

Vaccins génétiques

DAVID WEINER • RONALD KENNEDY

Les biologistes mettent au point des vaccins en assemblant des séquences génétiques. Ils espèrent ainsi lutter efficacement contre le SIDA, le paludisme et d'autres maladies qui résistent aux techniques d'immunisation actuelles.

La vaccination est un progrès indubitable de la médecine : des vaccins ont éradiqué la variole, quasiment supprimé la poliomyélite et sauvé des millions de personnes du typhus, du tétanos, de la rougeole, des hépatites A et B, et d'autres infections graves. Pourtant, de nombreuses maladies mortelles ou invalidantes, notamment le paludisme, le SIDA, l'herpès et l'hépatite C, résistent à l'immunisation, car les vaccins classiques contre ces maladies sont peu efficaces ou font courir des risques inacceptables.

Après avoir été considérés comme dangereux, les vaccins contenant du matériel génétique, tel l'ADN ou l'ARN, sont activement testés. Les premiers essais montrent que ce sont des produits prometteurs.

Les vaccins à l'œuvre

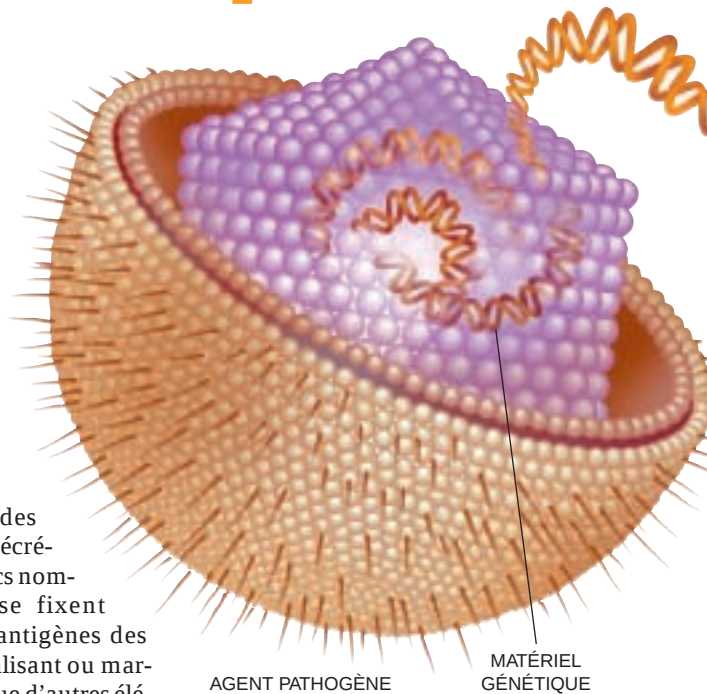
Comme les vaccins classiques, les vaccins génétiques préparent le système immunitaire à neutraliser rapidement des virus, des bactéries ou des parasites dangereux, avant qu'ils ne s'installent dans l'organisme. Les vaccins classiques dupent le système immunitaire parce qu'ils contiennent une forme tuée ou atténuée d'un agent pathogène ou un fragment de cet agent. L'organisme réagit alors comme s'il était assailli par un micro-organisme vivant et actif.

Quand le système immunitaire détecte des antigènes (des protéines ou des sucres produits uniquement par l'agent pathogène), il les attaque de deux manières : la voie humorale et la voie cellulaire. La première vise les agents

pathogènes situés hors des cellules : des anticorps sécrétés par des globules blancs nommés lymphocytes B se fixent spécifiquement sur les antigènes des agents infectieux, neutralisant ou marquant ces derniers, afin que d'autres éléments du système immunitaire les détruisent. La voie cellulaire fait intervenir des lymphocytes T cytotoxiques qui éliminent les agents pathogènes qui ont colonisé les cellules de l'organisme : les lymphocytes T cytotoxiques repèrent des fragments de protéines exposés à la surface des intrus ou des cellules de l'organisme qui ont absorbé ceux-ci. Un contact suffit pour que les cellules infectées et les agents pathogènes soient détruits. Des lymphocytes T auxiliaires activent et coordonnent l'ensemble des mécanismes humoraux et cellulaires.

