

Le vaccin contre la fièvre jaune comme nouveau traitement antitumoral ?

Tacien Petithomme, Marion Grard, Jean-François Fonteneau, Nicolas Boisgerault

► **To cite this version:**

Tacien Petithomme, Marion Grard, Jean-François Fonteneau, Nicolas Boisgerault. Le vaccin contre la fièvre jaune comme nouveau traitement antitumoral ?. médecine/sciences, EDP Sciences, 2020, 36 (12), pp.1216-1217. 10.1051/medsci/2020236 . inserm-03094010

HAL Id: inserm-03094010

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-03094010>

Submitted on 4 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le vaccin contre la fièvre jaune comme nouveau traitement anti-tumoral ?

Tacien Petithomme¹, Marion Grard¹, Jean-François Fonteneau¹, Nicolas Boisgerault¹

¹Université de Nantes, Inserm, CRCINA, F-44000 Nantes, France

La révolution actuelle du traitement des cancers par immunothérapie repose principalement sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4...) « inhibiteurs de points de contrôle immunitaires » (IPCI) qui visent à lever l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques capables de cibler et de détruire spécifiquement les cellules tumorales [1]. D'autres types d'immunothérapies anti-tumorales actuellement en développement ont pour objectifs d'agir simultanément sur plusieurs mécanismes immunitaires afin d'augmenter l'efficacité observée avec ces anticorps monoclonaux et de limiter l'acquisition de résistances quand un seul de ces mécanismes est ciblé. Dans cette optique, de nombreux laboratoires s'intéressent à l'utilisation de micro-organismes dont les propriétés immunogènes naturelles permettent d'activer les cellules immunitaires et de stimuler des réponses dirigées contre les cellules tumorales. C'est notamment le cas de l'immunothérapie oncolytique (**Figure 1**) qui utilise des virus capables de détruire spécifiquement les cellules malignes sans endommager les cellules saines, mais aussi d'activer différents acteurs de l'immunité [2]. L'infection des cellules tumorales par ces virus oncolytiques induit une forme de mort cellulaire immunogène qui attire des effecteurs immunitaires et active les cellules dendritiques – chefs d'orchestre de la réponse immunitaire – par reconnaissance de signaux de dangers cellulaires (interféron de type I, ATP...) et viraux (ARN double brin...) libérés par les cellules tumorales lysées. Les cellules dendritiques activées sont alors capables de présenter des antigènes de tumeur aux lymphocytes T qui reconnaîtront spécifiquement les cellules tumorales [3]. L'induction de cette réponse immunitaire confèrera idéalement une protection contre des lésions métastatiques à distance des tumeurs traitées et contre d'éventuelles récidives. Les propriétés immunoactivatrices des virus oncolytiques peuvent en outre être améliorées par l'insertion dans leur génome de transgènes thérapeutiques destinés à amplifier la réponse immunitaire dans le microenvironnement tumoral au sein duquel le virus se réplique.

Dans un article récent, Aznar *et al.* [4] ont utilisé la souche vaccinale 17D du virus de la fièvre jaune (famille des *flaviviridae*) afin de stimuler cette réponse immunitaire anti-tumorale. Dans un premier temps, ils ont montré que ce virus répliquatif atténué était capable d'infecter et de tuer *in vitro* plusieurs lignées de cellules tumorales humaines sans détruire les cellules saines, démontrant ainsi son potentiel oncolytique. Dans des modèles animaux de mélanome et de cancer colorectal, l'injection intra-tumorale du virus 17D permettait en outre de retarder la croissance tumorale avec un effet thérapeutique d'autant plus important que le virus était injecté à un temps précoce. Les propriétés thérapeutiques de ce virus dépendent de l'activation de la réponse immunitaire puisque des tumeurs à distance de celles injectées avec le virus 17D, et dans lesquelles le virus n'était pas détecté, présentaient aussi un retard de croissance. Les auteurs montrent notamment que la réponse antivirale innée (interférons de type I), les lymphocytes T CD8 et les cellules dendritiques CD1c jouent un rôle central dans cette réponse immunitaire.

