

> La mise en évidence de séquences immunostimulantes au sein des brins d'ADN en dehors de toute traduction est une découverte récente de la biologie de l'ADN. La présence de motifs CpG, reconnus par un récepteur spécifique (*Toll-like receptor 9*), induit l'activation des macrophages, des cellules *natural killer* (NK) et des lymphocytes B, et oriente la réponse lymphocytaire T vers le profil Th1. Les propriétés immunostimulantes des motifs CpG ont été utilisées avec succès dans de nombreux modèles animaux de vaccins, d'allergies ou de maladies infectieuses, et plusieurs essais cliniques sont en cours. Dans le cas des cancers, lorsqu'un antigène tumoral est connu, les motifs CpG peuvent être utilisés comme adjuvants dans un cadre vaccinal, ou combinés avec des anticorps monoclonaux. Dans les autres cas, des oligonucléotides de synthèse portant des motifs CpG (CpG-ODN) peuvent être utilisés de façon locale pour stimuler l'immunité innée et favoriser l'émergence d'une réponse immune spécifique. Cet article fait le point sur les progrès récents dans l'utilisation des CpG-ODN en cancérologie. <

Immunothérapie des cancers par oligonucléotides immunostimulants

Antoine F. Carpentier



Fédération de Neurologie
Mazarin et Inserm U.495, Hôpital
de la Salpêtrière, 47, boulevard
de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex
13, France.

antoine.carpentier@psl.ap-hop-paris.fr

peutiques des CpG-ODN en cancérologie, qui font l'objet de cet article, ont été mises en évidence plus tardivement, à la fin des années 1990.

Un acteur important: le TLR9

La stimulation du système immunitaire requiert la pénétration intracellulaire des CpG-ODN ou de l'ADN bactérien. Cette pénétration ne semble pas dépendre d'un récepteur spécifique, mais se fait par endocytose. Les fragments d'ADN ou les ODN sont ensuite dégradés dans le milieu acide des endosomes, un processus inhibé par la chloroquine ou la bafilomycine A [4]. Les motifs CpG sont reconnus de façon spécifique par un membre de la famille des *Toll-like receptors*, le TLR9, exprimé au sein des endosomes. L'activité biologique des CpG-ODN est ainsi supprimée chez les souris dont le gène codant pour le TLR9 a été invalidé, et peut être induite dans des cellules TLR9-négatives après leur transfection par *TLR9* [5, 6]. L'activation intracellulaire après liaison au TLR9 entraîne l'activation des voies des MAP-kinases (*mitogen activated protein kinases*) et du NFκB (*nuclear factor κB*) [7].

Chez l'homme, l'expression de TLR9 est restreinte aux lymphocytes B et aux cellules dendritiques plasmocytoides (pDC), alors que son expression chez la souris concerne aussi la lignée myéloïde (macrophages,

Les propriétés immunostimulantes de l'ADN ont été découvertes en 1984, lorsqu'il a été observé que l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* activait *in vitro* et *in vivo* les cellules NK (*natural killer*) [1]. Plusieurs études ont ensuite montré que ces propriétés immunostimulantes étaient liées à l'existence de motifs 5'-CG non méthylés, sous-représentés dans l'ADN des vertébrés [2, 3]. Fait remarquable, les oligonucléotides synthétiques (ODN) contenant de tels motifs (CpG-ODN) gardent des propriétés immunostimulantes marquées, en particulier les ODN phosphorothioates, résistants aux nucléases. De tels oligonucléotides ont ainsi été utilisés avec succès dans divers modèles animaux d'infections, de vaccins ou d'allergie, et sont actuellement en cours d'investigations chez l'homme. Les perspectives théra-

monocytes, cellules dendritiques myéloïdes) [8]. Une expression de TLR9 dans le système nerveux central a également été mise en évidence chez le rat, dans les cellules microgliales [9].

Chez l'homme, comme chez la souris, l'ensemble des lymphocytes B est activé par les CpG-ODN, aboutissant à la sécrétion de cytokines comme l'interleukine-6 (IL-6) ou l'IL-10, à la prolifération cellulaire, à l'inhibition de l'apoptose induite par divers agents et à la sécrétion d'immunoglobulines [2, 10, 11] (Figure 1).

