

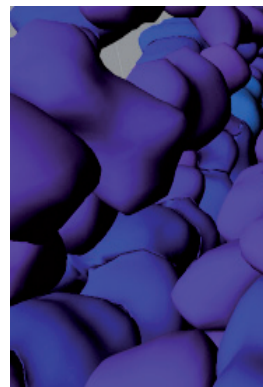
► Depuis plus d'un siècle, la littérature médicale rapporte des cas d'infections virales à l'origine de régressions tumorales. Ce phénomène, aujourd'hui compris, peut être exploité pour la thérapie des cancers. Il fait intervenir des virus dits oncolytiques. Ces virus, sauvages ou mutés par ingénierie génétique, se répliquent préférentiellement dans les cellules malignes. Ils conduisent à la régression tumorale, selon différents mécanismes dont la lyse directe des cellules cancéreuses et la stimulation d'une réponse immunitaire antitumorale. Plusieurs virus oncolytiques sont en phase avancée d'évaluation clinique et pourraient être approuvés prochainement pour le traitement de certaines tumeurs. Ces résultats sont d'ores et déjà prometteurs. Ils peuvent être améliorés, et diverses stratégies génétiques, immunologiques, et pharmacologiques sont à l'étude afin d'augmenter leur efficacité thérapeutique. Cette synthèse retrace l'historique du développement des virus anticancéreux dits oncolytiques, de leur mise en évidence au siècle précédent à leur évaluation clinique actuelle. Elle présente également les principales stratégies qui ont été utilisées, ou qui sont en développement, pour améliorer l'activité oncolytique et la spécificité tumorale de ces agents thérapeutiques. ◀

## Historique

Les premières observations d'activité anticancéreuse attribuable à un virus datent du début du xx<sup>e</sup> siècle. Un document publié en 1904 [1] décrit le cas d'une femme de 42 ans atteinte de leucémie myéloïde, et entrée en rémission après avoir contracté une grippe présumée [2, 3]. Cependant, à

# Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux

Jonathan Pol, Fabrice Le Bœuf, Jean-Simon Diallo



Centre de recherche novatrice sur le cancer, institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa, 501 Smyth Road, 3<sup>rd</sup> floor, boîte 926, Ottawa K1H8L6, Ontario, Canada.

[jsdiallo@gmail.com](mailto:jsdiallo@gmail.com)

J. Pol et F. Le Bœuf ont contribué à part égale à cet article.

cette époque, on ne savait pas encore que le virus de l'influenza était responsable de la grippe. Dans les années 1950 à 1970, plusieurs observations similaires ont été rapportées suite à l'utilisation de virus de type sauvage comme agents anticancéreux. Une publication de 1974 décrit un taux de rémission de près de 90 % (2/3 partielles, 1/3 complètes) dans une cohorte de 90 patients atteints de cancer en phase terminale et traités avec le virus des oreillons [4]. Malgré quelques réponses impressionnantes, d'autres études eurent moins de succès, et ces travaux ont été abandonnés en raison notamment d'effets secondaires non négligeables. Il faudra attendre la fin des années 1990 et l'avènement de l'ingénierie génétique (voir plus loin) pour assister à la résurgence des virus dits oncolytiques [41] (→). Parmi les virus oncolytiques les plus étudiés actuellement figurent le virus de l'herpès simplex 1 (VHS-1), le virus de la vaccine (VV), l'adénovirus de sérotype 5, le réovirus de sérotype 3, le virus de la maladie de Newcastle (NDV), le virus de la rougeole (→) [42] et le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) [43] (→).

(→) Voir *m/s* 2012, vol. 28, n° 4, page 339

(→) Voir *m/s* 2012, vol. 28, n° 4, page 388

(→) Voir la Synthèse de V. Janelle et al., page 175 de ce numéro

## Activité virale oncolytique : association de plusieurs mécanismes

Les études réalisées ces vingt dernières années décrivent l'activité anticancéreuse des virus oncolytiques comme la résultante de

plusieurs mécanismes d'action. En plus de la lyse directe des cellules tumorales, l'infection virale peut induire une dévascularisation aiguë de la tumeur, à l'origine de la formation de vastes régions nécrotiques, comme celles que créent les agents antiangiogéniques [5]. En outre, l'infection des tumeurs par les virus oncolytiques stimule la réponse immunitaire antitumorale qui participe, en retour, à l'élimination des cellules tumorales, même non infectées [6]. Cette oncolyse indirecte semble une composante critique de l'efficacité thérapeutique des virus oncolytiques, et plusieurs stratégies sont en développement pour en améliorer l'efficacité (voir plus loin).

