



Chers Amis de l'ICP,

La tâche passionnante de diriger l'ICP a été confiée depuis le 15 septembre dernier à une équipe constituée de Benoît van den Eynde, Miikka Vikkula et moi-même, et que je préside. Nous sommes tous trois très honorés de la confiance que nous a fait le conseil d'administration de l'ICP en nous confiant cette mission et prêts à relever le défi: pendant plus de 10 ans, l'ICP a été dirigé, avec grand talent, par notre collègue et ami Thierry Boon. Celui-ci, désireux de pouvoir se consacrer à nouveau pleinement à la recherche et, en particulier, à la mise au point de vaccins thérapeutiques contre certains cancers, a souhaité passer la main à de plus jeunes. C'est dans la continuité de l'action de la direction précédente que s'inscrivent les projets de la nouvelle équipe. Notre but principal, c'est de faire en sorte que la meilleure recherche possible dans le domaine biomédical puisse s'effectuer à l'ICP. Ceci signifie que nous devons veiller à recruter des chercheurs de tout premier plan

et à faire régner un esprit de collaboration entre les équipes de l'ICP. La recherche fondamentale est par essence même imprévisible. A chaque nouvelle découverte, qui n'est pas forcément celle à laquelle le chercheur s'attendait, une multitude de nouvelles questions se posent. Année après année, nous comprenons un peu mieux ce qui se passe pour une série de maladies telles que le cancer, le diabète, certaines maladies

... suite page 4

Dans ce numéro:

LES RECHERCHES DE PIERRE VAN DER BRUGGEN ET DE SON EQUIPE:

**Mettre au point des vaccins
thérapeutiques accessibles
à un plus grand nombre
de patients cancéreux et
développer des outils
pour évaluer l'efficacité
de ces vaccins**



Agenda

Le lundi 7 mars 2005
l'ICP organise son
3e dîner-conférence en vue
de financer les jeunes
vocations scientifiques à l'ICP.
L'éminent neurobiologiste
Jean-Pierre Changeux,
Professeur au Collège de
France et à l'Institut Pasteur
de Paris, a accepté d'y faire
un exposé ayant pour thème
"L'homme de vérité:
à la recherche des bases
neurales de la connaissance".
Une invitation personnelle
vous sera adressée en janvier.

Du côté de la recherche à l'ICP

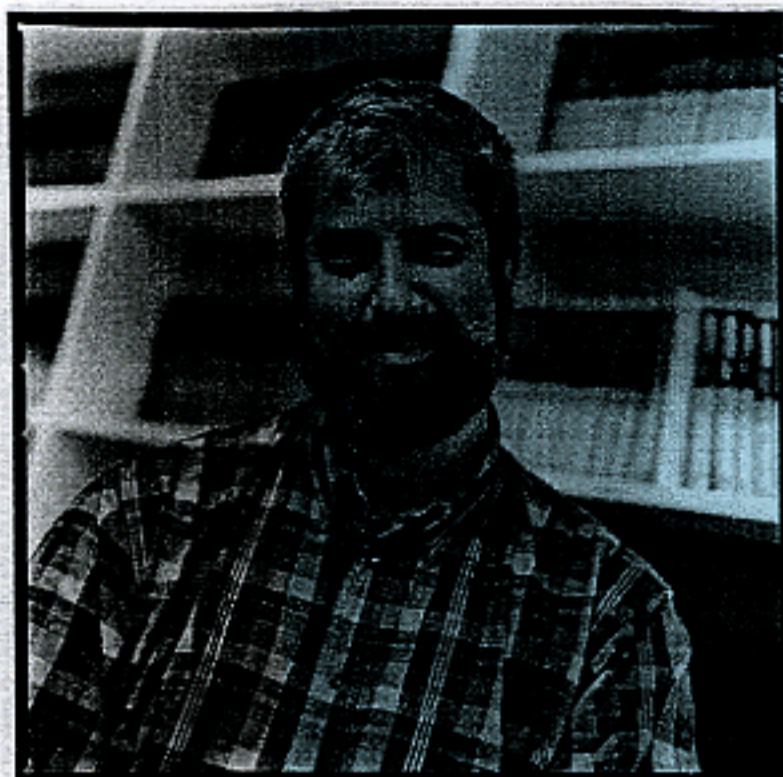
La vaccination contre le cancer

Notre système immunitaire nous aide à nous protéger contre les infections virales