L'activation des pDC humaines, quant à elle, entraîne leur maturation, la sécrétion de nombreuses cytokines comme le TNF α (*tumor necrosis factor α*), les interférons α ou γ (IFN α ou γ), l'IL-6 ou l'IL-12, et l'expression de molécules de costimulation (CD40, CD80, CD86) et de CCR7, un récepteur contrôlant la migration vers les zones T ganglionnaires [7, 12]. Alors que les pDC sont directement activées par les CpG-ODN, l'activation des cellules dendritiques myéloïdes humaines se fait indirectement, par le biais de cytokines [13].

L'activation des lymphocytes T par les CpG-ODN dépend des cytokines sécrétées par les cellules dendritiques. La sécrétion d'IL-12 et d'IFN γ oriente la réponse vers le profil Th1, et peut même transformer une réponse Th2 en Th1 [14]. De plus, les cellules dendritiques peuvent alors activer les lymphocytes CD8, indépendamment des lymphocytes CD4 *helper* [15].

Les cellules NK sont activées par les CpG-ODN de façon indirecte, par le biais de cytokines comme le TNF α et l'IL-12, et non directement, contrairement à ce qui fut initialement publié.

Les différentes classes de CpG-ODN

L'activité biologique des motifs CpG dépend des bases adjacentes en 5' et 3', et de la nature chimique du squelette de l'oligonucléotide. Trois familles de CpG-ODN sont ainsi caractérisées (Tableau I) [7, 16].

Le type B (ou K), le plus classique, se caractérise par une forte activation des lymphocytes B et des cellules dendritiques, mais par une faible sécrétion d'IFN α par les pDC. Certaines séquences, qualifiées d'optimales, présentent une spécificité d'espèce (5'-GTCGTT chez l'homme, 5'-GACGTT chez la souris), mais il existe des séquences (5'-AACGTT ou 5'-GACGTC) possédant une excellente activité immunostimulante dans les deux espèces. La répétition d'hexamères CpG au sein d'un même ODN augmente franchement son activité [7, 17]. Les ODN

de type A (ou D) se caractérisent par une faible activation des lymphocytes B, mais par une forte activation des cellules NK et par une sécrétion d'IFN α par les pDC. Les ODN de type C, plus récemment décrits, combinent les propriétés des deux précédents types.

L'activité biologique de l'ensemble des CpG-ODN, quel que soit leur type, dépend de l'expression de TLR9; la raison de ces différences d'activité au moyen d'un même récepteur n'est pas élucidée.

Applications des CpG-ODN en cancérologie

Le fort pouvoir immunostimulant des CpG-ODN ouvre plusieurs stratégies thérapeutiques dans les cancers. L'utili-

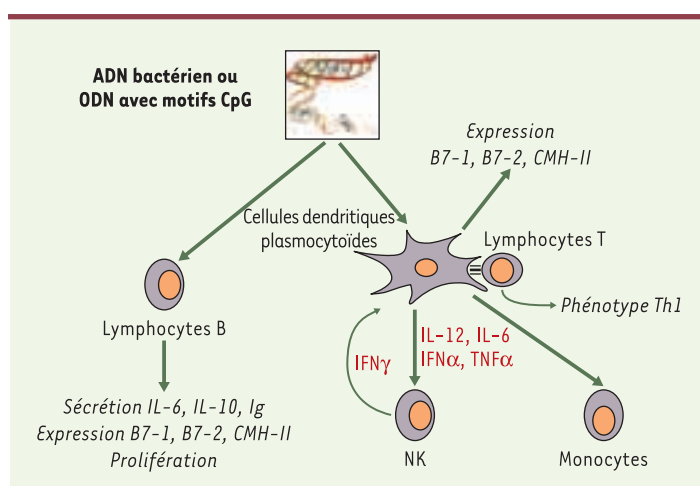


Figure 1. L'ADN bactérien et les CpG-ODN ont une action directe sur les lymphocytes B et les cellules dendritiques plasmocytaires chez les mammifères. Les CpG-ODN ont, sur les lymphocytes B, un effet mitogène et inducteur de cytokines comme l'interleukine-6 (IL-6) ou l'IL-10. Après activation par les CpG-ODN, les cellules dendritiques sécrètent de nombreuses cytokines comme le TNF α , l'IL-6 ou l'IL-12, favorisant ainsi une réponse des lymphocytes T de type Th1. Les cellules NK (*natural killer*) sont activées de façon indirecte, mais augmentent la réponse immunitaire par la sécrétion d'interféron γ (IFN γ).

