

Paris, le 8 avril 2010

## Communiqué de presse

### Une nouvelle technologie pour évaluer la réponse des lymphocytes T CD4 induite par un vaccin anti-cancer

**Une équipe française spécialisée dans l'immunologie des tumeurs a développé un nouvel outil permettant de mesurer de façon directe les lymphocytes T CD4 spécifiques d'un important antigène tumoral, NY-ESO-1, actuellement en cours de développement comme vaccin anti-cancer. Ce nouvel outil pourrait contribuer à accélérer le développement de cette classe émergente et prometteuse de traitements anticancéreux. Leurs travaux paraissent cette semaine dans la revue américaine *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.**

Les lymphocytes T CD4 jouent un rôle majeur dans l'induction et la régulation des réponses immunitaires anti-tumorales. Au cours des dix dernières années, les scientifiques ont montré qu'il existait plusieurs sous-populations de lymphocytes T CD4 ayant des fonctions très distinctes, voire opposées. Par exemple, le sous-type dit « auxiliaire » ( $T_H$ ) stimule d'autres cellules immuno-compétentes comme les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B, producteurs d'anticorps. Les lymphocytes  $T_H$  interviennent dans la mémoire immunologique, c'est-à-dire la capacité du système immunitaire à reconnaître et à élaborer une réponse immunitaire rapide contre une cible qu'il a déjà rencontrée. Le sous-type dit « régulateur » ( $T_{reg}$ ), à l'inverse, freine l'activité du système immunitaire et peut nuire à l'immunité anticancéreuse induite par le vaccin. Les chercheurs visent désormais à développer des stratégies vaccinales améliorant l'activité des « bons » sous-types de lymphocytes T CD4 au détriment des sous-types régulateurs. Pour cela, ils doivent disposer d'outils d'immuno-surveillance capables de mesurer de façon précise les lymphocytes T CD4 induits par la vaccination et faire la distinction entre les différents sous-types.

Dans leurs résultats publiés aujourd'hui, le Dr. Maha Ayyoub et le Pr. Danila Valmori, avec leur équipe « Immunorégulation des réponses anti-tumorales et développement des vaccins anti-cancer » de l'Unité Inserm 892 à Nantes, en collaboration avec le Ludwig Institute for Cancer Research Ltd à Lausanne, décrivent le nouvel outil qu'ils ont développé à cet effet ainsi que son utilisation pour évaluer la réponse des lymphocytes T CD4 spécifiques chez les patients ayant reçu un vaccin anticancéreux thérapeutique.

En général, l'analyse des lymphocytes T spécifiques repose sur la mesure de molécules produites par ces cellules – les cytokines - suite à l'activation par l'antigène. Cette analyse est donc indirecte et ses résultats peuvent varier dépendant de l'activité de chaque sous-type de lymphocyte. Une approche plus directe consiste à fabriquer des complexes solubles et fluorescents, appelés tétramères, formés des molécules du MHC et de l'antigène, le ligand naturel reconnu par les lymphocytes T. Ces tétramères permettent la visualisation directe des lymphocytes T spécifiques de l'antigène quel que soit leur sous-type et sans besoin de les

activer. Cependant, alors que ce type de réactifs a été développé et est largement utilisé pour détecter les lymphocytes T CD8, le développement des réactifs équivalents pour les lymphocytes T CD4 spécifiques des antigènes tumoraux s'est révélé plus difficile à cause des difficultés à fabriquer des complexes stables de molécules de MHC de classe II (le type de MHC reconnu par les lymphocytes T CD4) et les antigènes des tumeurs. L'équipe Inserm a résolu ce problème en modifiant l'antigène tumoral utilisé dans la fabrication des tétramères, par l'ajout d'une queue de poly-histidine (His-tag), permettant la purification des complexes stables. L'équipe a démontré que les nouveaux tétramères se lient de façon stable aux lymphocytes T CD4 spécifiques de l'antigène vaccinal.

« Grâce aux nouveaux tétramères, explique le Pr. Valmori, directeur du Programme de vaccination anti-cancer au Centre de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau, nous sommes maintenant en mesure de visualiser et de quantifier directement les lymphocytes T CD4 induits par le vaccin en un peu plus d'une heure. »

Alors que les lymphocytes T CD4 n'étaient pas détectables avant la vaccination, ils ont pu être clairement détectés après la vaccination à une fréquence moyenne de 1:5000 lymphocytes T CD4 totaux. De plus, les chercheurs de l'Inserm ont découvert que la grande majorité des lymphocytes T CD4 spécifiques étaient des lymphocytes T « auxiliaires », ce qui suggère une protection contre la réapparition de la tumeur. En outre, les cellules n'avaient pas de caractéristiques suppressives ou régulatrices, ce qui montre que le vaccin à l'étude a réussi à stimuler une réponse T CD4 efficace et du type souhaité chez les patients.

Ces nouveaux tétramères seraient donc un outil efficace pour surveiller la spécificité des lymphocytes T CD4 induits par vaccination afin d'accélérer l'évaluation et le perfectionnement des stratégies vaccinales thérapeutiques contre le cancer.

#### **L'antigène tumoral NY-ESO-1 et les vaccins anti-cancer :**

Des études de laboratoire ont confirmé l'expression d'un antigène appelé NY-ESO-1 dans de nombreux types de cancers humains – y compris dans le mélanome et les cancers des poumons, du sein et des ovaires- mais pas dans les tissus sains. Ces études ont également montré que le système immunitaire était capable de reconnaître et de cibler spécifiquement l'antigène. L'expression restreinte de NY-ESO-1 alliée à sa forte immunogénicité en font une cible prometteuse pour des vaccins anti-cancer.

« Pour réussir à développer des vaccins anticancéreux efficaces, il est fondamental de pouvoir évaluer de façon précise la capacité du vaccin à stimuler des réponses immunitaires fortes et spécifiques », expliquent les chercheurs. Des études cliniques récentes ont montré que les vaccins anticancéreux thérapeutiques, utilisant NY-ESO-1, étaient capables d'induire des anticorps et des lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques de l'antigène tumoral. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour déterminer si ces réponses immunitaires protègent les patients cancéreux des récives.

L'étude a reçu le soutien du [CVC \(Cancer Vaccine Collaborative\)](#), un programme commun du [Cancer Research Institute](#) et du [Ludwig Institute for Cancer Research](#), de [Atlantic Philanthropies](#), du [Conseil régional des Pays-de-la-Loire](#), du [Fonds européen de développement régional \(FEDER\)](#), de [l'Institut national du cancer \(INCa\)](#) et de [l'Inserm](#).

## Pour en savoir plus

### Source

**“Monitoring of NY-ESO-1 specific CD4<sup>+</sup> T cells using molecularly defined MHC class II/His-tag-peptide tetramers”.**

Maha Ayyoub<sup>a</sup>, Danijel Dojcinovic<sup>b</sup>, Pascale Pignon<sup>a</sup>, Isabelle Raimbaud<sup>a</sup>, Julien Schmidt<sup>b</sup>, Immanuel Luescher<sup>b</sup>, and Danila Valmori<sup>a</sup>

a Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 892, Centre de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau, 44800 Saint Herblain, France;

b Ludwig Institute for Cancer Research, Lausanne Branch, University of Lausanne, CH-1066 Epalinges, Switzerland; and

c Faculty of Medicine, University of Nantes, 44093 Nantes, France

**PNAS** published ahead of print April 5, 2010

<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1001322107>

### Contact chercheur

Danila Valmori

Mel: Danila.Valmori@univ-nantes.fr

Tel: 02 40 67 97 26