Un virus qui nous infecte pénètre à l'intérieur des cellules pour s'y reproduire puis est relâché en grand nombre par les cellules infectées et peut ainsi infecter d'autres cellules. En réaction, certains globules blancs, les lymphocytes B, se mettent à produire des anticorps qui se collent aux virus. Ces anticorps rendent les virus incapables d'infecter de nouvelles cellules. Ils provoquent leur élimination, mais ne peuvent pas atteindre les virus se trouvant à l'intérieur des cellules déjà infectées. Or, il est essentiel d'éliminer ces cellules car elles peuvent devenir des foyers d'infection. Heureusement, le virus trahit sa présence par des fragments de ses protéines, des peptides, qui sont présentés à la surface de la cellule. Ces peptides ou antigènes viraux activent d'autres globules blancs appelés lymphocytes T CD8 "cytolytiques" qui eux sont capables de détruire les cellules infectées. Nous possédons plusieurs dizaines de millions de lymphocytes T, chacun porteur d'un seul type de récepteur et susceptible donc de reconnaître un seul type d'antigène, en particulier des antigènes viraux étrangers à notre organisme. Cette reconnaissance très spécifique va entraîner l'activation et la multiplication du lymphocyte "anti-virus". C'est de cette manière que des lymphocytes peuvent nous guérir d'infections virales.

Vaccination thérapeutique contre le cancer: un espoir raisonnable

Que notre système immunitaire puisse nous débarrasser de certains cancers est un rêve dont les bases expérimentales datent des années 40. Des souris opérées d'une tumeur étaient capables d'éliminer



des injections de ces mêmes tumeurs mais pas d'autres cellules tumorales, un phénomène dont la spécificité indique l'intervention du système immunitaire. Il était donc permis d'espérer que les cellules cancéreuses portent à leur surface quelques antigènes, absents des cellules normales, qui puissent servir de cibles à des lymphocytes T cytolytiques capables d'éliminer les cellules cancéreuses. Le premier antigène de ce type a été caractérisé en 1987 sur des tumeurs de souris, à la suite d'expériences initiées en 1975 par le Prof. Thierry Boon, directeur de la branche belge de l'Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer, établie au sein de l'ICP.

En utilisant des lymphocytes T CD8 isolés d'une patiente ayant guéri d'un mélanome, le premier gène responsable de l'expression d'un antigène de tumeur humaine a été identifié en 1991 par Pierre van der Bruggen et Catia Traversari. Ce gène, MAGE-1 (pour Melanoma AntiGÈn), code une protéine dont un petit fragment, un peptide, est présenté à la surface de plusieurs types de tumeurs. Cet antigène provenant de MAGE-1 paraissait avoir toutes les qualités requises pour servir de vaccin contre les cellules cancéreuses car il n'était pas présenté à la surface des cellules normales. De plus, le fait qu'il soit présent sur de nombreuses

Pierre van der Bruggen

Diplômé de la faculté d'Agronomie de l'UCL, ingénieur agronome en 1982 et docteur en sciences agronomiques en 1987,

Pierre van der Bruggen entame immédiatement une carrière de chercheur à l'Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer dont la branche bruxelloise est établie au sein de l'ICP.

Il a obtenu en 1995 le prix de la Fondation Maggy et Robert de Hovre et en 1998 le Prix de la Fondation Alexandre et Gaston Tytgat. Il est Chargé de cours extraordinaire à la faculté de Médecine de l'UCL depuis 2000.

.....

tumeurs permettrait d'appliquer le même vaccin à plusieurs patients. Il ne s'agit pas d'un vaccin préventif mais thérapeutique, administré aux patients en vue de réveiller leur système immunitaire et d'éliminer leurs tumeurs. En 1994 a débuté la première étude clinique de vaccination de patients atteints de mélanome métastatique.