Type	Effets immunostimulants	Exemples	Références
A (D)	Faible activation LB Forte activation NK et pDC Forte sécrétion d'IFN α par les pDC	GG TGCATCGATGCAG GGGGG (ODN mixte phosphodiester [<i>en italique</i>] et phosphorothioate)	[7]
B (K)	Faible activation NK Forte activation LB et pDC Faible sécrétion d'IFN α par les pDC	ODN 2006: TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT CpG-28: TAAACGTTATAACGTTATGACGTCAT (ODN phosphorothioate)	[16] [22]
C	Forte activation LB, NK et pDC Forte sécrétion d'IFN α par les pDC	TCGTCGTTCGAACGACGTTGAT (ODN phosphorothioate)	[7]

Tableau I. Familles de CpG-ODN décrites dans la littérature. LB: lymphocytes B; NK: cellules *natural killer*; pDC: cellules dendritiques plasmocytaires; IFN α : interféron α .

sation des CpG-ODN permet en effet d'activer les deux composantes de la réponse immune: son amorçage et son efficacité. La stimulation directe des cellules dendritiques par les CpG-ODN favorise la sélection par le système immunitaire d'un antigène adéquat avec une réponse immune de type Th1. Ensuite, l'activation des macrophages et des cellules NK permet d'accroître la cytotoxicité antitumorale, soit directe, soit par le biais des anticorps (*antibody-dependant cell cytotoxicity*, ADCC). De plus, grâce à la sécrétion locale d'IFN γ , l'expression généralement faible du CMH-I (complexe majeur d'histocompatibilité) par les cellules tumorales peut être induite, les rendant plus sensibles à la cytotoxicité des lymphocytes T. Schématiquement, on peut distinguer deux approches dans le traitement des cancers par les CpG-ODN: l'utilisation des CpG-ODN seuls, par voie locale, pour favoriser l'émergence d'une réponse immunitaire (immunisation *in situ*), ou l'utilisation combinée des CpG-ODN avec un antigène ou un anticorps monoclonal, lorsque ceux-ci sont connus, ou avec des cellules dendritiques (immunisation à distance). La quasi-totalité des travaux dont les résultats sont rapportés ci-dessous ont utilisé les CpG-ODN de type B, les plus anciennement connus.

Utilisation des CpG-ODN seuls

L'efficacité d'une telle approche avait été suggérée par l'utilisation d'extraits nucléaires de *Mycobacterium bovis* (MY-1), dont l'injection permettait la régression de tumeurs établies chez la souris [1]. L'activité de MY-1 étant dépendante de la présence d'ADN bactérien, il est probable que l'activité biologique observée dépendait des motifs CpG contenus dans cet ADN bactérien. Ce concept a finalement été démontré par notre équipe dans un modèle animal de neuroblastome sous-cutané, où l'injection péritumorale d'ODN synthétiques contenant des motifs CpG induisait une régression tumorale chez la moitié des animaux, et amorçait une réponse immune protectrice prolongée [18].

De nombreuses publications sont venues corroborer ces résultats, dans presque tous les modèles de tumeurs solides [9]. Par exemple, dans un modèle de gliome intracérébral (CNS1), plus de 85% des rats furent guéris par une seule injection de CpG-ODN [19].

La situation est probablement plus complexe pour les hémopathies de type B, puisque les CpG-ODN ont un effet direct sur ces cellules. Les CpG-ODN peuvent augmenter l'immonogénicité de ces cellules par induction de molécules de surface comme le CD80, le CD86 ou les CMH de classe I et II. D'un autre côté, les CpG-ODN stimulent la prolifération des cellules lymphomateuses, et les protègent de l'apoptose induite par de nombreux agents. Globalement, un effet positif a été rapporté dans quelques modèles animaux, effet très modeste dans un cas [20, 21].