### Obstacles au succès des virus oncolytiques

L'efficacité anticancéreuse des virus oncolytiques est souvent dépendante de l'étendue de l'infection virale au sein de la tumeur. Cependant, diriger le virus vers la tumeur et ce en quantité suffisante reste un défi majeur pour une virothérapie oncolytique efficace dans un contexte clinique. De plus, exploiter la réponse immunitaire antitumorale induite par les virus oncolytiques tout en limitant la réponse antivirale reste un autre obstacle à franchir. Nous tenterons dans les paragraphes suivants de donner un aperçu des stratégies de recherche génétiques, immunologiques, et chimiques, entreprises afin d'améliorer l'activité oncolytique et la sélectivité tumorale des virus oncolytiques. Pour une mise en contexte et un aperçu de ces approches, nous invitons le lecteur à consulter la *Figure 1*.

#### Approches génétiques utilisées pour améliorer la spécificité tumorale et l'oncolyse virale (oncolyse directe)

Certains virus humains ou vétérinaires (par exemple, réovirus de sérotype 3, NDV [*Newcastle disease virus*]) ont un tropisme cellulaire étroit et une habilité inhérente à se répliquer dans les cellules cancéreuses, et ainsi à les lyser préférentiellement. À l'inverse, d'autres virus lytiques se répliquent dans de nombreux types cellulaires, sans réelle distinction entre les phénotypes normaux et malins. Ils disposent d'un arsenal de gènes dont l'expression conditionne l'environnement cellulaire à leur avantage (gènes modulant le cycle de division cellulaire, la survie et/ou la défense antivirale innée de la cellule hôte). Depuis l'avènement de l'ingénierie génétique dans les années 1990, il est possible, en sélectionnant certaines mutations, de conférer à ces virus une pathogénicité réduite et une spécificité accrue envers les tumeurs. Conceptuellement, cette stratégie consiste le plus souvent à éliminer d'un virus un ou plusieurs gènes dont l'activité est compensée par des caractéristiques de l'environnement tumoral.

L'un des premiers exemples a été de supprimer les gènes *E1A/B* de l'adénovirus. Les protéines virales *E1A/B* stimulent l'expression de p53 et inhibent l'activité de la protéine rétinoblastome (Rb) afin de moduler le cycle et la survie cellulaires. En conséquence, l'élimination des gènes *E1A/B* restreint la réplication de l'adénovirus aux cellules qui surexpriment p53 et qui présentent un défaut d'activation de la voie Rb (caractéristiques que l'on retrouve dans de nombreuses tumeurs) [7].