La famille MAGE est une famille nombreuse

Il n'existe pas qu'un seul gène MAGE. L'équipe de Pierre van der Bruggen a participé à l'identification d'une série de gènes MAGE ayant les mêmes caractéristiques que MAGE-1, c'est-à-dire qu'ils étaient exprimés dans une série de tumeurs et silencieux dans les cellules normales. Les peptides ou antigènes codés par ces autres gènes pourraient, eux aussi, servir de cibles pour des lymphocytes T anti-cancer.

Proposer un vaccin à un plus grand nombre de patients

L'étape suivante a donc été d'identifier ces nouveaux antigènes de tumeurs dans l'espoir de rendre les vaccins plus efficaces et de proposer ce type de traitement à un éventail plus large de patients. Les antigènes sont présentés par des molécules spécialisées appelées HLA. Certaines personnes ont des molécules HLA-A1, d'autres HLA-A2, etc... C'est cette diversité de molécules HLA qui empêche, par exemple, la greffe d'un rein d'un donneur HLA-A1 vers un receveur HLA-A2. L'équipe de Pierre van der Bruggen a développé différentes stratégies pour identifier des peptides antigéniques MAGE et les molécules HLA qui les présentent. Ils ont également prouvé que des lymphocytes T CD8 capables de reconnaître une combinaison HLA-peptide existaient dans le sang de donneurs sains ou de patients cancéreux, et que ces lymphocytes étaient bien capables de détruire in vitro des cellules cancéreuses. Ces peptides ont été synthétisés et sont actuellement incorporés dans de nouveaux vaccins.

Réveiller d'autres cellules de notre système immunitaire

Des études dans des modèles animaux ont montré l'importance d'une autre catégorie de globules blancs, les lymphocytes T CD4, pour développer une réponse immunitaire efficace. Les lymphocytes T CD4 apportent leur aide aux lymphocytes T CD8 qui détruisent les cellules et aux lymphocytes B qui produisent des anticorps. Cependant, pendant longtemps, les immunologistes s'occupant de tumeurs humaines ont accordé peu d'attention à ce type de lymphocytes. L'équipe de Pierre van der Bruggen s'est focalisée ces dernières années sur l'identification des antigènes de tumeur reconnus par des lymphocytes T CD4 et sur la façon de pouvoir les repérer dans le sang des patients. L'ajout d'antigènes reconnus par des CD4 dans de nouveaux vaccins devrait encore augmenter leur efficacité.

Mesurer l'efficacité des vaccins

Depuis le début des essais de vaccination, l'équipe de l'Institut Ludwig et divers autres groupes ont testé des modalités différentes de vaccination contre des antigènes MAGE. En collaboration avec GSK Biologicals à Rixensart, un vaccin contenant une protéine MAGE entière a pu être testé. Avec la société Aventis Pasteur, ce sont des virus recombinants contenant des fragments de gènes MAGE qui ont été testés. Une collaboration avec des groupes belges de l'ULB et de la VUB et avec un groupe allemand a été mise sur pied pour tester l'efficacité d'un traitement qui implique la réinjection au patient de ses propres cellules, appelées cellules dendritiques, après les avoir chargées avec des peptides. Dans tous ces essais, 10 à 20% des patients vaccinés montrent une régression significative de leur cancer. Ces régressions, parfois complètes et durables, ont été obtenues sans aucun effet secondaire, ce qui est un avantage indéniable par rapport aux traitements anticancéreux classiques comme la chimiothérapie.