Aucune toxicité directe des CpG-ODN sur les cellules tumorales n'a été mise en évidence *in vitro*. En revanche, la plupart des études ont souligné le rôle conjoint des systèmes immunitaires inné non spécifique et spécifique dans le rejet tumoral. La

déplétion *in vivo* des cellules NK diminue ou abolit les effets antitumoraux des CpG-ODN [18]. Les cellules NK n'étant pas une cible première des CpG-ODN, les macrophages infiltrants et les cellules dendritiques interviennent probablement en amont de cette activation [21, 22]. L'implication de l'immunité spécifique est clairement démontrée par l'efficacité réduite des CpG-ODN dans les souris *nude* ou SCID [19]. Les lymphocytes CD8 sont nécessaires dans la plupart des modèles animaux, alors que la déplétion en cellules CD4 semble avoir moins d'impact [22, 23], probablement parce que les CpG-ODN permettent l'activation directe des lymphocytes CD8 par les cellules dendritiques, de façon indépendante des lymphocytes CD4 [15]. Cependant, l'existence d'une mémoire immunitaire à long terme, rapportée dans l'ensemble des modèles, suggère un rôle joué par les lymphocytes CD4 mémoire. De façon intéressante, il a été rapporté que les pDC infiltrantes des tumeurs ORL chez l'homme étaient moins sensibles aux CpG-ODN de type A que les pDC sanguines du même patient. Cette résistance s'expliquerait en partie par la sécrétion locale d'IL-10 par les cellules tumorales [24]. Dans un modèle animal, la combinaison de CpG et d'anticorps anti-IL-10 a d'ailleurs révélé l'existence d'un effet synergique [25].

En conclusion, il faut souligner que l'activation de l'immunité non spécifique est locale et persiste tant que le traitement est administré, à l'inverse de l'immunité spécifique. Ainsi, l'immunité non spécifique joue probablement un rôle important dans la phase initiale du traitement, avant qu'une immunité spécifique soit amorcée. Les résultats préliminaires d'un essai clinique mené sur des sujets atteints de mélanome montrent une réponse réelle au site d'injection, mais pas à distance [26]. La capacité des CpG-ODN à induire une bonne réponse spécifique sera donc déterminante pour leur avenir clinique, en particulier pour les cancers métastatiques.

CpG-ODN en association avec des antigènes, des anticorps ou des cellules dendritiques

Les CpG-ODN sont des adjuvants très efficaces avec la plupart des antigènes, sauf si ceux-ci sont de nature purement polysaccharidique [27]. Les CpG-ODN sont ainsi les adjuvants les plus efficaces pour l'induction des réponses immunitaires Th1 cytotoxiques avec lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques de l'antigène [28, 29]. Dans un modèle de mélanome exprimant l'épitope OVA, par exemple, les CpG-ODN ont augmenté la réponse CTL (réponse des lymphocytes T cytolytiques) après immunisation avec des peptides synthétiques et ont permis la régression tumorale [30]. La conjugaison directe entre l'antigène et les CpG-ODN permet de réduire la quantité d'antigène nécessaire [31]. L'efficacité des CpG-ODN est encore améliorée par leur combinaison avec d'autres adjuvants comme l'hydroxyde d'aluminium, le QS21 (saponine), le MPL (lipide A monophosphorylé) ou le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [29, 32, 33].

La combinaison de CpG-ODN et d'anticorps monoclonaux pourrait se révéler intéressante. Les CpG-ODN augmentent la cytotoxicité relayée par les anticorps (ADCC) grâce à la stimulation des macrophages et des cellules NK. Dans un modèle animal de lymphome, une telle combinaison permet de prévenir la croissance tumorale [34]. Plusieurs essais cliniques utilisant cette association ont débuté récemment, avec de l'Herceptin® dans les cancers du sein ou du Rituxan® dans les lymphomes non-hodgkiniens.

Plus récemment, une approche originale a utilisé les CpG-ODN comme inducteur au niveau de la cellule tumorale de l'expression d'une molécule contre laquelle un anticorps monoclonal existe. Les CpG-ODN induisent l'expression du CD25 (IL-2R) à la surface d'une lignée lymphomateuse B, rendant ainsi ces cellules plus sensibles à l'action d'une immunotoxine anti-CD25 [35].

Malheureusement, les cibles antigéniques sont rarement déterminées dans les cancers, limitant l'intérêt pratique de telles stratégies thérapeutiques. De plus, la sélection spontanée d'un clone n'exprimant pas l'antigène permettrait à la tumeur d'échapper à un tel traitement.