Par ailleurs, l'activation du système immunitaire provoque l'apparition de cellules qui mémorisent les caractéristiques de l'agent pathogène et accélèrent la réaction de l'organisme lors d'une attaque ultérieure. Les vaccins protègent en induisant, de façon similaire, la formation des cellules à mémoire : l'organisme est immunisé.

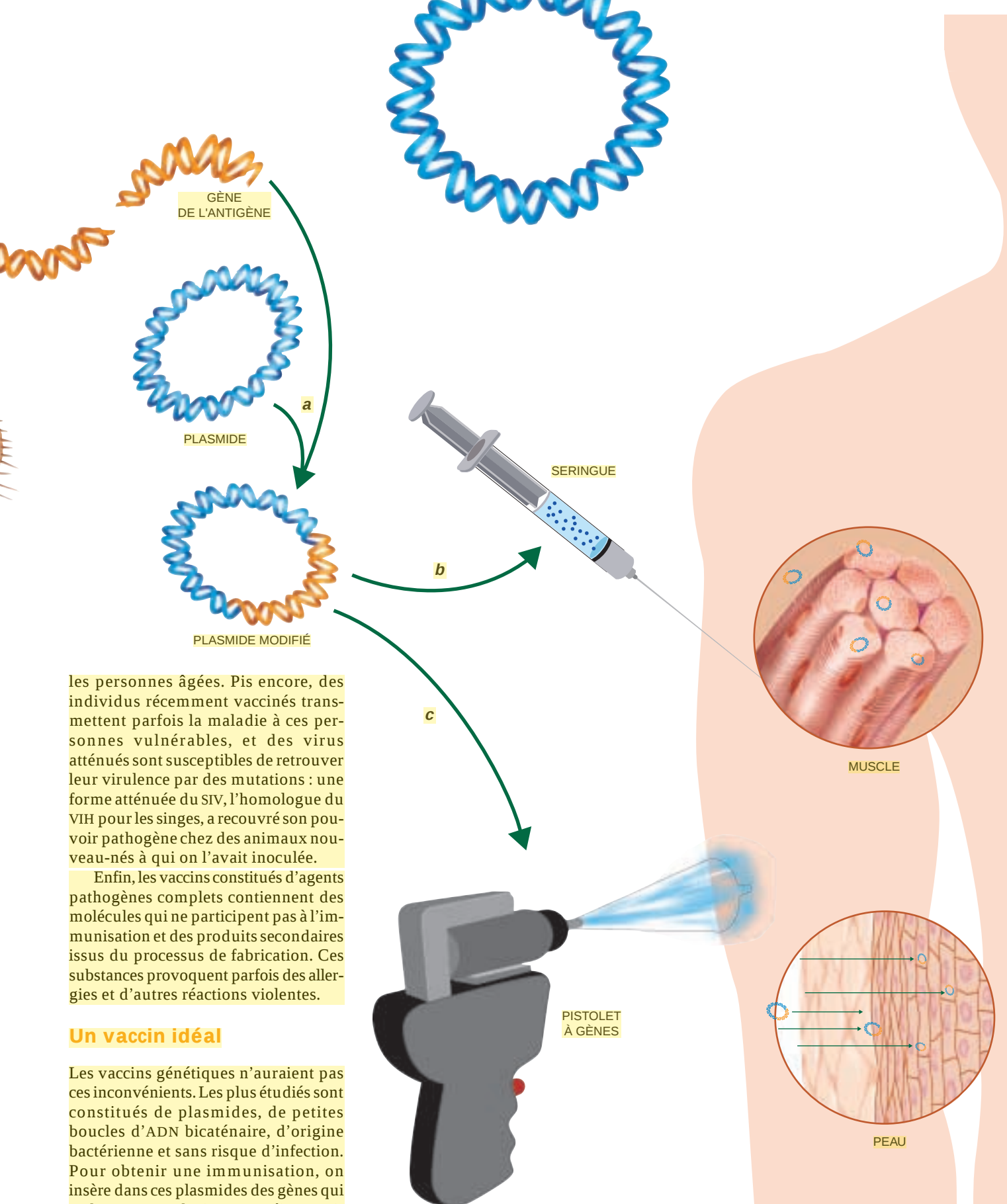
Idéalement, un vaccin doit être efficace et sans danger. Les vaccins classiques le sont-ils ? Les agents pathogènes tués (tels le vaccin contre l'hépatite A ou les vaccins injectables contre la poliomyélite) ou les antigènes isolés à partir d'agents pathogènes (le vaccin contre l'hépatite B) n'infectent pas les cellules, de sorte qu'ils sont bloqués par des réactions humérales et n'activent pas les lymphocytes T cytotoxiques. De telles



réactions sont inefficaces contre de nombreux micro-organismes qui pénètrent dans les cellules. De surcroît, la protection par des virus morts est souvent provisoire et nécessite des rappels périodiques.

