

Chers amis,

Le cancer constitue, avec les maladies cardiovasculaires, la principale cause de mortalité dans le monde occidental.

Il est dès lors logique qu'il constitue un des thèmes majeurs de la recherche à l'Institut de Duve.

Les investigations de plusieurs laboratoires de l'Institut ont déjà été décrites dans la Lettre trimestrielle. Citons l'étude des mécanismes d'action de facteurs présents dans le sang qui stimulent la croissance de cellules de leucémie (par le groupe de Stefan Constantinescu) et l'amélioration de la chimiothérapie de certaines formes de cette maladie (par Françoise Bontemps, Eric Van Den Neste et leurs collaborateurs).

La majeure partie de la recherche sur le cancer à l'Institut de Duve s'effectue toutefois au sein de la section bruxelloise de l'Institut Ludwig contre le Cancer qu'il héberge. Cette recherche est axée principalement sur le traitement du cancer par vaccination, développé à l'origine par Thierry Boon.

Dans l'exposé qui suit, Pierre Coulie et Sophie Lucas, qui collaborent avec les équipes de l'Institut Ludwig, expliquent où en est ce traitement.

Comme vous le constaterez, les tumeurs sont de véritables citadelles dont nous devons apprendre à démanteler les défenses !

Emile Van Schaftingen



Dans ce numéro

Les vaccinations anti-cancéreuses : où en sommes-nous ?
Pierre COULIE et Sophie LUCAS



Du côté de la Recherche à l'Institut

Les vaccinations anti-cancéreuses : où en sommes-nous ?

Pierre Coulie et Sophie Lucas

Le traitement du cancer par vaccination est basé sur le fait que les cellules cancéreuses portent sur leur surface des protéines, appelées antigènes tumoraux, qui les rendent reconnaissables par des cellules sanguines spécialisées, appelées lymphocytes T cytolytiques.

Ces lymphocytes sont capables d'éliminer les cellules (« cytos ») cancéreuses qu'ils reconnaissent, en s'y collant et en les tuant par « lyse ».

A priori, l'on s'attend à ce que la production de lymphocytes T cytolytiques et dès lors l'élimination des cellules cancéreuses soient stimulées par l'administration d'un vaccin composé d'antigènes isolés à partir de la tumeur.

Les premiers essais de vaccination « thérapeutique » (par opposition aux vaccins préventifs que nous recevons tous), ont été effectués pour traiter le mélanome, un cancer de la peau. Ils ont permis d'obtenir des régressions parfois complètes et durables de la tumeur et de ses métastases. Cependant, dans la majorité des cas, ces vaccinations contre le mélanome échouent. Plusieurs équipes de l'institut essaient de déterminer la cause de ces échecs et d'y remédier.

Vaccination anti-tumorale : résultats cliniques

Les études cliniques de vaccination anti-cancéreuse dans le mélanome de la peau débutèrent en 1994. **Marie Marchand** et **Nicolas van Baren** à l'Institut Ludwig, et **Jean-François Baurain** aux Cliniques St Luc y jouèrent un rôle déterminant.

Comme espéré, certains patients vaccinés virent leur tumeur et ses métastases régresser puis disparaître au cours des mois qui suivirent les injections de vaccin.

Comme espéré aussi, vu que les lymphocytes T cytolytiques induits par le vaccin sont absolument spécifiques de la tumeur, les régressions s'effectuèrent sans les effets secondaires le plus souvent associés aux autres traitements anti-cancéreux, lesquels détruisent également des cellules normales.

Mais il y a une ombre à ce tableau: seuls 15% des malades vaccinés montrent une régression tumorale, et celle-ci n'est complète que chez un quart de ceux-ci environ.

L'analyse immunologique des malades : résultats inattendus

L'explication la plus probable de ce taux faible de régression était que la vaccination n'augmentait la quantité de lymphocytes T cytolytiques contre les antigènes du vaccin que dans 15% des malades.

Afin de pouvoir vérifier cette hypothèse, le groupe de **Pierre Coulie** mit au point une méthode de mesure du nombre de lymphocytes T cytolytiques générés par le vaccin dans le sang des malades.

Les résultats furent **surprenants**.

Comme il fallait s'y attendre, chez tous les malades vaccinés, le nombre de lymphocytes contre les antigènes du vaccin augmentait.

Comme prévu aussi, cette augmentation était plus forte chez ceux qui montraient une régression tumorale que chez les autres.

Mais les augmentations observées étaient très faibles : 100 à 1000 fois moins que celles mesurées après une vaccination préventive, aussi bien chez les malades répondant au traitement que chez ceux n'y répondant pas.

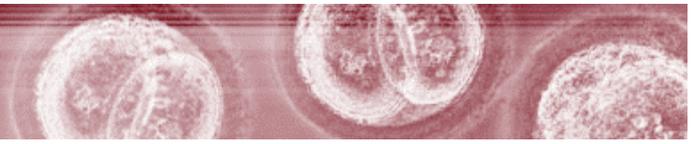
Ces observations rendaient très improbable que les régressions des tumeurs observées résultaient d'une destruction des cellules cancéreuses par les seuls lymphocytes T cytolytiques générés par le vaccin.