Les CpG-ODN permettent la maturation et l'activation des cellules dendritiques, et favorisent l'activation de lymphocytes CD8 cytotoxiques *in vivo*. La stimulation par des CpG-ODN de cellules dendritiques en présence de lymphocytes T *helpers* et de cellules de lymphome A20 a ainsi permis l'expansion d'un grand nombre de lymphocytes Th1 spécifiques de la tumeur, capables d'éradiquer chez l'animal le lymphome établi [36]. Dans un modèle de carcinome colique, la combinaison de CpG par voie locale et d'immunisation à distance par des cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux induit la régression de grandes tumeurs établies, alors que chacune des approches prises séparément n'a qu'une efficacité limitée [37]. L'utilisation des CpG-ODN avec les cellules dendritiques, qui s'affranchit du problème de la sélection des antigènes tumoraux, devrait bientôt rentrer en phase clinique.

Conclusions et perspectives

La mise en évidence des propriétés immunologiques des motifs CpG au sein des ODN résulte d'une découverte récente et tout à fait inattendue de la biologie de l'ADN.

Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours avec des CpG-ODN (de type B), seuls ou en association avec des anticorps monoclonaux, dans les mélanomes, les lymphomes, les cancers du sein, ou les cancers du rein. Un essai clinique dans les glioblastomes en récurrence a débuté à l'hôpital de la Salpêtrière (Paris, France) en février 2003.

Dans les prochaines années, l'accent sera probablement mis sur la définition de séquences immunostimulantes optimales et de formes galéniques adaptées. Par exemple, une forme à libération prolongée locale sera particulièrement justifiée lorsqu'une activation prolongée de l'immunité non spécifique est désirée (cancers locaux, sensible aux cellules NK). À l'inverse,

en cas de cancers métastatiques, la capacité du traitement à induire une immunité spécifique sera cruciale.

Enfin, il est évident que les combinaisons de CpG-ODN avec la radiothérapie ou la chimiothérapie pourront se révéler intéressantes [11, 38]. Une réduction de la masse tumorale permettrait le relargage d'antigènes tumoraux et favoriserait l'éradication par le système immunitaire de la masse tumorale résiduelle. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par l'Inserm, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et l'Université Paris V.

SUMMARY

Cancer immunotherapy with CpG-ODN

Bacterial DNA and synthetic oligodeoxynucleotides containing CpG motifs (CpG-ODN) are the ligands for the Toll-like receptor 9 (TLR9), which is expressed by B-lymphocytes and a subset of dendritic cells. CpG-ODN are strong activators of both innate and specific immunity, and drive the immune response towards the Th1 phenotype. Given the promising results obtained in several experimental models of allergies or infections, CpG-ODN are now entering clinical trials for these diseases. In cancer, promising approaches combined CpG-ODN with tumor antigens, monoclonal antibodies or dendritic cells. When no relevant tumor antigen is known, CpG-ODN can be used alone to activate locally the innate immunity and trigger a tumor-specific immune response, overcoming the need for the identification of a tumoral antigen. Preclinical models have shown impressive results and several clinical trials are on-going worldwide in melanoma, lymphoma, renal carcinoma, breast cancer and glioblastoma. ♦

RÉFÉRENCES

1. Tokunaga T, Yamamoto H, Shimada S, *et al.* Antitumor activity of deoxyribonucleic acid fraction from *Mycobacterium bovis* BCG. I. Isolation, physicochemical characterization, and antitumor activity. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 955-62.
2. Krieg AM, Yi AK, Matson S, *et al.* CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature* 1995; 374: 546-9.
3. Yamamoto S, Yamamoto T, Kataoka T, *et al.* Unique palindromic sequences in synthetic oligonucleotides are required to induce IFN and augment IFN-mediated natural killer activity. *J Immunol* 1992; 148: 4072-6.
4. Hacker H. Signal transduction pathways activated by CpG-DNA. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 247: 77-92.
5. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, *et al.* Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408: 740-5.
6. Takeshita F, Leifer CA, Gursel I, *et al.* Cutting edge: role of Toll-like receptor 9 in CpG DNA-induced activation of human cells. *J Immunol* 2001; 167: 3555-8.
7. Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 249-59.
8. Hornung V, Rothenfusser S, Britsch S, *et al.* Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. *J Immunol* 2002; 168: 4531-7.
9. Carpentier AF, Auf G, Delattre JY. CpG-oligonucleotides for cancer immunotherapy: review of the literature and potential applications in malignant glioma. *Front Biosci* 2003; 8: E115-27.
10. Jung J, Yi AK, Zhang X, *et al.* Distinct response of human B cell subpopulations in recognition of an innate immune signal, CpG DNA. *J Immunol* 2002; 169: 2368-73.
11. Sparwasser T, Koch ES, Vabulas RM, *et al.* Bacterial DNA and immunostimulatory CpG oligonucleotides trigger maturation and activation of murine dendritic cells. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2045-54.

