

Développement de stratégies de vaccination contre les agents cancérogènes

Vacciner contre les cancérogènes?

Liza Glesener

Dès son plus jeune âge, l'être humain est vacciné. Cette procédure est une mesure préventive: le vaccin aide l'organisme à mieux se protéger contre diverses maladies futures. En règle générale, l'on utilise des vaccins contre les maladies infectieuses d'origine bactérienne ou virale, mais déjà depuis un bon moment, des chercheurs font des expériences avec d'autres domaines d'utilisation, comme par exemple le Prof. Dr. Claude P. Muller et son équipe de l'Institut luxembourgeois d'Immunologie (Centre de Recherche Public-Santé/Laboratoire National de la Santé).

■ En collaboration avec plusieurs universités et avec l'appui financier du Fonds National de la Recherche et du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, ils s'occupent du développement de stratégies de vaccination contre les agents cancérogènes, c'est-à-dire des substances cancérogènes. A cet égard, l'attention toute particulière des chercheurs s'attache aux omniprésents benzo-a-pyrènes (B[a]P), une substance qui naît lors de la combustion incomplète de matières organiques.

Muller décrit le travail de son équipe dans le cadre du projet TOBACVAC en termes de «proof of concept», preuve de faisabilité. Peut-on démontrer la fonctionnalité de la stratégie de vaccination avec cette substance, peut-on également à l'avenir transférer le modèle à d'autres substances.

Dès le début, il a fallu surmonter un sérieux obstacle: le système immunitaire humain ne réagit pas au B[a]P pur. Et c'est justement cette réaction de l'organisme qui est la condition d'une vaccination efficace! Si des virus (ou des bactéries) parviennent à s'introduire dans notre organisme, un système de défense naturel est activé: les macrophages, aussi dénommés cellules phagocytes, détruisent le virus proprement dit, les cellules T détruisent les cellules infectées de l'organisme et les cellules B produisent pour chaque agent pathogène des anticorps spécifiques qui se fixent sur l'agent même et sur les cellules infectées. Cela simplifie à nouveau la tâche



Le Prof. Dr. Claude P. Muller et son équipe de l'Institut luxembourgeois d'Immunologie

des macrophages: les anticorps liés sont pour eux un signal en vue de la destruction.

Lors d'une première infection, ce processus prend un peu de temps, mais dans le cas d'une deuxième infection, notre système immunitaire n'a pas un, mais directement deux atouts dans son jeu. Une partie des anticorps demeure après la première infection dans l'organisme et peut dorénavant réagir nettement plus rapidement et efficacement à l'intrus. De plus, certaines cellules B se transforment en «cellules à mémoire immunologique»: si ces anticorps spécifiques sont à nouveau utilisés, ceux-ci peuvent se multiplier à toute vitesse et passer en mode de production de masse. C'est le principe de la vaccination: lors d'une vaccination active, l'on introduit dans l'organisme soit une forme exterminée, affaiblie ou fragmentée d'un agent pathogène ou aussi de sa toxine afin de déclencher une première réaction contrôlée du système immunitaire. Si le vrai agent pathogène y pénètre à présent, l'organisme peut dans ce cas réagir immédiatement et souvent empêcher la maladie.

Mais revenons donc aux cancérogènes: afin que le système immunitaire réagisse aussi à ceux-ci, les chercheurs de l'équipe réunie autour de Muller se sont servi d'un truc – ils ont développé un vaccin conjugué. Traditionnellement, un tel vaccin se compose d'un porteur de protéine qui fait facilement démarrer le système immunitaire, et de plus petites molécules greffées, qui, à elles seules, ne déclenchent qu'une petite réaction, voire aucune. Ensemble, ils sont forts: si le système immunitaire est d'abord stimulé par la protéine porteuse, il réagira aussi aux plus petites molécules. Bien que la technique proprement dite ait déjà fait ses preuves, son utilisation en relation avec B[a]P est une innovation à laquelle très peu de chercheurs se sont consacrés à ce jour.

