

Entretien:

Robert Gallo :

les nouvelles approches des traitements du VIH

2e partie

Robert Gallo est directeur de l'Institut de virologie humaine au sein de l'Université du Maryland à Baltimore (Etats-Unis). L'institut se consacre principalement à la recherche sur le sida et a commencé de fonctionner avec des fonds donnés par l'état du Maryland et Baltimore. Nous avons publié la première partie de cet entretien entre R. Gallo et *Aids Treatment News* dans le n° 54 d'*Info Traitements*. Nous vous proposons ici la seconde partie.



Centre de Baltimore, Maryland

HCG, HAF, et maladie de Kaposi

A.T.N : Qu'apprenez-vous sur le HCG* et la maladie de Kaposi ?

Dr R. Gallo : Nous essayons d'identifier une protéine, pas exactement la HCG, qui a été trouvée dans l'urine des femmes dès les premières semaines de la grossesse. On trouve cette substance inconnue dans certaines préparations commerciales de HCG, en tant que contaminant. Si on utilise l'HCG pour traiter la maladie de Kaposi, c'est comme chercher une aiguille dans une meule de foin, en utilisant la meule tout entière pour vous donner l'aiguille. Cela complique les résultats cliniques qui sont

pratiquement ininterprétables s'ils sont négatifs.

Quelle dose utiliser et comment l'administrer ? Il est difficile de répondre quand on utilise des mélanges aussi variés, dont la plupart ne contiennent pas la substance recherchée.

Bien entendu, le but est de purifier cette substance inconnue. De nouveau, on se trouve face à un sérieux problème pratique. Qui va financer le coût des collectes d'urines, leurs concentrations, la purification de la protéine ? Nous en parlons au NIAID (Institut National d'Allergie et des Maladies Infectieuses). Ils ont été de

bons partenaires autant pour l'écoute et les conseils que pour les essais. Mais en fin de compte, ces thèmes sont les plus difficiles à financer.

Nous avons appelé cette protéine HAF-HCG, c'est-à-dire facteur associé à l'HCG. Ce nom est temporaire. Une fois identifiée, la protéine prendra son véritable nom. Il est possible qu'elle soit déjà connue, mais jamais utilisée auparavant dans ce contexte.

En collaboration avec Steve Berken de l'université de Columbia, nous avons commencé à purifier la molécule et nous nous sommes aperçus qu'elle avait de multiples activités. Il est possible qu'il y ait

●●●

plusieurs molécules pour chacune de ces activités, puisque la substance n'est pas pure. Mais je ne le pense pas. Énumérons ces activités.

-Tuer les cellules tumorales de Kaposi en provoquant leur mort programmée,

-promouvoir la croissance des cellules normales de la moelle osseuse plutôt que de tuer ces cellules par un effet toxique comme le font la plupart des chimiothérapies,

-produire un effet antiviral dont le mécanisme n'a pas encore été étudié.

●●●Quel est la situation aujourd'hui? Les gens utilisent l'HCG qui a été testée, afin de démontrer que l'HAF est présente. Et nous savons qu'il y a un bénéfice pour certaines personnes atteintes de la maladie de Kaposi.

Quand on aura purifié l'HAF nous aurons la bonne molécule. Cela pourrait être bien plus efficace, à moins que nous perdions de l'activité au cours de la purification en modifiant la molécule. Mais une fois stabilisée, cette substance devrait être des milliers de fois plus actives que les préparations d'HCG qui sont commercialisées et disponibles actuellement.

A.T.N : Quand pensez-vous pouvoir identifier la molécule active?

Dr R. Gallo : Nous espérons qu'en 1998-1999 nous aurons atteint notre but. Nous travaillons en étroite

collaboration avec le département principal d'ingénierie des protéines à l'université de Columbia, dont le responsable est le Dr

**VHH-6
(virus de l'herpès humain n°6)**

Birken, un des meilleurs spécialistes au monde. On espère qu'en un an, la substance sera purifiée et que nous obtiendrons l'IDN (permission de la FDA pour tester un nouveau médicament chez les humains), après avoir effectué des tests de toxicologie et d'autres examens précliniques.

A.T.N : Nous avons entendu dire que la FDA pourrait faciliter le développement du médicament.