12. Ban E, Dupre L, Hermann E, et al. CpG motifs induce Langerhans cell migration *in vivo*. *Int Immunol* 2000; 12: 737-45.
13. Krug A, Towarowski A, Britsch S, et al. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3026-37.
14. Kline JN, Waldschmidt TJ, Businga TR, et al. Modulation of airway inflammation by CpG oligodeoxynucleotides in a murine model of asthma. *J Immunol* 1998; 160: 2555-9.
15. Cho HJ, Takabayashi K, Cheng PM, et al. Immunostimulatory DNA-based vaccines induce cytotoxic lymphocyte activity by a T-helper cell-independent mechanism. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 509-14.
16. Krieg AM. Antitumor applications of stimulating toll-like receptor 9 with CpG oligodeoxynucleotides. *Curr Oncol Rep* 2004; 6: 88-95.
17. Hartmann G, Weeratna RD, Ballas ZK, et al. Delineation of a CpG phosphorothioate oligodeoxynucleotide for activating primate immune responses *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol* 2000; 164: 1617-24.
18. Carpentier AF, Chen L, Maltonti F, Delattre JY. Oligodeoxynucleotides containing CpG motifs can induce rejection of a neuroblastoma in mice. *Cancer Res* 1999; 59: 5429-32.
19. Carpentier AF, Xie J, Mokhtari K, Delattre JY. Successful treatment of intracranial gliomas in rat by oligodeoxynucleotides containing CpG motifs. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2469-73.
20. Decker T, Schneller F, Sparwasser T, et al. Immunostimulatory CpG-oligonucleotides cause proliferation, cytokine production, and an immunogenic phenotype in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood* 2000; 95: 999-1006.
21. Hafner M, Zawatzky R, Hirtreiter C, et al. Antimetastatic effect of CpG DNA mediated by type I IFN. *Cancer Res* 2001; 61: 5523-8.
22. Lanuti M, Rudginsky S, Force SD, et al. Cationic lipid/bacterial DNA complexes elicit adaptive cellular immunity in murine intraperitoneal tumor models. *Cancer Res* 2000; 60: 2955-63.
23. Kawarada Y, Ganss R, Garbi N, et al. NK⁺ and CD8⁺ T cell-mediated eradication of established tumors by peritumoral injection of CpG-containing oligodeoxynucleotides. *J Immunol* 2001; 167: 5247-53.
24. Hartmann E, Wollenberg B, Rothenfusser S, et al. Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 6478-87.
25. Vicari AP, Chiodoni C, Vaure C, et al. Reversal of tumor-induced dendritic cell paralysis by CpG immunostimulatory oligonucleotide and anti-interleukin 10 receptor antibody. *J Exp Med* 2002; 196: 541-9.
26. Trefzer U, Kors C, Pelzer K, et al. Preliminary results of a phase I trial of intralesional injection of CpG-DNA in basal cell carcinoma and melanoma. *2nd International Symposium Activating immunity with CpG Oligos*. Amelia Island, Florida, 7-10 octobre 2001.
27. Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 709-60.
28. Zwaveling S, Ferreira Mota SC, Nouta J, et al. Established human papillomavirus type 16-expressing tumors are effectively eradicated following vaccination with long peptides. *J Immunol* 2002; 169: 350-8.
29. Micconnet I, Koenig S, Speiser D, et al. CpG are efficient adjuvants for specific CTL induction against tumor antigen-derived peptide. *J Immunol* 2002; 68: 1212-8.
30. Davila E, Celis E. Repeated administration of cytosine-phosphorothiolated guanine-containing oligonucleotides together with peptide/protein immunization results in enhanced CTL responses with anti-tumor activity. *J Immunol* 2000; 165: 539-47.
31. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, et al. Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 124-34.
32. Kim SK, Ragupathi G, Cappello S, et al. Effect of immunological adjuvant combinations on the antibody and T-cell response to vaccination with MUC1-KLH and GD3-KLH conjugates. *Vaccine* 2000; 19: 530-7.
33. Liu HM, Newbrough SE, Bhatia SK, et al. Immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotides enhance the immune response to vaccine strategies involving granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1998; 92: 3730-6.
34. Warren TL, Dahle CE, GJ Weiner. CpG oligodeoxynucleotides enhance monoclonal antibody therapy of a murine lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000; 1: 57-61.
35. Decker T, Hipp S, Kreitman RJ, et al. Sensitization of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells to recombinant immunotoxin by immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *Blood* 2002; 99: 1320-6.
36. Egeter OR, Mocikat K, Ghoreschi A, et al. Eradication of disseminated lymphomas with CpG-DNA activated T helper type 1 cells from nontransgenic mice. *Cancer Res* 2000; 60: 1515-20.
37. Heckelsmiller K, Beck S, Rall K, et al. Combined dendritic cell and CpG oligonucleotide-based immune therapy cures large murine tumors that resist chemotherapy. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3235-45.
38. Weigel BJ, Rodeberg DA, Krieg AM, Blazar BR. CpG oligodeoxynucleotides potentiate the antitumor effects of chemotherapy or tumor resection in an orthotopic murine model of rhabdomyosarcoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3105-14.