En revanche, les micro-organismes vivants atténués, généralement des virus, pénètrent dans les cellules et libèrent des antigènes qui sont ensuite exposés par les cellules infectées. Ces antigènes activent ainsi les lymphocytes T cytotoxiques et, de plus, déclenchent la libération d'anticorps. Cette double activité – humorale et cellulaire – bloque l'infection par de nombreux virus et assure une immunité forte dans les cas où une réaction humorale seule serait probablement insuffisante. De même, les vaccins vivants, tels ceux de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la poliomyélite par voie orale ou de la variole confèrent souvent une immunité de longue durée.

Malgré leur supériorité, ces vaccins vivants ne sont pas la panacée : certains sont insuffisamment efficaces chez quelques individus ou, au contraire, ils provoquent parfois des troubles chez des personnes dont le système immunitaire est défaillant, telles les personnes atteintes d'un cancer et traitées par chimiothérapie, les victimes du SIDA ou



les personnes âgées. Pis encore, des individus récemment vaccinés transmettent parfois la maladie à ces personnes vulnérables, et des virus atténués sont susceptibles de retrouver leur virulence par des mutations : une forme atténuée du SIV, l'homologue du VIH pour les singes, a recouvré son pouvoir pathogène chez des animaux nouveaux-nés à qui on l'avait inoculée.

Enfin, les vaccins constitués d'agents pathogènes complets contiennent des molécules qui ne participent pas à l'immunisation et des produits secondaires issus du processus de fabrication. Ces substances provoquent parfois des allergies et d'autres réactions violentes.

Un vaccin idéal

Les vaccins génétiques n'auraient pas ces inconvénients. Les plus étudiés sont constitués de plasmides, de petites boucles d'ADN bicaténaire, d'origine bactérienne et sans risque d'infection. Pour obtenir une immunisation, on insère dans ces plasmides des gènes qui codent une ou plusieurs protéines antigéniques normalement synthétisées par un agent pathogène, évitant soigneusement les gènes qui permettraient un assemblage des particules virales ou le déclenchement d'une maladie.

1. POUR FABRIQUER UN VACCIN GÉNÉTIQUE, on isole un ou plusieurs gènes d'un agent pathogène que l'on insère dans des plasmides (a), des boucles d'ADN. On introduit alors ces plasmides dans des cellules, souvent par injection intramusculaire (b) ou par un pistolet à gènes (c). Les gènes sélectionnés codent des antigènes – des substances qui provoquent la réaction immunitaire – synthétisés normalement par l'agent pathogène.

Ces vaccins sont administrés par injection ou à l'aide d'un «pistolet à gènes». L'injection, généralement en intramusculaire, amène les plasmides près des cellules musculaires, tandis que le pistolet à gènes utilise de l'hélium pour propulser de petites billes d'or, recouvertes des plasmides, dans les cellules superficielles de la peau ou des muqueuses. Quelques plasmides recombinés atteignent le noyau de cellules de l'organisme et leur font synthétiser les protéines codées par les gènes insérés dans les plasmides. Comme les protéines d'un agent pathogène actif, ces protéines déclenchent une immunité humorale (la libération d'anticorps) lorsqu'elles sortent des cellules, et une immunité cellulaire (l'activation de lymphocytes *T* cytotoxiques) quand elles sont dégradées et exposées à la surface des cellules qui les produisent ou qui les absorbent.

Bien que les vaccins à ADN activent les deux voies du système immunitaire, ils ne provoquent pas d'infection, car ils sont dépourvus des gènes nécessaires à la réplication de l'agent pathogène. Simples à concevoir et à produire en grandes quantités à un coût relativement faible, ils sont aussi stables que les autres vaccins. Enfin, l'insertion de gènes de différentes souches d'un agent pathogène procurerait en une seule vaccination une immunité contre plusieurs souches de micro-organismes variables, tels le virus de la grippe et le VIH.