Les recherches s'orientèrent dès lors vers d'autres lymphocytes capables d'attaquer les cellules tumorales.

Une analyse détaillée de quelques patients vaccinés révéla la présence de lymphocytes T cytolytiques qui reconnaissent des antigènes de la tumeur différents de ceux présents dans les vaccins. Ces lymphocytes, appelés « anti-tumoraux » pour les distinguer des rares lymphocytes « anti-vaccinaux » reconnaissant les antigènes du vaccin, sont très nombreux chez les malades vaccinés.

Encore plus étonnant : ils sont déjà présents avant les vaccinations, et chez certains malades, ils sont présents à l'intérieur même des tumeurs, qui ne sont pas détruites pour autant.

Donc de façon tout à fait inattendue, alors que l'on s'attendait à trouver qu'une vaccination efficace induit de nombreux lymphocytes T lysant spécifiquement la tumeur, les résultats démontrèrent que de tels lymphocytes sont déjà présents avant la vaccination.



Fonctionnement du vaccin : revoir sa copie

Alors pourquoi les vaccins ne provoquent-ils pas toujours de régression des tumeurs ?

Il est de plus en plus clair que de nombreux patients cancéreux forment spontanément des lymphocytes T cytolytiques contre des antigènes présents sur leurs cellules tumorales.

Ces lymphocytes T anti-tumoraux circulent dans le sang et atteignent les tumeurs.

Mais au bout d'un moment ils ne sont plus efficaces pour détruire les cellules tumorales, principalement parce qu'après une première attaque par les lymphocytes T anti-tumoraux, les rares cellules tumorales qui persistent ont acquis un moyen de les rendre inactifs.

Dans cette hypothèse, les lymphocytes T anti-tumoraux présents dans les tumeurs seraient « fatigués ».

Deux groupes de l'Institut Ludwig ont découvert des mécanismes pouvant jouer un rôle dans cette fatigue.

Benoît Van den Eynde a démontré une destruction d'un acide aminé essentiel au fonctionnement des lymphocytes T.

Dans un numéro précédent de la Lettre trimestrielle, **Pierre van der Bruggen** exposait que la fatigue des lymphocytes T pourrait être due à une modification des sucres de leur surface, corrigible par l'addition de certains sucres.

Prises dans leur ensemble, ces études suggèrent que l'effet d'une vaccination serait de modifier le rapport de forces déjà installé au sein même des tumeurs entre les cellules cancéreuses, d'une part, et les lymphocytes T cytolytiques anti-tumoraux, d'autre part. Un espoir de modifier ce rapport dans le bon sens est d'agir sur une catégorie spéciale de lymphocytes, les lymphocytes T régulateurs, qui freinent la réponse immunitaire.

Des lymphocytes qui inhibent leurs collègues

L'existence de lymphocytes T dits « régulateurs » constitue en effet un mécanisme supplémentaire permettant d'expliquer l'inactivation des lymphocytes T cytolytiques anti-tumoraux.

Il est étudié par **Sophie Lucas**, médecin nommée cette année au poste très convoité de Chercheur qualifié du FNRS.

Les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle important de frein dans nos réactions immunitaires, limitant l'intensité et la durée d'action des lymphocytes T cytolytiques avec lesquels ils entrent en contact. En leur absence, le système immunitaire s'emballe et cause des dégâts tissulaires qui peuvent

être mortels. Mais dans le cas particulier des réponses immunitaires contre les tumeurs, les lymphocytes T régulateurs pourraient avoir un effet contre-productif, en bloquant l'action des lymphocytes T cytolytiques anti-tumoraux.

Sophie Lucas est parvenue à isoler et maintenir en culture des populations pures de lymphocytes T régulateurs humains, ce qui lui permettra d'en analyser les caractéristiques et le mode de fonctionnement, encore mal compris.

