

L'ADN "nu" : nouvelle piste vaccinale ?

Hélène Pollard
ANRS

Un nouveau type de préparation vaccinale, encore à un stade très expérimental puisque testé uniquement sur des modèles animaux, a été présenté à plusieurs reprises à Vancouver. Il s'agit d'utiliser non plus les protéines caractéristiques du VIH, mais un fragment du matériel génétique (ADN ou ARN) du virus lui-même, codant pour l'une ou l'autre des protéines qui le constituent.

En effet, on a constaté qu'un fragment d'ADN introduit dans le noyau d'une cellule est capable dans certaines conditions de s'exprimer, et que la protéine qui en résulte est fonctionnelle. On devrait donc pouvoir "vacciner" les populations en utilisant un fragment d'ADN qui contiendrait le gène d'une protéine spécifique du VIH, associé à une séquence promotrice capable de déclencher l'expression de ce fragment d'ADN.

C'est ainsi que, trois mois après l'injection intramusculaire à des singes macaques d'une préparation vaccinale contenant une partie du gène codant pour la protéine d'enveloppe du VIH, on a pu observer la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre cette protéine. Ces résultats, obtenus d'abord à partir de souches de virus maintenues en culture en laboratoire, ont pu être reproduits en utilisant l'ADN de souches sauvages circulant normalement à travers les

populations (1).

De récentes études ont mis en évidence l'importance des cellules T cytotoxiques (CTL) dans la prévention de l'infection et dans la prolongation d'un état clinique satisfaisant chez les personnes infectées par le VIH. Or, l'administration à des souris d'un fragment d'ADN codant pour la protéine NEF du VIH 1 (protéine dont le rôle exact n'est pas encore élucidé, mais qui semble jouer un rôle important dans le développement de la maladie) conduit à la formation de CTL spécifiques de la protéine NEF du VIH, qui sont donc capables de détruire sélectivement les cellules infectées (2).

D'autre part, si on associe dans une préparation vaccinale une fraction d'ADN codant pour une partie de la protéine d'enveloppe (la boucle V3) avec des fragments (peptides) synthétiques de cette même boucle V3, on est capable d'induire une double réponse : humorale par production d'anticorps neutralisants, et cellulaire par augmentation du nombre des CTL. Ces résultats sont reproduits chez différentes espèces animales : souris, lapin et singe macaque (3). L'obtention de cette double réponse paraît indispensable pour l'obtention d'un vaccin efficace chez l'homme. Elle est d'ailleurs activement recherchée dans les essais vaccinaux réalisés sur les volontaires sains (voir l'article de D. Salmon-Céron).

Un problème qui se pose pour tout essai vaccinal est de connaître l'ampleur de la réponse immune de l'organisme. Qu'en est-il après une vaccination réalisée à l'aide d'ADN viral ? Ceci a été recherché dans un modèle de primate non humain, le singe rhésus. Après administration de fragments d'ADN codant pour la protéine d'enveloppe du VIH 1, Lekutis et al. ont recherché le profil de sécrétion des cytokines induit par ce type de vaccination. Ils ont démontré qu'il était compatible avec une réponse CTL accrue (4).

Des promesses à valider

Une bonne préparation vaccinale doit enfin être particulièrement immunogénique. On peut augmenter son immunogénicité par différents procédés, par exemple en utilisant certains adjuvants au cours de son inoculation dans

l'organisme à vacciner. Ce procédé est couramment utilisé au cours des mises au point des vaccinations classiques.

Shin et al. (5) ont montré qu'il en était de même dans le cas d'un essai de vaccination à base d'ADN nu après avoir inoculé par voie intramusculaire à des souris un fragment d'ADN codant pour la protéine REV du VIH 1 (protéine impliquée dans le cycle de réplication), seul ou associé à différents composés comme les liposomes ou des agents myotoxiques. De même, on est capable d'augmenter la réponse immunitaire des souris si on leur administre conjointement des fragments d'ADN codant pour la protéine d'enveloppe du VIH et des fragments d'ADN codant pour une protéine dont le rôle est d'activer le système immunitaire (l'interleukine-12), et qui constitue ici un adjuvant vaccinal de choix (6).

Cette méthode de vaccination à l'aide d'ADN nu paraît donc prometteuse. On peut stimuler le système immunitaire sans introduire dans l'organisme le génome du VIH. Elle offre plusieurs avantages : les antigènes spécifiques du VIH sont produits dans l'organisme sous forme de protéines "natives", ce qui favorise leur efficacité vis-à-vis du système immunitaire en générant des anticorps capables de reconnaître les protéines virales sous leur forme réelle. De plus, en injectant plusieurs fragments d'ADN codant pour des protéines différentes, on doit augmenter l'efficacité de la vaccination et réduire le nombre de rappels. Enfin, la facilité de production de l'ADN et sa stabilité thermique, qui permet de supprimer la chaîne du froid indispensable à la bonne conservation des vaccins classiques, font du vaccin à l'ADN nu une méthode d'immunisation aisément utilisable dans les pays en voie de développement.

Par contre, avant d'appliquer cette méthode à l'homme, un nombre important de vérifications s'imposent. Il faudra s'assurer que les fragments d'ADN viral introduits dans l'organisme ne s'intègrent pas dans le génome des cellules de l'hôte. Il faudra vérifier que l'expression de l'antigène viral est suffisamment longue pour que s'établisse une protection durable. On devra aussi évaluer les risques d'apparition d'une tolérance de l'organisme envers cet antigène étranger, ce qui aurait pour conséquence une perte de réaction immunitaire de l'organisme lors d'un contact renouvelé avec le VIH. Mais, inversement, il faudra également veiller à ce qu'une hyperstimulation du système immunitaire induite par les

protéines vaccinales produites en quantité ne se développe pas.

Références :

1. J. Fukushima et al., "Efficacy of a DNA vaccination to induce neutralizing antibody and cytotoxic cells against HIV-1", MoA 150.
2. A. Yusuke et al., "Induction of HIV-1 NEF specific CTLs by NEF expressing DNA vaccine", MoA 522.
3. K. Kamajima et al., "The combination of DNA and peptide vaccines induced strong immunities against HIV-1 in both humoral and CMI", MoA 151.
4. C. Le Kutis et al., "Characterization of the HIV-1 env. specific CD4+ helper T lymphocyte response of DNA-vaccinated rhesus monkeys", WeA 281.
5. S. Shin et al., "Enhancement of HIV vaccine immunogenicity by modification of delivery systems and effect of adjuvants", WeB 3373.
6. T. Tsuji et al., "TCA3 and interleukin-12 as adjuvants on candidate HIV-1 DNA vaccine", TuA 2100.