Des premiers succès ont déjà été enregistrés: il est prouvé que les cellules B réagissent avec des anticorps spécifiques B[a]P, les cellules T et les macrophages absorbent le conjugué et le décomposent. Cependant, cela ne signifie pas nécessairement que, comme c'est le cas pour les virus

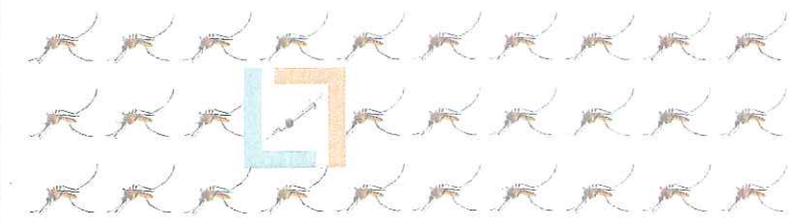
et les bactéries, que le B[a]P soit à présent inoffensif; dans ce cas, le processus est encore plus complexe. D'abord, le B[a]P n'est pas décomposé dans les cellules immuno-compétentes, mais uniquement séparé du complexe. Pour sa décomposition, certains enzymes, tels que CYP1a1, sont nécessaires. Deuxièmement, c'est justement la métabolisation, c'est à dire le découpage en ses composants, qui pose problème avec le B[a]P. La substance en soi est relativement inoffensive, mais, lors de son processus de décomposition, environ 10 pourcent de métabolites dangereux pour l'organisme sont créés. Ces derniers réagissent avec notre ADN et provoquent, selon les endroits où ils se fixent, des mutations cancérogènes.

Le vaccin conjugué est malgré tout très prometteur. «La production du CYP1a1 est surexprimée, si B[a]P pénètre les cellules», explique Muller. «En d'autres termes: Plus il y a de B[a]P, plus il y a de CYP1a1, et plus il y a de métabolites cancérogènes. «Aussi longtemps que B[a]P est lié aux anticorps, il ne peut pas s'introduire dans la cellule. A la place

d'une courte concentration maximale, B[a]P atteint donc l'intérieur de la cellule plus lentement, ce qui entraîne également la présence d'un nombre moins important de substances cancérogènes à cet endroit à un moment donné. De plus, les anticorps distribuent les cancérogènes dans l'organisme: un autre effet positif, car la plupart des tissus sont relativement insensibles au B[a]P, seuls de très rares, comme p.ex. les poumons, sont mis en grand danger.»

Les chercheurs sont donc déjà en mesure de démontrer que la technique fonctionne, que les mesures valables au plan des sciences médicales en ce qui concerne l'effet précis sur la cancérogenèse étaient, sont et demeurent encore en partie un sacré casse-tête. Naturellement, l'homme est certes exposé en permanence aux substances cancérogènes comme le B[a]P, mais à des taux de concentration très bas: la formation d'une tumeur, si celle-ci se produit, ne se montre souvent qu'après des décennies – un intervalle bien trop long pour le travail des chercheurs. S'ils augmentent la dose lors des essais sur des animaux, il en ressort un résultat bien plus rapide, lequel n'est cependant pas réaliste au plan pathophysiologie. De plus, un autre problème se pose: l'organisme peut uniquement produire des anticorps de manière limitée. Si la concentration en B[a]P est si élevée que l'organisme ne dispose plus, d'un point de vue purement mécanique, de suffisamment d'anticorps pour le combattre, cela ruine également les mesures.

L'équipe réunie autour de Muller a fait face au défi. Jusqu'à présent, les chercheurs ont d'une part peaufiné des méthodes de mesure extrêmement sensibles et d'autre part travaillé avec des mesures de substitution, comme p.ex. l'interaction entre la production de l'enzyme CYP1a1 et la présence d'anticorps spécifiques B[a]P. «Nous savons que ces anticorps ont un effet dans le métabolisme, que, par leur intermédiaire, un volume inférieur de substances dangereuses de décomposition de B[a]P apparaissent et que le risque de cancer est donc logiquement réduit», dit Muller. Le projet TOBACVAC est à présent dans sa troisième phase. Il convient d'utiliser de moins en moins de mesures de substitution et de se rapprocher de plus en plus près des mesures réelles relatives à l'effet sur la cancérogenèse.



La recherche au Luxembourg.
Pour vous. Pour votre vie quotidienne.

Fonds National de la Recherche Luxembourg

www.fnr.lu

INVESTIGATING FUTURE CHALLENGES