

Apparemment, l'organisme des vertébrés interprète la présence de paires GC non méthylées comme un signal de danger : des mécanismes immunitaires primitifs tenteraient alors d'éliminer l'envahisseur sans chercher à reconnaître des antigènes.

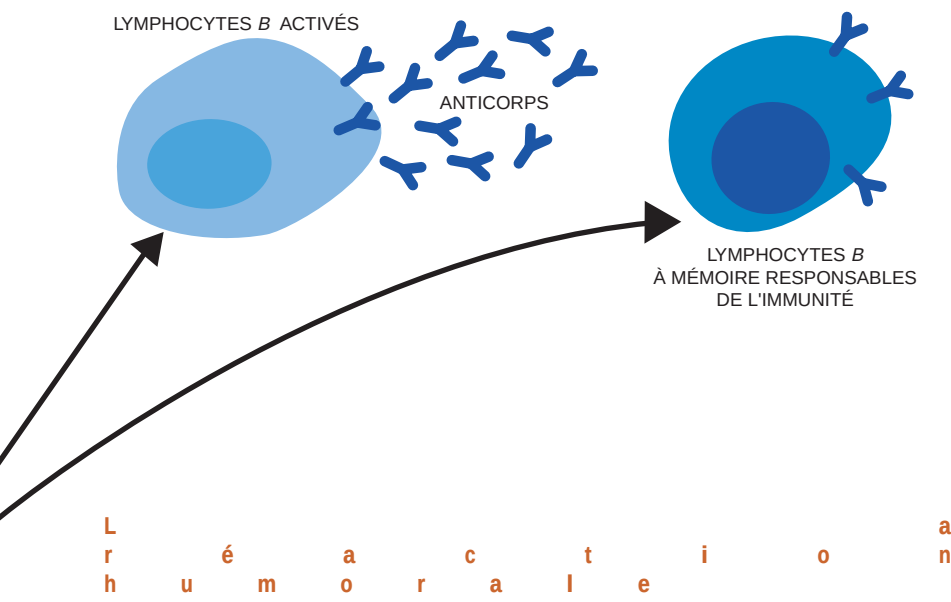
Ingénierie pour un effet optimal

Tandis que des équipes explorent le mode d'action des vaccins génétiques, des immunologistes cherchent à accroître la réactivité immunitaire globale et à favoriser les réactions cellulaires. Certains ont montré que l'ADN plasmidique provoque une réaction immunitaire maximale lorsque les séquences GC sont accompagnées de deux purines (A ou T) du côté de la cytosine, et de deux pyrimidines (G ou C) du côté de la guanine. Chez des souris, les plasmides comportant de telles séquences immunostimulantes induisent une activité des lymphocytes T cytotoxiques et des anticorps plus importante que celle que provoquent les mêmes plasmides sans ces séquences.

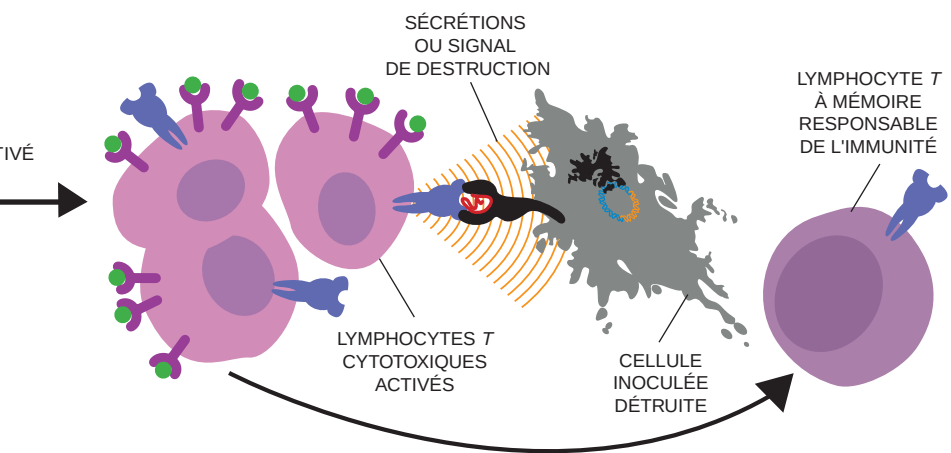
D'autres groupes étudient les molécules, nommées cytokines, que les cellules du système immunitaire libèrent pour régler leurs propres activités, ainsi que les activités des autres globules blancs. L'incorporation de gènes codant des cytokines, dans les plasmides porteurs d'antigènes ou dans des plasmides séparés, stimule la réaction immunitaire. Par exemple, l'inclusion du gène d'un facteur de prolifération de cellules précurseurs de certains globules blancs amplifie l'ensemble des réactions immunitaires, en stimulant l'apparition des cellules présentatrices d'antigènes.

D'autres équipes encore étudient l'effet des gènes codant des cytokines qui activent les lymphocytes T cytotoxiques. Chez la souris et chez l'être humain, des lymphocytes T auxiliaires, nommés *Th1*, sécrètent des cytokines qui favorisent la réaction cellulaire, tandis que les cytokines des lymphocytes *Th2* favorisent la synthèse d'anticorps.

