

VIH

Vers un vaccin  
à ADN

**Aujourd'hui, on ne guérit pas du VIH (sauf exceptions). Quant au carcinome hépatocellulaire qui touche le foie, c'est l'un des cancers les plus mortels. Des vaccins à ADN perfectionnés ont été testés sur ces deux maladies. Et les résultats sont très prometteurs.**

**Les vaccins à ARN et à ADN ont été placés sur le devant de la scène lors de la pandémie de Covid-19.** Si le commun des mortels a découvert ces outils à cette occasion, les scientifiques, eux, y travaillent depuis une trentaine d'années. Dans le laboratoire Immunologie et nouveaux concepts en immunothérapie à Nantes, **Bruno Pitard** et son équipe viennent d'obtenir des résultats très prometteurs sur des vaccins à ADN qui ciblent le VIH et le carcinome hépatocellulaire, cinquième cancer le plus important au monde.

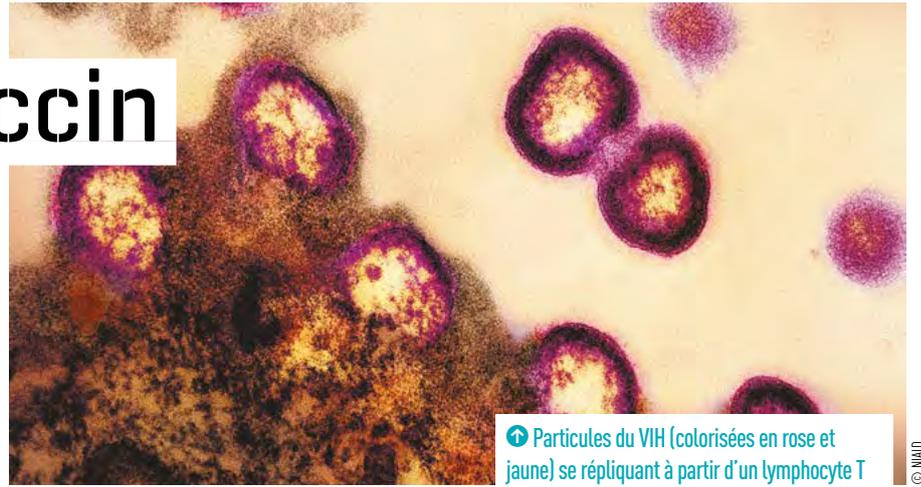
« *Les vaccins à acides nucléiques consistent à faire fabriquer un antigène par le corps que l'on veut protéger* », rappelle le chercheur. La synthèse de cet antigène entraînera la fabrication d'anticorps correspondants, dans le cadre de la réaction immunitaire adaptative. « *Mais, pour que le vaccin soit un succès, il faut aussi, lors de l'injection de l'ADN ou de l'ARN, stimuler la réaction immunitaire innée* », poursuit Bruno Pitard. C'est-à-dire la mise en action de signaux d'alerte qui vont stimuler la réponse immunitaire adaptative, à savoir la synthèse des anticorps. C'est précisément ce que son équipe et lui sont parvenus à faire.

Pour réussir cela, encore fallait-il introduire l'ADN au bon endroit. « *De nombreux vaccins à ADN étaient conçus comme ceux à ARN*, explique Bruno Pitard : *l'entrée dans la cellule se faisait par endocytose, c'est-à-dire le repli sur elle-même de la*

*membrane cellulaire, et c'est dans l'endosome (la bulle ainsi créée) que se trouvent les protéines qui reconnaissent l'intrusion d'ARN et déclenchent la réaction immunitaire. Mais nous avons découvert que celles qui détectent un ADN étranger se trouvent dans le cytoplasme, soit à l'intérieur de la cellule.* » D'où l'inefficacité des vaccins à ADN jusqu'à présent.

Il a donc fallu concevoir un moyen de transport – un vecteur – constitué de molécules portant des charges positives, et de taille assez petite pour se faufiler à travers la membrane et ainsi entrer dans la cellule sans déclencher d'endocytose. C'est le cas du vecteur 704, un polymère qui ressemble à une étoile, au milieu duquel quatre branches servent de support au brin d'ADN à transporter. L'équipe nantaise a testé son vecteur dans le cadre de deux maladies : une infection au VIH chez la souris et un carcinome hépatocellulaire chez le macaque.

Chez les souris, l'introduction de ce vecteur et de la séquence d'ADN adéquat a déclenché une réaction immunitaire et produit des anticorps qui empêchent l'interaction entre le VIH et la protéine CD4 des cellules immunitaires lymphocytes, avec la même efficacité que chez des humains qui synthétisent des anticorps neutralisant à spectre large et qui parviennent à guérir seuls de la maladie. La prochaine étape consistera à vérifier l'innocuité du vaccin contre le VIH chez les primates, ce qui ne devrait pas poser de problème étant donnés les résultats plus avancés sur le carcinome. Le vecteur s'est en effet révélé tout aussi efficace chez les macaques ayant le même



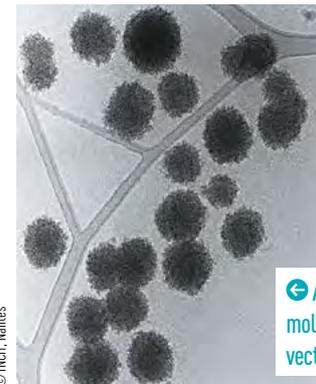
↑ Particules du VIH (colorisées en rose et jaune) se répliquant à partir d'un lymphocyte T infecté (marron)

© INRAE

profil immunologique que des patients atteints de ce cancer. Tout l'enjeu était ici de faire reconnaître l'AFP, une protéine synthétisée par les tumeurs, comme un élément étranger, afin que le corps développe des anticorps. « *Grâce au vecteur 704, nous parvenons à déclencher une réponse immunitaire innée très forte. Ainsi, l'AFP est synthétisée (grâce à l'ADN apporté par le vaccin) dans un contexte inflammatoire, ce qui suffit à induire la production d'anticorps et de lymphocytes spécifiques de l'AFP.* » Forts de ces résultats, les chercheurs pourraient tenter une injection chez l'humain dès l'an prochain. Mais surtout, cette solution, très adaptable et facile à produire, pourra être utilisée dans le cadre de n'importe quelle maladie infectieuse ou autre pathologie en mobilisant le système immunitaire. **Bruno Scala**

**Bruno Pitard** : unité 1302 Inserm/EMR 6001 CNRS/Nantes Université/Université d'Angers

🔗 T. Colombani et al. *Mol Ther Nucleic Acids.*, 4 mai 2023 ; doi : 10.1016/j.omtn.2023.04.029



← Assemblage de molécules dans le vecteur 704

© INCI, Nantes