TIRÉS À PART

A.F. Carpentier

ATLAS DE POCHE : UNE COLLECTION D'OUVRAGES PRATIQUES ET INDISPENSABLES AU FORMAT DE POCHE QUI INTÈGENT LES DONNÉES LES PLUS RÉCENTES DE LA RECHERCHE.

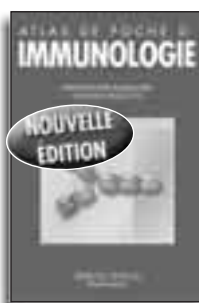


2004 – un volume broché,
448 pages, 200 illustrations.

ATLAS DE POCHE DE NEUROLOGIE

Reinhardt ROHKAMM

En 450 pages et 200 illustrations : tout ce qu'il convient de savoir en neurologie • les bases anatomiques et physiologiques du SN et des muscles • les signes fonctionnels, les symptômes et les signes cliniques des maladies du SN, les indices d'une atteinte spécifique du SNC, SNP ou des muscles • les tableaux cliniques des maladies neurologiques : causes, symptômes, données de l'examen clinique et des investigations complémentaires, diagnostics différentiels et indications thérapeutiques • les tableaux placés en annexe donnent une vue d'ensemble des éléments indispensables à la pratique clinique quotidienne.



2004 – 2^e édition,
un volume broché,
325 pages,
400 illustrations.

ATLAS DE POCHE D'IMMUNOLOGIE

G. BURMESTER et A. PEZZUTTO

La réussite d'un pari pédagogique : toutes les connaissances nécessaires en immunologie en 325 pages et 400 illustrations dont 135 planches couleur • les notions de base : lymphocytes B et T, interactions cellulaires, système HLA, défenses non spécifiques, tolérance, auto-immunité • les modes d'exploration de l'immunité : réactions antigène-anticorps, immunités cellulaire et humorale, apport de la biologie moléculaire • les applications médicales de l'immunologie et les pathologies depuis les déficits immunitaires jusqu'aux affections immunitaires endocriniennes, en passant par l'asthme, les cancers, les lymphomes, les vaccinations.

... ET COMME DANS TOUS LES VOLUMES DE CETTE COLLECTION :

la liaison du texte et de l'image en vis à vis, la rédaction claire et pratique, les illustrations en couleurs, ajoutent à la lisibilité de l'ouvrage et font de ces guides pratiques, exhaustifs et actuels des outils indispensables à l'étudiant, au praticien et à tout médecin soucieux d'actualiser ses connaissances dans ces disciplines.

En vente chez votre libraire spécialisé, sur notre site www.medicine.flammarion.com ou par correspondance.

BON DE COMMANDE à retourner à

FLAMMARION MÉDECINE - 4, rue Casimir Delavigne - 75006 PARIS

NOM : Prénom : Adresse :

Code postal : Ville :

Je commande et je règle ci-joint par chèque bancaire à l'ordre de Flammarion (une facture acquittée sera jointe au colis) :

Atlas de poche de neurologie au prix unitaire TTC de 45.00 € + 5.00 € de participation aux frais de port, soit 50.00 €

Atlas de poche d'immunologie – 2^e édition au prix unitaire TTC de 45.00 € + 5.00 € de participation aux frais de port, soit 50.00 €

MED. SCIENCES 01/05