Quelques biologistes testent des vaccins constitués d'ARN, une molécule analogue à l'ADN, mais composée d'un seul brin. Dans les cellules, l'ARN est l'intermédiaire de synthèse entre les gènes, composés d'ADN, et les protéines qu'ils codent. L'ARN est une molécule moins stable que l'ADN, de sorte que les vaccins à ARN seraient

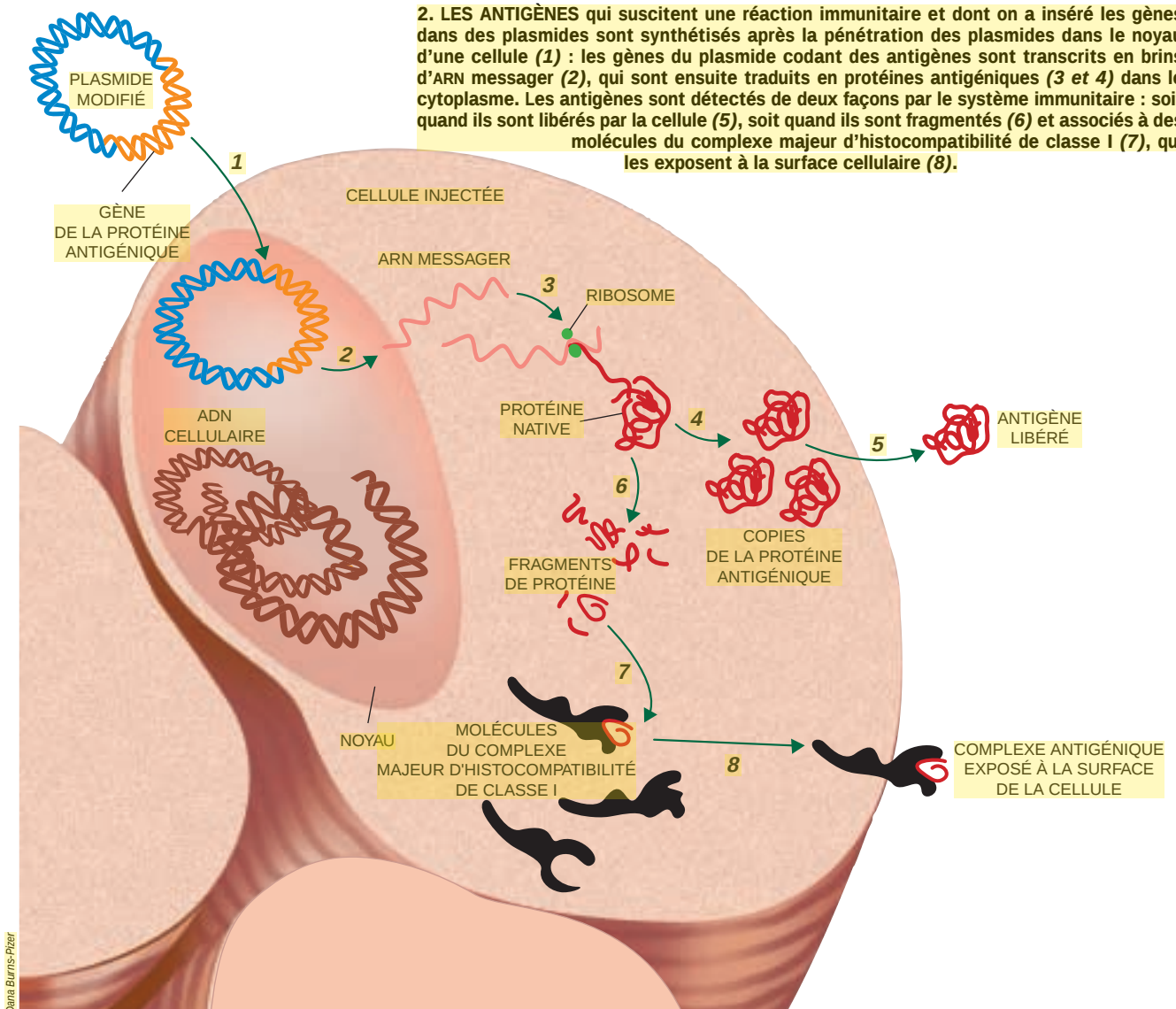
difficiles à fabriquer et à stocker. À terme, on palliera probablement ces défauts. Ici, nous ne considérerons que les vaccins à ADN, plus étudiés.

