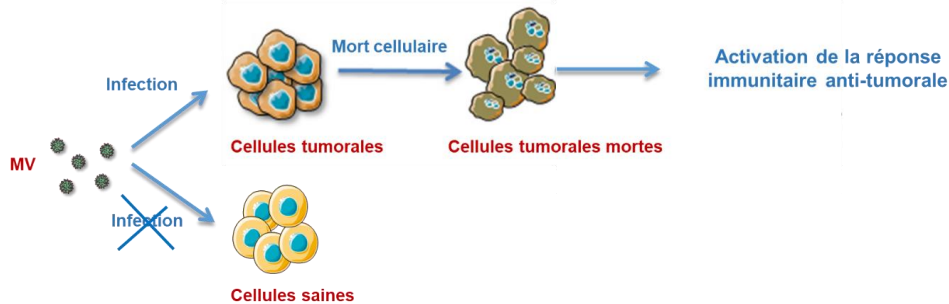


Effets positifs de la souche vaccinale du virus de la rougeole (MV) sur la réponse immunitaire anti-tumorale

Alors que beaucoup de traitements contre le cancer (chimiothérapie, radiothérapie) ont tendance à être néfaste pour le système immunitaire du patient ce qui limite la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses (la réponse immunitaire anti-tumorale), l'utilisation de virus thérapeutiques comme le 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 (3-5).

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 deux types de cellules du système immunitaire, les cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes qui deviennent alors capables de tuer des cellules tumorales (6). En effet, ces deux types de cellules se mettent à produire et sécréter une protéine

appelée TRAIL. Les cellules tumorales expriment souvent le récepteur de TRAIL. Lorsque TRAIL va rentrer en contact avec le récepteur sur les cellules tumorales, cela va activer la mort des cellules tumorales.

Le deuxième mécanisme que nous venons d'identifier est que le MV améliore la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire (7-8). En effet le type principale de cellules du système immunitaire capables de tuer les cellules tumorales se 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 thérapeutiques dans une collaboration internationale (Dr John Bell, Ottawa Hospital Research Institute, Canada; Dr E Antonio 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.

3. 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 Research*. 2008 Jun 15;68(12):4882-92.
4. Guillerme JB, Boisgerault N, Roulois D, Tangy F, Fonteneau JF and Gregoire M. 2013. Measles Virus Vaccine-infected tumor cells induce plasmacytoid dendritic cell maturation and tumor antigen cross-presentation. *Clin Cancer Res*. 19(5):1147-58.
5. Fonteneau JF, Guillerme JB, Tangy F, Grégoire M. 2013. Attenuated measles virus used as an oncolytic virus activates myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Oncoimmunology*. May 1;2(5):e24212.
6. Achard C, Guillerme JB, Bruni D, Boisgerault N, Combredet C, Tangy F, Jouvenet N, Grégoire M, Fonteneau JF. 2016. Oncolytic measles virus induces Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated cytotoxicity by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Oncoimmunology*, 6, e1261240.
7. Fonteneau JF, Brilot F, Münz Cand Gannagé M. 2016. The tumor antigen NY-ESO-1 mediates direct recognition of melanoma cells by CD4+ T cells after intercellular antigen transfer. *Journal of Immunology*, 196:64-71.
8. Delaunay T, Violland M, Boisgerault N, Dréno B, Labarrière N, Bell JC, Chiocca EA, Wang Y, Pjanova D, Vaivode K, Erbs P, Tangy F, Gregoire M, Fonteneau JF. Oncolytic viruses sensitize tumor cells for NYESO-1 tumor antigen recognition by CD4+ effector T cells. *Manuscrit en révision à Oncoimmunology*.