Ainsi, un vaccin incluant des gènes qui codent des antigènes du VIH et l'interleukine-12 (une cytokine de lymphocyte *Th1* classique) diminue la production des anticorps anti-VIH chez des souris « immunisées », mais augmente la capacité de réaction des lymphocytes T cytotoxiques aux antigènes du VIH. Cette observation est très



Les globules blancs, nommés lymphocytes B, prolifèrent après avoir capté les protéines antigéniques libérées. La majeure partie de leur descendance sécrète des molécules d'anticorps qui, au cours d'une infection, se fixent sur l'agent pathogène et le marquent pour qu'il soit éliminé. Les autres lymphocytes B deviennent des cellules

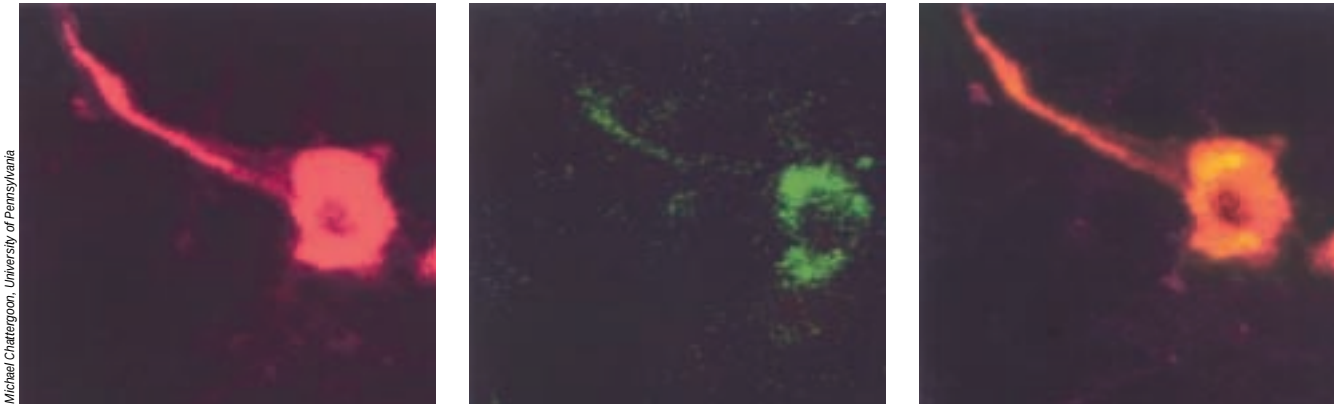


La protéine antigénique synthétisée est fragmentée dans les cellules en peptides qui sont exposés, dans les sillons des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, à la surface des cellules injectées. Après une fixation aux complexes antigéniques, des globules blancs nommés lymphocytes T cytotoxiques se multiplient, et détruisent les cellules reconnues, ainsi que celles qui présentent les mêmes peptides dans le même contexte. Certaines cellules activées deviennent aussi des cellules à mémoire, prêtes à éliminer les cellules qui seraient ultérieurement infectées par l'agent pathogène. Lors d'étapes non repré-

encourageante, car des expériences récentes indiquent que l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques est la clé d'un blocage de la réplication du VIH. On pourrait également introduire, dans les plasmides vaccinaux, des gènes qui codent les chémokines, de

petites molécules qui attirent les cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes *T* vers les tissus lésés ou infectés. Comme les cytokines, chacune de ces substances agit sur des cellules particulières et a des effets spécifiques. Un choix approprié de

gènes de chémokines et de gènes de cytokines optimisera le type de réaction immunitaire et son intensité. Enfin, on imagine même de fabriquer des vaccins qui n'activeraient pas les cellules présentatrices d'antigènes classiques : si l'on introduisait dans les



4. L'ABSORPTION des vaccins à ADN par les cellules présentatrices d'antigènes est essentielle à l'induction de l'immunité. Dans un tissu exposé à un vaccin à ADN, les cellules présentatrices d'antigènes ont été marquées en rouge (à gauche), et les cellules qui ont synthé-

tisé l'antigène codé par le vaccin, en vert (au centre). Sur la superposition des deux images, les cellules présentatrices d'antigènes ayant absorbé le vaccin et produit la protéine codée apparaissent en orange (à droite).

Les test des vaccins à ADN

Ce tableau répertorie certains des tests cliniques qui évaluent l'innocuité et l'efficacité immunitaire des vaccins à ADN. Tous les vaccins testés ont été bien tolérés, et les déterminations d'efficacité sont en cours.

OBJECTIF	PROTÉINES CODÉES PAR LES GÈNES	RÉSULTATS
Prévention de l'hépatite B	Antigène de surface de l'hépatite B	Réactions humorales et cellulaire
Prévention de l'herpès	Glycoprotéine de l'herpès	Analyses immunologiques en cours
Prévention du SIDA	Protéines de l'enveloppe et de régulation, ou protéines de la capside et enzymes de réplication	Réactions cellulaires (l'ensemble des gènes sera probablement testé dans un seul vaccin)
Prévention de la grippe	Hémagglutinine	Analyses immunologiques en cours (l'essai est terminé)
Prévention du paludisme	Protéine d'une des formes du parasite	Réactions cellulaires
Thérapie du SIDA	Protéines de l'enveloppe et régulatrices, ou protéines TAT, NEF et régulatrices	Réactions humorales dans le premier essai. Réactions cellulaires dans un autre essai
Thérapie du SIDA	Protéines de l'enveloppe, régulatrices et de la capside, et enzymes impliquées dans la réplication du VIH	Ce vaccin a été associé à une trithérapie, analyses immunologiques en cours
Thérapie des adénocarcinomes du sein et de l'intestin	Antigène carcinoembryonnaire	Réactions cellulaires
Thérapie des lymphomes des lymphocytes <i>B</i>	Immunoglobuline	Réactions humorales
Thérapie des lymphomes cutanés des lymphocytes <i>T</i>	Récepteur de lymphocyte <i>T</i>	Analyses immunologiques en cours (l'essai est terminé)
Thérapie du cancer de la prostate	Antigène spécifique de la membrane prostatique	Analyses immunologiques en cours