

Un agitateur, manipulé pour nous protéger

Un virus de souris rendu inoffensif par manipulation génétique se révèle être un excellent candidat pour le développement de vaccins contre des maladies comme l'hépatite C et le VIH ou comme traitement contre les cancers



Le LCMV est un formidable agitateur. Lorsque ce virus infecte un organisme, il n'a pas son pareil pour entraîner une «tempête de CD8». Comprenez: une mobilisation massive de cellules tueuses (T killers en anglais) qui travaillent au service du système immunitaire. Daniel Pinschewer et ses collègues ont montré, dans un article paru le 7 février dans la version en ligne de la revue *Nature Medicine*, qu'après plusieurs manipulations génétiques ce virus rendu inoffensif pourrait bien contribuer au développement de vaccins contre des maladies encore orphelines en la matière comme le VIH et l'hépatite C ou encore comme traitement contre certaines tumeurs.

D'ailleurs, en parallèle à ces travaux, le Centre de recherche sur les vaccins du National Institute of Health (NIH) aux Etats-Unis, dont le dirigeant Gary Nabel est coauteur de l'article, a déjà commencé des études préliminaires d'un candidat vaccin contre le sida dont le vecteur est le LCMV modifié.

INDOMPTABLE

«Le virus de la chorioméningite lymphocytaire, de son nom complet, qui infecte habituellement les souris est connu et étudié dans les laboratoires depuis bientôt un siècle, précise le chercheur genevois. Il est impliqué dans l'attribution de deux Prix Nobel, dont celui du médecin suisse Rolf Zinkernagel en 1996. Si sa capacité à réveiller une réponse immunitaire de type CD8 de très bonne qualité l'a rendu célèbre, personne, jusqu'à récemment, n'a réussi à dompter ce virus, qui est tout de même capable de rendre l'être humain malade.»

Ce n'est que récemment que cet agent pathogène habitué aux laboratoires s'est laissé manipuler. Il a en effet fallu attendre 2006

DANIEL PINSCHEWER, professeur au Département de pathologie et immunologie, Faculté de médecine

pour que l'équipe de Daniel Pinschewer mette au point la technologie permettant de modifier le LCMV. Bien que ce dernier ne possède que quatre gènes en tout et pour tout, en enlever un sans occasionner trop de dommages s'est révélé être une gageure. Dans l'article qui vient de paraître, les chercheurs décrivent comment le virus est rendu inoffensif après avoir été amputé d'une protéine de surface qui l'empêche de se répliquer après avoir infecté une première cellule.

L'agitateur ne peut donc plus envahir sa victime. Mais cela ne l'empêche pas d'agiter, au contraire. «Nous avons réussi à produire un virus totalement inoffensif et dont la réponse immunitaire de type CD8 est poussée au maximum, explique Daniel Pinschewer. L'idée, ensuite, est d'ajouter à ce véhicule une protéine provenant de l'agent infectieux d'une maladie contre laquelle on aimerait se protéger.»

RÉPONSE MASSIVE

Aucun des vaccins actuellement utilisés de manière courante ne fonctionne grâce au même mécanisme que celui déclenché par le LCMV. Ceux contre la rougeole, la polio et autres stimulent la création d'anticorps capables, par la suite, de reconnaître le véritable envahisseur dès qu'il pénètre dans l'organisme et d'entraîner sa neutralisation. Pour la plupart de ces vaccins, ce mode d'action suffit amplement; l'éradication de la variole et celle, imminente, de la polio en sont la preuve. Mais il existe des maladies, dont l'hépatite C et le VIH, pour lesquelles l'action des anticorps, indispensable, doit être secondée par une réponse massive de CD8.

A ce stade, les expériences menées avec le LCMV par Daniel Pinschewer et ses collabo-

rateurs ont permis de protéger sur une longue durée des souris contre une infection par une forme de listériose. Elles ont également montré que des rongeurs souffrant d'une tumeur ont pu la contrôler, voire la rejeter après un traitement avec des LCMV modifiés de telle sorte qu'ils produisent des protéines spécifiques au cancer.

Des tests sur des cellules humaines mises en culture ont par ailleurs permis de remarquer que le LCMV infecte sélectivement les cellules dendritiques. Ce sont elles, justement, qui sont responsables de l'activation de la réponse immunitaire cellulaire, dont font partie les CD8.

STRATÉGIE DE DÉFENSE

«Nous avons également constaté que l'administration du LCMV n'entraîne pas – ou très peu – de production d'anticorps dirigés contre le vecteur lui-même, précise Daniel Pinschewer. Cela s'explique par une stratégie de défense développée par le virus au cours de son évolution. C'est très pratique, car cela nous permet d'administrer le même vaccin plusieurs fois. De plus, rien n'est plus grave qu'un vaccin dont le vecteur finit par être rejeté par l'organisme que l'on essaie d'immuniser. C'est d'ailleurs une des causes de l'échec en 2007 d'un candidat vaccin contre le sida qui était testé en Afrique.»

Un vaccin contre le sida: c'est l'espoir que font renaître les travaux du chercheur genevois. Même si cette stratégie de lutte contre la maladie n'a pas le vent en poupe en raison des nombreux échecs qu'elle a connus au cours des 25 dernières années, les résultats semblent assez spectaculaires pour que le NIH se lance dans l'aventure. Et Daniel Pinschewer d'ajouter: «Si mes travaux peuvent contribuer au développement ne serait-ce que d'un vaccin contre une maladie qui n'en dispose pas, je serais comblé.» ■

Anton Vos