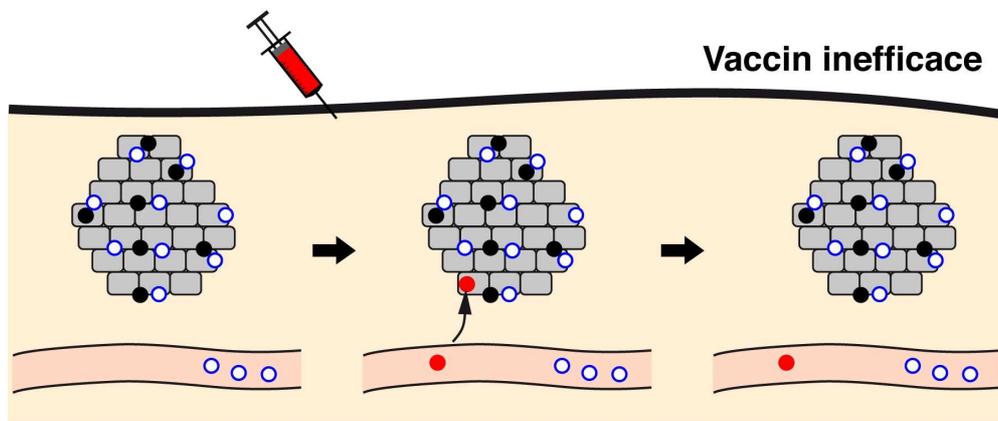
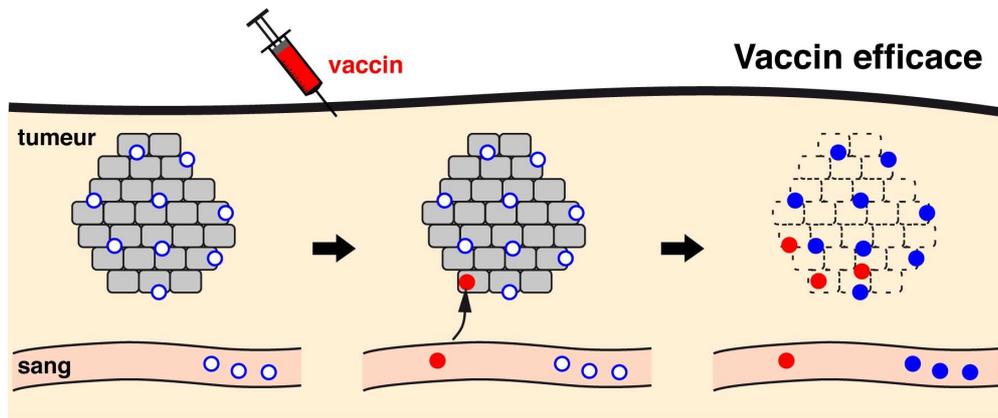
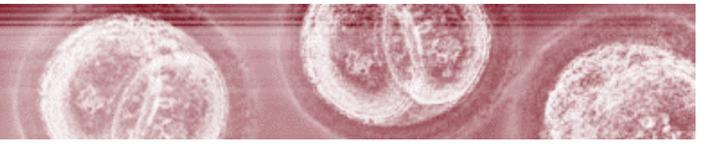
Elle a également mis au point une nouvelle méthode pour mesurer les quantités de lymphocytes T régulateurs présents dans des tissus humains, par exemple dans des biopsies de tumeurs.

Ceci devrait permettre de prédire chez quels malades cancéreux ces lymphocytes T régulateurs pourraient empêcher une vaccination d'être efficace. D'autres études ont fourni une explication du mode d'action des lymphocytes régulateurs : ils inhibent les lymphocytes voisins en produisant une « cytokine » (une des hormones du système immunitaire étudiées à l'Institut de Duve par le groupe de **Jean-Christophe Renaud**) appelée TGF β (Transforming Growth Factor β). Le TGF β est produit sous une forme inactive. Les résultats de **Sophie Lucas** indiquent que les lymphocytes T régulateurs sont capables de transformer le TGF β inactif en TGF β actif, qui peut alors exercer ses fonctions immunosuppressives connues. L'identification du mécanisme d'activation du TGF β par les lymphocytes T régulateurs ouvre la perspective de pouvoir bloquer avec des médicaments la production de TGF β actif par ces cellules.

Le progrès pourrait dès lors venir de la combinaison des vaccins existants et de médicaments qui augmentent ou prolongent l'efficacité des lymphocytes T anti-tumoraux à l'intérieur des tumeurs.



De gauche à droite : Pierre Coulie, Gérald Hames, Arcadi Cipponi, Julie Stockis, Nathalie Rémy, Laurent Méric de Bellefon, Juie Vanacker, Catherine Muller, Sophie Lucas, Maria Panagiatakopoulos



- Lymphocyte T cytolytique "anti-vaccinal" (reconnaissant un antigène tumoral présent dans le vaccin)
- Lymphocyte T cytolytique "anti-tumoral" (reconnaissant un antigène tumoral absent du vaccin)
- Lymphocyte T cytolytique anti-tumoral "fatigué"
- Lymphocyte T régulateur

Le vaccin efficace provoque la lyse des cellules cancéreuses par l'action conjointe des lymphocytes anti-vaccinaux (rouges) (générés en petit nombre) et des lymphocytes anti-tumoraux (bleus) (déjà nombreux avant la vaccination) dont la fatigue est supprimée.

La vaccination serait rendue inefficace par le blocage de l'action des lymphocytes T anti-tumoraux par la présence de lymphocytes T régulateurs (noirs), ainsi que par leur fatigue.

de Duve Institute
Association Internationale sans but lucratif (AISBL)

Av. Hippocrate 75
1200 Bruxelles
[T] +32(0)2/764.75.50
[F] +32(0)2/764.75.73
[E] de_duve_institute@uclouvain.be
[W] www.deduveinstitute.be

Numéros de compte :
310-0580000-26 (ING)
IBAN: BE59 3100 5800 0026
BIC: BBRUBEBB
210-0155300-55 (FORTIS)
IBAN: BE31 2100 1553 0055
BIC: GEBABEBB

Editeur responsable et personne de contact:
Yolande de Selliers, +32 2 764 75 87
yolande.de.selliers@icp.ucl.ac.be