**Les effets positifs de la souche vaccinale de la rougeole sur la réponse immunitaire.**

Alors que beaucoup de traitements contre le cancer (chimiothérapie, radiothérapie) ont tendance à être néfastes pour le système immunitaire du patient, ce qui limite la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses, l’utilisation de virus oncolytiques comme le virus de la rougeole (measles virus, MV) stimule la réponse immunitaire anti-tumorale. Nous l’avons démontré dans plusieurs publications antérieures à 2015 et identifié plusieurs mécanismes de stimulation de la réponse immunitaire par le MV 1–4.

Depuis 2015, nous avons identifié deux nouveaux mécanismes qui permettent au MV de stimuler la réponse immunitaire anti-tumorale. Le premier mécanisme est que le MV et les cellules tumorales infectées activent l’activité cytotoxique des cellules « sentinelles » (cellules dendritiques) qui deviennent alors capables de tuer des cellules tumorales5. En effet, ces cellules dendritiques se mettent à sécréter une protéine appelée TRAIL. Les cellules tumorales expriment souvent le récepteur de TRAIL. Lorsque TRAIL va entrer en contact avec le récepteur présent sur les cellules tumorales, cela va induire leur mort.

Le deuxième mécanisme que nous venons d’identifier est que le MV améliore la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire 6,7. En effet les principales cellules du système immunitaire capables de tuer les cellules tumorales sont les lymphocytes T. Les lymphocytes T reconnaissent des molécules portées seulement par les cellules tumorales qu’on appelle « antigènes de tumeurs ». Nous venons de montrer que le MV augmente la quantité d’antigènes de tumeurs portées par les cellules tumorales et les rend donc bien plus visibles par les lymphocytes T qui vont alors les tuer plus efficacement. Nous avons montré ce phénomène avec le MV, mais aussi avec 5 autres types de virus oncolytiques dans une collaboration internationale (Dr John Bell, Ottawa Hospital Research Institute, Canada; Dr E Antionio Chiocca, Harvard University, USA; Dr Yahoe Wang, Queen Mary University of London, Royaume-Uni; Dr Dace Pjanova, Latvian Biomedical Research and Study Centre, Lituanie; Dr Philippe Erbs, Transgene SA, France).

La compréhension de ces mécanismes de stimulation de la réponse immunitaire anti-tumorale par les virus thérapeutiques est très importante car cela permet d’offrir de nombreuses pistes pour améliorer leur efficacité. Par exemple, nous avons créé un MV qui permet de vacciner contre un antigène tumoral 8. Nous étudions aussi un MV qui fait produire aux cellules tumorales infectées des protéines qui renforcent la réponse immunitaire anti-tumorale que nous sommes en train de breveter.

1. Gauvrit A, Brandler S, Sapede-Peroz C, Boisgerault N, Tangy F, Gregoire M. Measles virus induces oncolysis of mesothelioma cells and allows dendritic cells to cross-prime tumor-specific CD8 response. *Cancer Res*. 2008;68(12):4882-4892.

2. Guillerme JB, 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(5):1147-1158. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2733

3. Guillerme JB, Gregoire M, Tangy F, Fonteneau JF. Antitumor Virotherapy by Attenuated Measles Virus (MV). *Biology (Basel)*. 2013;2(2):587-602. doi:10.3390/biology2020587

4. Fonteneau JF, Guillerme JB, Tangy F, Grégoire M. Attenuated measles virus used as an oncolytic virus activates myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *OncoImmunology*. 2013;2(5):e24212. doi:10.4161/onci.24212

5. Achard C, Guillerme JB, Bruni D, et al. Oncolytic measles virus induces tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated cytotoxicity by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Oncoimmunology*. 2017;6(1):e1261240. doi:10.1080/2162402x.2016.1261240

6. Fonteneau JF, Brilot F, Münz C, Gannagé M. The Tumor Antigen NY-ESO-1 Mediates Direct Recognition of Melanoma Cells by CD4+ T Cells after Intercellular Antigen Transfer. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2016;196(1):64—71. doi:10.4049/jimmunol.1402664

7. Delaunay T, Violland M, Boisgerault N, et al. Oncolytic viruses sensitize human tumor cells for NY-ESO-1 tumor antigen recognition by CD4+ effector T cells. *Oncoimmunology*. 2018;7(3):e1407897. doi:10.1080/2162402x.2017.1407897

8. Grard M, Idjellidaine M, Arbabian A, et al. Oncolytic attenuated measles virus encoding NY-ESO-1 induces HLA I and II presentation of this tumor antigen by melanoma and dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(10):3309-3322. doi:10.1007/s00262-023-03486-4