorée par la mise au point de tests rapides et fiables d'évaluation de l'efficacité et de la toxicité ; en outre, on sait mieux aujourd'hui

prévoir comment évoluera l'activité biologique d'une molécule en fonction des modifications imposées à sa structure. Toutefois, à mesure que la médecine progresse, la demande de médicaments s'accroît. Les biologistes demandent toujours plus de molécules à tester et des têtes de série qui nécessitent de moins en moins de modifications.

La bonne combinaison

La chimie combinatoire répond à ces exigences, en produisant rapidement des millions de molécules de structures apparentées. Il ne s'agit pas de molécules quelconques, car les chimistes sélectionnent celles qu'ils font réagir, afin d'obtenir les propriétés voulues. Le criblage des molécules obtenues révèle les plus actives : la chimie combinatoire fournit des médicaments potentiels, disponibles pour les tests cliniques beaucoup plus rapidement qu'auparavant et à un coût inférieur.

Les collections, ou banques, combinatoires de produits à cribler s'obtiennent facilement : on utilise des réactions standards pour assembler des éléments constitutifs sélectionnés de façon aussi variée que possible. Considérons, par exemple, quatre molécules, A1, A2, B1 et B2. Les molécules A1 et A2, dont



1. LE MÉLANGE aléatoire de sous-unités moléculaires est le fondement de la chimie combinatoire. Cette méthode permet de synthétiser rapidement d'innombrables molécules. Un robot (ci-dessus) répartit dans des tubes à essai (ci-dessus et à droite) les sous-unités qui réagissent pour former une grande variété de molécules.