Si l'effet thérapeutique du virus utilisé en monothérapie était relativement limité, ce travail apporte de nouvelles preuves quant à l'utilité d'intégrer des virus oncolytiques dans le cadre de protocoles d'immunothérapie puisqu'ils améliorent leur efficacité. Ainsi, les résultats présentés

montrent que la combinaison du virus 17D avec un anticorps agoniste anti-CD137/4-1BB, qui permet une meilleure activation des lymphocytes T, induit un contrôle total des tumeurs traitées. Par ailleurs, la combinaison de 17D avec un anticorps bloquant anti-PD-1 provoque un léger effet thérapeutique sur les tumeurs à distance non injectées avec le virus. Ces réponses sont liées à une augmentation de l'infiltrat immunitaire dans les tumeurs injectées avec le virus 17D, infiltrat notamment caractérisé par une augmentation importante du nombre de lymphocytes T CD8 cytotoxiques et une baisse drastique des lymphocytes T CD4 régulateurs. Dans ce contexte, les lymphocytes T CD8 et CD4 infiltrés présentent un phénotype réactif caractérisé par une augmentation de l'expression de CTLA-4 et une baisse de l'expression de CD137 et PD-1 à leur surface. Dans les ganglions drainants et les tumeurs à distance, les lymphocytes T et Natural Killer montrent en revanche une augmentation de l'expression de CD137 et PD-1, ce qui en fait des cibles potentielles pour des anticorps ciblant ces deux marqueurs. Cette étude confirme des résultats obtenus avec d'autres virus oncolytiques comme l'herpèsvirus T-Vec [5] ou le Newcastle Disease Virus [6], validant une nouvelle fois le rationnel d'utiliser les virus oncolytiques en combinaison avec des IPCI, en particulier pour traiter des tumeurs dites « froides » du point de vue immunologique, c'est-à-dire peu infiltrées par des cellules immunitaires

Les résultats publiés par Aznar *et al.* montrent donc une efficacité relative du virus oncolytique 17D lorsque celui-ci est utilisé seul comme traitement intra-tumoral, avec des retard de croissance tumorale mais pas de régressions complètes ni de survie à long terme des animaux traités. Ils montrent cependant des résultats encourageants sur l'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale lorsque le virus est utilisé en combinaison avec des anticorps immunomodulateurs. Des travaux supplémentaires seront nécessaires afin d'identifier les conditions de traitement optimales (doses utilisées, nombre d'injections...) pour augmenter son efficacité thérapeutique, en particulier pour envisager des injections par voie intraveineuse. Ces études complémentaires permettront aussi de mieux situer le virus 17D par rapport aux virus oncolytiques concurrents actuellement testés aux niveaux préclinique et clinique. Du point de vue immunitaire, certains mécanismes restent aussi à élucider, en particulier ceux liés à l'observation qu'une pré-immunisation avec le virus 17D avant l'inoculation des tumeurs améliore la réponse immunitaire et son efficacité thérapeutique.

Le virus 17D présente en revanche de nombreux avantages par qui pourraient faciliter son transfert vers une utilisation clinique. En effet, son profil de toxicité est déjà bien caractérisé puisque cette souche virale est utilisée comme vaccin depuis de nombreuses années et a été largement injectée chez l'humain par voie sous-cutanée ou intramusculaire dans les régions à risque [7]. Cela rappelle le cas des souches vaccinales du virus de la rougeole dont l'innocuité est parfaitement décrite et qui présentent elles aussi des propriétés oncolytiques naturelles exploitées par plusieurs équipes de recherche au niveau mondial [8] jusqu'au niveau clinique [9]. L'utilisation possible du virus 17D après une pré-immunisation constituerait un élément supplémentaire du point de vue de la sécurité permettant notamment des doses thérapeutiques de virus plus importantes. Concernant la production industrielle, les résultats de l'article montrent en outre que le virus produit sur des embryons de poulet – selon le process utilisé pour la production du vaccin – conserve son efficacité oncolytique et ses propriétés immunostimulatrices, ce qui devrait faciliter son utilisation en virothérapie anti-tumorale.

En conclusion, l'article d'Aznar *et al.* montre que le virus oncolytique 17D est un agent prometteur pour le traitement des cancers. Son efficacité thérapeutique en combinaison avec un anticorps agoniste anti-CD137/4-1BB en fait un candidat intéressant pour les nouvelles stratégies d'immunothérapies qui visent à moduler simultanément différents mécanismes immunitaires afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique. D'autres types de combinaisons, voire la modification du virus

pour qu'il transporte des transgènes thérapeutiques au sein du microenvironnement tumoral, pourraient permettre d'améliorer encore davantage son potentiel thérapeutique dans les années à venir.

