

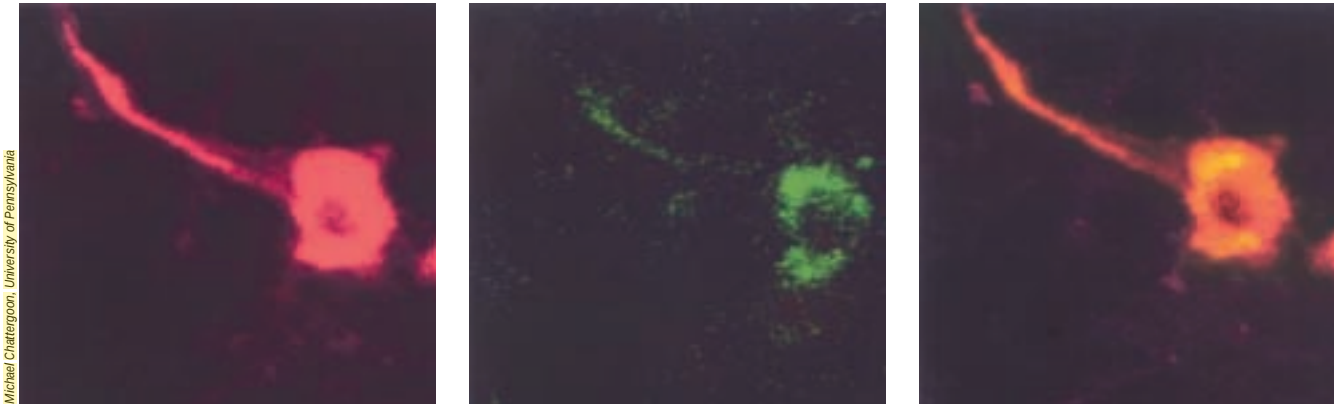
encourageante, car des expériences récentes indiquent que l'activation des lymphocytes *T* cytotoxiques est la clé d'un blocage de la réplication du VIH.

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 B	Immunoglobuline	Réactions humorales
Thérapie des lymphomes cutanés des lymphocytes T	Récepteur de lymphocyte T	Analyses immunologiques en cours (l'essai est terminé)
Thérapie du cancer de la prostate	Antigène spécifique de la membrane prostatique	Analyses immunologiques en cours

plasmides le gène d'un antigène associé au gène d'une molécule co-stimulatrice normalement synthétisée par une cellule présentatrice d'antigènes, les cellules inoculées présenteraient alors à la fois l'antigène et le second signal essentiel.

La programmation des vaccins

Lorsque l'efficacité des vaccins génétiques sera établie, les médecins ajouteront probablement des plasmides vaccinaux à des vaccins classiques, afin d'améliorer les effets de ces derniers. Par exemple, si l'on connaît une protéine qui provoque seulement l'apparition d'une réaction humorale efficace et un plasmide qui induit une réaction cellulaire, on mélangera les deux composants, afin d'obtenir une meilleure efficacité. Puis, quand on connaîtra plus finement les activations des diverses cellules immunitaires, on ne construira plus que des vaccins génétiques.

Naturellement, bien des questions subsistent, et la tâche des immunologistes est titanesque. L'ADN délivré en tant que médicament induit-il une réaction immunitaire contre le propre ADN de l'organisme? Avec la plupart des vaccins à ADN, la synthèse de protéines antigéniques cesse au bout d'un mois environ : en augmentant la durée de vie du plasmide, renforce-t-on l'immunité ou, au contraire, provoque-t-on une attaque des tissus sains, non vaccinés? Quelle est la durée de l'immunité chez les êtres humains? Pourquoi les réactions immunitaires varient-elles chez les divers individus? Quels sont les doses et les systèmes d'administration les plus efficaces? Comment peut-on mieux cibler certaines cellules, par exemple les cellules présentatrices d'an-

tigènes, et augmenter la capture cellulaire des plasmides? Quels gènes des agents pathogènes sont-ils les plus efficaces et les plus sûrs?

Les essais cliniques qui évaluent l'efficacité de la première génération des vaccins à ADN seront terminés dans plus de dix ans. Que ces premiers vaccins soient ou non commercialisés, ils éclaireront les mécanismes fondamentaux de l'immunité et serviront à la conception de vaccins de deuxième génération, plus efficaces.

Aujourd'hui, les immunologistes ignorent quels sont les meilleurs composants immunitaires contre les divers agents pathogènes et comment activer ces composants. Toutefois, des plans d'expériences bien faits et de nombreux vaccins génétiques testés sur de petits animaux devraient rapidement donner les informations nécessaires à la conception de vaccins efficaces.

En préparation de ces études, des biologistes créent des «banques de gènes d'agents pathogènes», composées de nombreux plasmides portant chacun un gène. On prévoit d'administrer à des animaux de laboratoire des groupes de tels plasmides, avant d'infecter les animaux vaccinés par les agents pathogènes vivants. On identifiera le lot le plus efficace, puis on le subdivisera, et l'on répétera les tests jusqu'à l'obtention du mélange d'antigènes le plus efficace.

Lorsque les mécanismes immunitaires de l'organisme face aux divers agents pathogènes seront ainsi élucidés, les immunologistes concevront des vaccins qui provoqueront des réactions précises. La rationalisation de la mise au point des vaccins génétiques autorisera probablement de nouvelles thérapies immunitaires contre le cancer et contre de nombreuses infections aujourd'hui incurables.

David WEINER est professeur de pathologie à l'Université de Pennsylvanie. Ronald KENNEDY est professeur d'immunologie et de microbiologie à l'Université de l'Oklahoma.

J.B. ULMER et al., *Heterologous Protection against Influenza by Injection of DNA Encoding a Viral Protein*, in *Science*, vol. 259, pp. 1745-1749, 19 mars 1993.

M.A. BARRY, W.C. LAI et S.A. JOHNSTON, *Protection against Mycoplasma Infection Using Expression-Library Immunization*, in *Nature*, vol. 377, pp. 632-635, 19 octobre 1995.

Mark ROMAN et al., *Immunostimulatory DNA Sequences Function as T Helper-I Promoting Adjuvants*, in *Nature Medicine*, vol. 3, n° 8, pp. 849-854, août 1997.

Adam D. COHEN, Jean D. BOYER et David B. WEINER, *Modulating the Immune Response to Genetic Immunization*, in *FASEB Journal*, vol. 12, n° 15, pp. 1611-1626, décembre 1998.

Harriet L. ROBINSON et al., *Neutralizing Antibody-Independent Containment of Immunodeficiency Virus Challenges by DNA Priming and Recombinant Pox Virus Booster Immunizations*, in *Nature Medicine*, vol. 5, n° 5, pp. 526-534, mai 1999.

La détection des neutrinos massifs

EDWARD KEARNS • TAKAAKI KAJITA • YOJI TOTSUKA

Sous le mont Ikenoyama, au Japon, un détecteur géant a montré que les neutrinos se métamorphosent lors de leur propagation. Cette découverte conduit à penser que la masse des neutrinos n'est pas nulle.