Dr R. Gallo : Ça serait génial pour nous. Nous allons également recommencer certaines études sur le mécanisme d'action de l'hydroxyurée. Le Dr Redfield veut l'appliquer en thérapeutique. Nous voulons savoir pourquoi elle a une synergie avec la ddl et pas avec l'AZT. Nous supposons qu'elle était synergique avec

les deux mais ce n'est pas le cas avec l'AZT.

Protéger les cellules non infectées

Dr R. Gallo : Nous sommes en train d'étudier également un virus que nous avons découvert il y a dix ans, le virus herpès n°6. Quel est son rôle, s'il en a un, au stade tardif de l'infection à VIH? La plupart des gens sont infectés par ce virus herpès. En laboratoire, il est très efficace dans la dégradation des cellules T quand il se réplique activement. Chez la plupart des gens, il ne se réplique pas. Par contre chez les personnes contaminées par le VIH, il se réplique.

Comment pouvons nous démontrer qu'il a un effet négatif? Le seul moyen que je connais est de trouver un inhibiteur spécifique de ce virus. Il faut pour cela collaborer avec un laboratoire pharmaceutique. Nous n'y sommes pas encore parvenus, pourtant nous avons essayé. Les gens ne s'y intéressaient pas dans le contexte du sida, ni dans

Organisation de l'institut de R. Gallo



«Il est divisé en cinq sections : la science fondamentale, dirigée par moi-même; la virologie clinique, dirigée par Robert Redfield et formant une unique division à l'université médicale du Maryland; l'épidémiologie et diagnostique, dirigée par William Blattne de l'institut national du cancer; la recherche sur le vaccin, essentiellement des vaccins préventifs contre le VIH, dirigée par l'immunologiste cellulaire George Lewis; et l'expérimentation animale dirigée par Joseph Bryant, également de l'institut national de la santé.

Ces cinq divisions sont en relation et collaborent entre-elles. Le Dr Redfield possède un hôpital de jour non seulement dans l'hôpital, mais également dans cet immeuble, ce qui je crois est unique pour un centre de recherche. » R. Gallo.

celui de la rubéole infantile, dont ce virus est la cause. Maintenant que les chercheurs du NIH prétendent que le HHV-6 joue un rôle dans la sclérose en plaques, peut être qu'ils y porteront plus d'intérêt.

Dr R. Gallo : Dans un autre secteur, nous collaborons avec Daniel Zagury de l'université de Paris. L'objectif est d'essayer de « réveiller » les cellules T non infectées chez les personnes touchées par le VIH. Comme vous le savez, la plus grosse partie des cellules T n'est pas infectée; mais leur capacité à se multiplier est inhibée. Or, cette multiplication est nécessaire à une bonne réponse immunitaire.

Nous pensons comprendre en partie le mécanisme responsable. Une protéine du VIH serait impliquée ainsi, peut être, que certaines cytokines (hormones immunitaires) surproduites par les personnes infectées par le VIH, en particulier l'interféron alpha.

Nous pouvons baisser les niveaux de ces molécules. En laboratoire, cela permet de restaurer la capacité des cellules T à se multiplier correctement. Le Dr Zagury a déjà développé cette approche sur le plan thérapeutique. Depuis quatre ans il arrive à réduire les niveaux d'interféron alpha par un

●●●programme de vaccination thérapeutique. En fait, il vaccine contre cette cytokine normale mais

surproduite, avec un interféron dénaturé qui suscite une réponse immunitaire anti-interféron. Il commence également des essais thérapeutiques pour diminuer le niveau de certaines protéines sécrétées par le VIH, telle la protéine Tat. Ces protéines agissent comme des toxines vis-à-vis des cellules y compris à distance.

Nous essayons de nous faire financer, environ un demi-million de dollars, afin de monter, ici, à Baltimore un essai thérapeutique aussi

« Le nouvel institut de virologie humaine nous permettra d'amener la recherche directement vers la thérapeutique. C'est la première fois dans ma carrière que je me retrouve dans cette position. » R. Gallo

vite que possible.

A.T.N : A propos de cette technologie : comment vaccinez-vous pour abaisser le niveau de quelque chose qui est déjà dans le corps ?