De l'indésirable au convoité

Les vaccins génétiques sont nés d'un demi-siècle d'études fondamentales. Dans les années 1950 et 1960, des expériences sans rapport avec les vaccins ont montré que l'introduction de matériel génétique dans les cellules d'un animal déclenche la synthèse des protéines codées, ainsi que celle d'anticorps ciblés contre ces protéines. Ultérieurement, quelques biologistes ont même utilisé ce phénomène pour établir que des gènes codaient des protéines.

Puis, dans les années 1970 et au début des années 1980, les biologistes qui étudiaient la thérapie génique

2. LES ANTIGÈNES qui suscitent une réaction immunitaire et dont on a inséré les gènes dans des plasmides sont synthétisés après la pénétration des plasmides dans le noyau d'une cellule (1) : les gènes du plasmide codant des antigènes sont transcrits en brins d'ARN messager (2), qui sont ensuite traduits en protéines antigéniques (3 et 4) dans le cytoplasme. Les antigènes sont détectés de deux façons par le système immunitaire : soit quand ils sont libérés par la cellule (5), soit quand ils sont fragmentés (6) et associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (7), qui les exposent à la surface cellulaire (8).



(l'introduction, dans un organisme malade, de gènes destinés à corriger des désordres héréditaires) ont remarqué que des protéines synthétisées à partir de gènes thérapeutiques étaient parfois détruites par des réactions immunitaires.

Enfin, au début des années 1990, quelques équipes ont cherché si ces réactions, initialement jugées néfastes, pouvaient être utilisées pour des vaccinations. La plupart des biologistes étaient sceptiques : l'immunité engendrée suffirait-elle à bloquer une infection ? En 1992, quatre équipes, dont celle de l'un d'entre nous (D. Weiner), ont montré que ce scepticisme n'était pas justifié.

D'une part, l'inoculation de vaccins à ADN dans des cellules stimule le système immunitaire de rongeurs et de primates, provoquant des réactions humorales et cellulaires contre plusieurs agents pathogènes et également contre certains cancers ; d'autre part, plusieurs types d'administration différents conduisent à la même protection. De surcroît, des techniques qui favorisent l'introduction de l'ADN dans les cellules renforcent les réactions.

Le premier test clinique a été effectué en 1995 : on a inoculé des plasmides contenant des gènes du VIH à des patients déjà infectés par ce virus, afin d'établir l'innocuité d'un vaccin génétique. Puis, en 1996, des médecins ont injecté pour la première fois des gènes (codant des protéines du VIH ou du virus de la grippe) à des personnes saines, et non à des personnes infectées par un virus. Aucun effet secondaire notable n'est apparu.

Certains vaccins testés visent à prévenir diverses infections, tels le SIDA, l'herpès, la grippe, l'hépatite B et le paludisme ; d'autres doivent renforcer l'immunité réduite de patients déjà infectés par le VIH, d'autres encore devraient être des traitements contre des cancers, notamment les lymphomes et les affections malignes de la prostate et du côlon (bien que les cancers

ne soient pas des maladies infectieuses, le renforcement immunitaire devrait aider l'organisme à lutter contre eux).

Les premières observations sont encourageantes : des vaccins contre le VIH ont stimulé des réactions humorales et cellulaires ; des plasmides porteurs d'antigènes du parasite responsable du paludisme ont provoqué des réactions immunitaires cellulaires notables ; et un vaccin contre l'hépatite B a entraîné une synthèse d'anticorps suffisante, chez un patient, pour prévenir l'infection. Toutefois, dans de nombreux cas, les vaccins génétiques devront probablement être associés à des molécules, nommées adjuvants, qui stimulent le système immunitaire.