Références

1. Fritz JM, Lenardo MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J. Exp. Med.* 2019 ; 216 : 1244–1254.
2. Bommareddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2018 ; 1.
3. Guillaume J-B, Boisgerault N, Roulois D, *et al.* Measles Virus Vaccine–Infected Tumor Cells Induce Tumor Antigen Cross-Presentation by Human Plasmacytoid Dendritic Cells. *Clin. Cancer Res.* 2013 ; 19 : 1147–1158.
4. Aznar MA, Molina C, Teijeira A, *et al.* Repurposing the yellow fever vaccine for intratumoral immunotherapy. *EMBO Mol. Med.* 2020 ; 12 : e10375.
5. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, *et al.* Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell* 2017 ; 170 : 1109-1119.e10.
6. Zamarin D, Holmgard RB, Subudhi SK, *et al.* Localized Oncolytic Virotherapy Overcomes Systemic Tumor Resistance to Immune Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Sci. Transl. Med.* 2014 ; 6 : 226ra32-226ra32.
7. Barrett ADT. Yellow fever live attenuated vaccine: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine* 2017 ; 35 : 5951–5955.
8. Achard C, Boisgerault N, Delaunay T, *et al.* Sensitivity of human pleural mesothelioma to oncolytic measles virus depends on defects of the type I interferon response. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 44892–44904.
9. Galanis E, Atherton PJ, Maurer MJ, *et al.* Oncolytic Measles Virus Expressing the Sodium Iodide Symporter to Treat Drug-Resistant Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2015 ; 75 : 22–30.

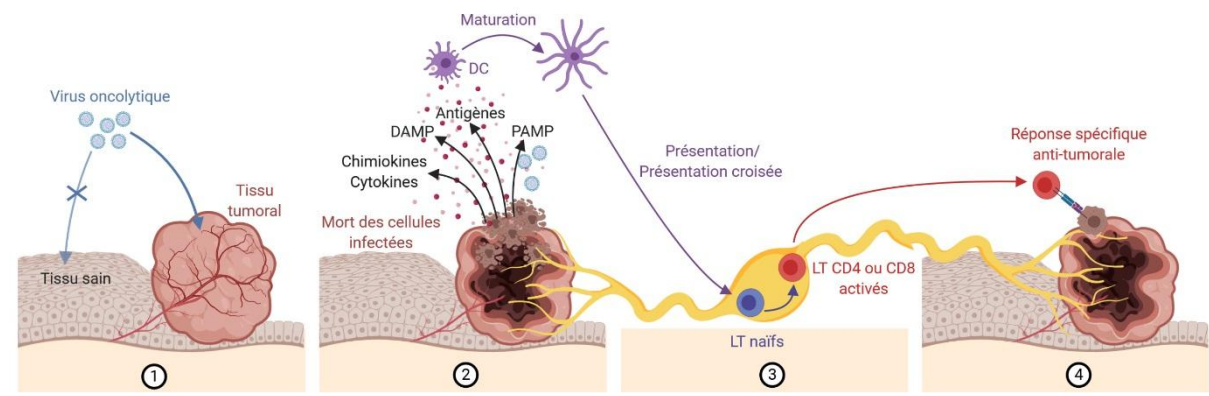


Figure 1 : L'immunothérapie oncolytique

Les virus oncolytiques sont des virus répliquatifs infectant préférentiellement les tissus tumoraux (1). En se répliquant, le virus induit la mort des cellules tumorales infectées et la libération de signaux de dangers (DAMP, PAMP, chimiokines, cytokines...) qui permettent la maturation de cellules dendritiques (DC), ainsi que

d'antigènes viraux et tumoraux (2). Ces DC migrent dans les organes lymphoïdes secondaires où elles promeuvent la différenciation et la prolifération de lymphocytes T (LT) spécifiques d'antigènes tumoraux (3). Ces LT activés migrent en périphérie et exercent une réponse cytotoxique anti-tumorale (4).

DAMP : Damage Associated Molecular Patterns (motifs moléculaires associés aux dommages), PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns (motifs moléculaires associés aux pathogènes), DC : cellule dendritique, LT : lymphocyte T.