Dr R. Gallo : On en fait une forme dénaturée, qui est immunogénique lorsqu'on la teste. Il faut qu'on la teste chez l'homme. Dans ce cas, ça marcherait. Si on modifie quelque chose, si l'on place la même molécule dans une configuration différente, on peut générer des anticorps contre elle. Le corps la voit comme une étrangère. Donc on cherche une manière de

la produire, ce qui créerait une réponse immunitaire contre la molécule d'origine. Cette approche n'est ni très orthodoxe ni vraiment originale ; thérapeutiquement, ça pourrait être original.

Nous discutons de financements ce mois-ci avec une compagnie. Nous argumentons sur le fait qu'en rendant aux cellules T non infectées leur capacité normale de multiplication, on améliorerait grandement l'approche immunologique (de cette compagnie) qui consiste à stimuler le système immunitaire avec des fragments de VIH. Je pense que c'est possible avec l'approche que nous avons engagée avec notre collaborateur, Daniel Zagury, à Paris. Il s'agit de réduire l'interféron alpha et la protéine Tat du VIH par vaccination contre ces molécules. Un autre type de vaccin thérapeutique risquerait d'être inefficace. Nous essayons de réfléchir à la façon dont le NIH pourrait aider à financer un programme combinant ces deux approches. Nous allons former notre propre compagnie de biotechnologie; notre contrat avec l'état du Maryland l'exige. Les débuts ont été difficiles à cause de l'extrême prudence de l'Université. Ses comités doivent évaluer chaque étape.

Aids Treatment News : Pouvez-vous nous parler du but et de la mission de l'institut ?

●●●

Dr R. Gallo : Le but de l'institut est d'expérimenter des médicaments, afin de transposer la découverte en

L'argent, nerf de la guerre

laboratoire à l'application chez l'homme. Ce n'est pas que de la science fondamentale.

À part l'étude des vaccins préventifs anti-VIH, notre principale mission est d'étudier la biologie du VIH et les mécanismes des interactions conduisant aux processus de la maladie, ce que l'on nomme communément pathogénèse. Nous nous consacrons à des utilisations thérapeutiques potentielles de ces études. Nous faisons également de la recherche sur le cancer, la sclérose en plaques, et d'autres maladies, mais 80 % de notre travail est consacré au sida.

Nos collaborateurs étudient la biologie moléculaire du VIH et également des virus herpès relevant des maladies liées aux VIH. D'autres étudient la réponse immunitaire à l'infection. Maintenant, un groupe d'environ cinq personnes travaille sur les chimiokines** et leurs récepteurs.

Un autre groupe, travaillant sur la pathogénèse de la maladie de Kaposi, a fusionné avec nous sur les applications thérapeutiques et nous a associés au centre anticancéreux de l'université du Maryland. Ce groupe s'efforce de purifier une protéine provenant de l'urine de femmes enceintes, ce que l'on appelle maintenant HAF. Nous avons également un groupe d'endocrinologues moléculaires qui étudient le rôle des hormones dans plusieurs maladies, dirigé par le Dr Bruce Weintraub, qui

était responsable auparavant d'une division similaire d'un laboratoire à l'institut national américain de la santé (NIH). Nous avons fait venir un bon nombre de chercheurs de ces centres.

Le programme vaccin est assez important, la division thérapeutique est très étendue et s'est installée à proximité. Une division de diagnostics essaiera d'affiner certaines quantifications virales et d'autres diagnostics.

Nous avons d'excellentes installations, 10 000 m² de surface pour le laboratoire dans un immeuble de 20 000 m² au cœur de Baltimore. Nous sommes à l'intérieur du centre médical de l'université du Maryland, si bien que l'hôpital universitaire se situe dans l'immeuble à côté. L'institut de virologie humaine fonctionne depuis environ un an.

ABONNEMENT/ADHÉSION



À renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre de **ACTIONS TRAITEMENTS**
190, Bd de Charonne 75020 PARIS - Tél. : 01 43 67 66 00 - Fax : 01 43 67 3

Abonnement annuel à Info Traitements : 200F pour 11 numéros

Abonnement annuel à Info Traitements : 110F pour 11 numéros, pour les demandeurs d'emploi, les RMIstes et les étudiants.

Abonnement annuel à Info Traitements : 240F pour 11 numéros, pour les abonnés résidant à l'étranger.
La loi sur les publications de presse nous fait obligation de distinguer l'abonnement de l'adhésion.

Cotisation annuelle d'adhésion : 150F.

NOM Prénom :

Adresse :

Ville :

Code Postal :