Mesurer la réponse immunitaire des patients à leur vaccination représente un autre défi pour comprendre pourquoi les

Fellowship



Tomoko SO
Haas-Teichen Fellow

Médecin de nationalité japonaise, le Dr Tomoko So s'intéresse très rapidement aux patients atteints de cancer du poumon et à leur traitement. Au Japon, ses recherches la mènent à identifier des antigènes de tumeurs et, dès 1998, son laboratoire collabore avec l'ICP et, plus particulièrement, avec l'unité du Prof. Pierre Coulié. C'est donc tout naturellement qu'elle a désiré venir se spécialiser à Bruxelles dans ce laboratoire en vue de maîtriser toutes les techniques de pointe mises au point à l'ICP. Elle apporte par ailleurs son expérience personnelle très utile dans le domaine de l'identification des antigènes de tumeurs pulmonaires. Ce domaine de recherche est au cœur du développement des vaccins anticancéreux, car ils devraient permettre de mettre au point des vaccins plus efficaces et de proposer ce type de traitement à un éventail plus large de patients.

... suite de la page 1

génétiques ou infectieuses dont, par exemple, la maladie du sommeil. A chaque progrès, nous mettons tout en oeuvre pour que ce dernier soit répercuté au niveau du traitement des malades et c'est une des missions de l'équipe dirigeante de l'ICP que de veiller à ce que les chercheurs de l'ICP travaillent dans ce sens.

Nous devons également nous soucier de disposer de moyens financiers suffisants. Nombre d'entre vous ont déjà fait preuve d'une énorme générosité cette année à l'égard de l'ICP et je les en remercie chaleureusement. Malgré cela, nous risquons de terminer l'année 2004 avec un léger déficit. Le budget de l'année 2005 accuse quant à lui un déficit de 200 000€. Nos chercheurs mettront tout en oeuvre pour trouver de nouvelles sources de financement afin de combler ce déficit. Mais je suis persuadé que vous comprendrez que cette année encore, l'ICP a besoin de vous. Sans vous, l'ICP ne pourrait pas être un centre d'excellence.

*Merci à tous, Joyeux Noël
et Bonne Année.*

EMILE VAN SCHAFTINGEN
Directeur

... suite de la page 3

tumeurs régressent chez certains patients et pas chez d'autres. Il a fallu pour cela mettre au point des méthodes reproductibles qui combinent spécificité et sensibilité. L'équipe de Pierre Coulie s'est focalisée sur la détection des lymphocytes T CD8 et l'équipe de Pierre van der Bruggen sur la détection des lymphocytes T CD4. Des fréquences aussi faibles qu'une seule cellule spécifique par million de CD4 peuvent être mesurées avec un échantillon congelé correspondant à moins de 50 ml de sang. Les outils développés lors de ce travail peuvent maintenant être utilisés pour établir une corrélation éventuelle entre des régressions tumorales et des réponses CD4 anti-vaccin et, également, pour comparer les réponses immunitaires induites par différents vaccins.

Une partie d'échec avec la tumeur

Actuellement, ces vaccins ne permettent de guérir qu'un petit nombre de malades traités. Les échecs résultent-ils d'une absence d'immunisation ou d'une résistance de la tumeur aux lymphocytes T cytolytiques? Si oui, dans le premier cas, il faudra améliorer l'efficacité immunologique du vaccin lui-même. Dans le second, il s'agira de comprendre comment certaines tumeurs développent des mécanismes de résistance leur permettant d'échapper au rejet immunitaire. Il faudra ensuite trouver un moyen de briser cette protection et l'utiliser en même temps que la vaccination. Un mécanisme prévisible de résistance est la perte d'expression de l'antigène par les cellules cancéreuses. Ce mécanisme pourrait être déjoué par une vaccination au moyen de plusieurs antigènes, sachant qu'il est plus difficile pour une cellule cancéreuse de perdre simultanément plusieurs antigènes. C'est donc à une énorme partie d'échec que les chercheurs jouent avec les tumeurs. Espérons qu'à ce jeu, ils soient de plus en plus souvent gagnants.

ICP

Association internationale
à But scientifique

75 Avenue Hippocrate
BP 7550

B-1200 Bruxelles

tél : 02/764 75 50

fax : 02/764 75 73

E-mail:

administration@icp.ucl.ac.be

site : www.icp.ucl.ac.be

BBL : 310-0580000-26

GB : 210-0155300-55