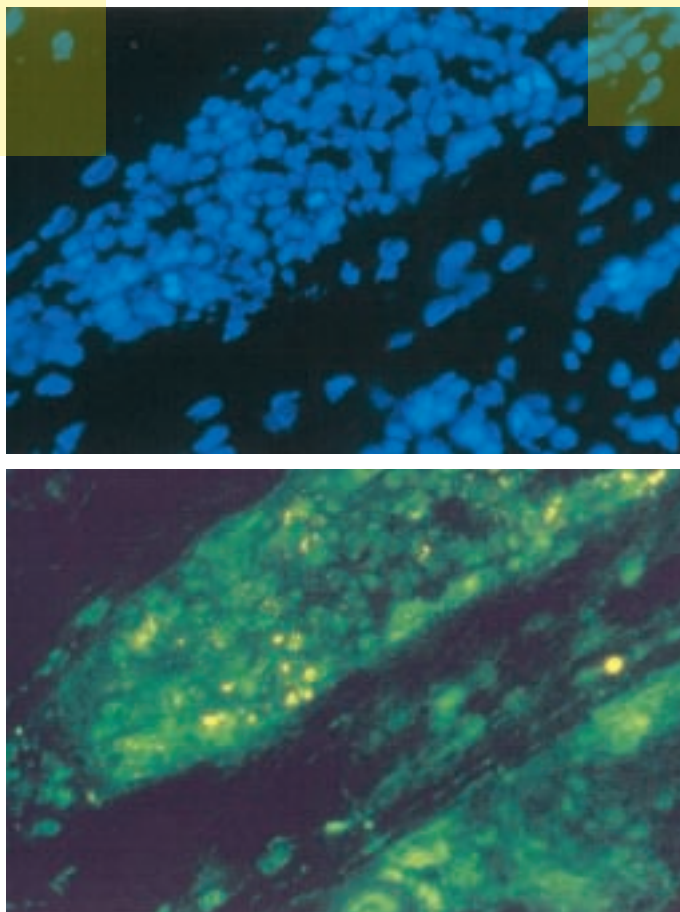
Vaccin génétique : mode d'emploi

L'étude du fonctionnement des vaccins à ADN devrait fournir des indications propres à renforcer leur efficacité. Pendant des années, les immunolo-

gistes n'ont pas compris comment les vaccins à ADN activent les lymphocytes T cytotoxiques... En théorie, de simples morceaux d'ADN, insérés dans des cellules qui exposent ensuite à leur surface des fragments des antigènes codés, ne devraient pas agir ainsi. Des cellules présentatrices d'antigènes (d'autres globules blancs) devraient d'abord exposer les mêmes fragments antigéniques que les cellules inoculées, accompagnées d'une molécule co-stimulatrice, un second signal ; les lymphocytes T ne détruisent les cellules infectées qu'après avoir reconnu les cellules présentatrices d'antigènes (voir l'encadré des deux pages suivantes).

Contrairement à ce que de nombreux biologistes pensaient, on a progressivement compris que quelques plasmides parviennent jusqu'aux cellules présentatrices d'antigènes, qui disposent alors des antigènes à côté des molécules co-stimulatrices et déclenchent ainsi l'activation des lymphocytes T. En pratique, on devra donc privilégier les modes d'administration qui favorisent l'insertion des plasmides dans les cellules de présentation des antigènes.

D'autres études récentes ont montré que l'ADN plasmidique, qui véhicule les gènes codant les antigènes, renforce également la réaction immunitaire provoquée par les antigènes, probablement grâce à une proportion différente des composants de l'ADN. L'ADN est une double hélice composée par l'enchaînement de groupes chimiques nommés nucléotides, qui se distinguent par les « bases azotées » qu'ils contiennent ; ces bases sont l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) ou la thymine (T). Dans l'ADN des plasmides bactériens, la fréquence des séquences guanine-cytosine (GC) est supérieure à celle de l'ADN des vertébrés. En outre, les séquences GC des plasmides bactériens sont souvent dépourvues de groupe méthyle ($-CH_3$), contrairement à l'ADN des vertébrés.



3. CES CELLULES MUSCULAIRES, colorées en bleu par un marqueur (*en haut*), ont intégré un gène du VIH après la vaccination par un plasmide où l'on avait inséré ce gène. La protéine codée par le gène viral est repérée par un marqueur vert (*en bas*). Ces micrographies démontrent que les vaccins à ADN provoquent la synthèse des protéines nécessaires aux réactions immunitaires.

Veljandi Ayyavoo, University of Pennsylvania