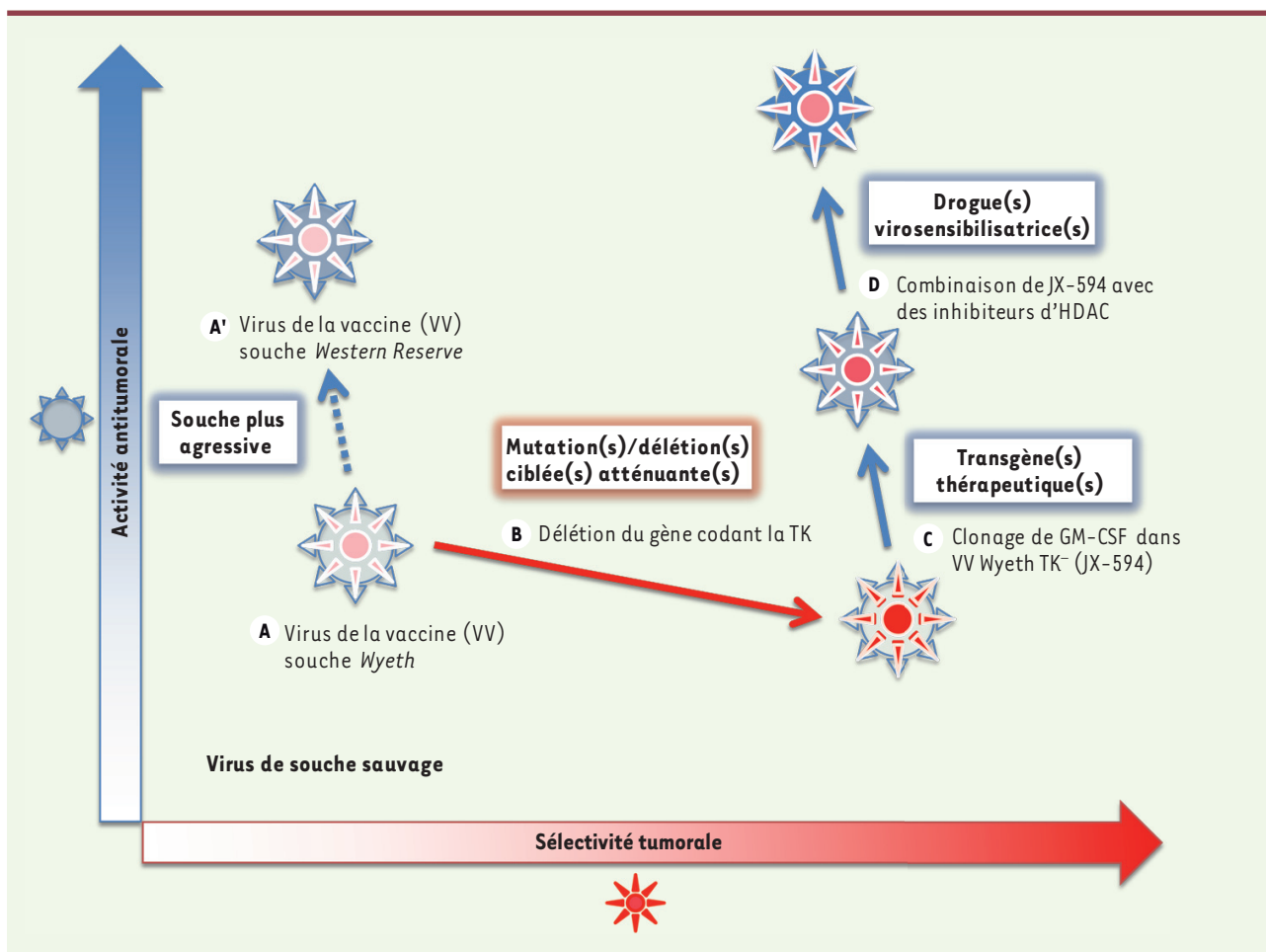
Les cellules tumorales sont souvent plus permissives aux infections virales [8] du fait d'aberrations constitutives dans les voies de signalisation impliquées dans la réponse antivirale et aux interférons (IFN) de type I. En modifiant des virus par des mutations qui les rendent incapables d'inactiver ces voies de signalisation, on peut donc restreindre la réplication virale aux cellules cancéreuses. Les cellules normales dans lesquelles ces voies sont actives et régulées de façon adéquate sont donc épargnées. À titre d'exemple, la délétion de la méthionine 51 de la protéine de matrice du virus de la stomatite vésiculaire (VSV $\Delta$ M51) génère un virus oncolytique extrêmement sensible aux IFN. Malgré tout, VSV $\Delta$ M51 reste capable de se répliquer dans les cellules tumorales insensibles à cette cytokine antivirale [9, 43].

Une autre caractéristique des cellules cancéreuses est qu'elles dupliquent rapidement et en continu leur matériel génétique. Pour cela, elles produisent de grandes quantités de nucléotides. En éliminant des gènes viraux chargés de synthétiser les nucléotides pour la réplication virale, on obtient un virus dépendant des niveaux élevés de nucléotides des cellules cancéreuses (VV JX-594 dépourvu du gène de la thymidine kinase [TK] [10, 11]).

Au final, la mutation (substitution, délétion ponctuelle ou totale) de gènes viraux impliqués dans la modulation des fonctions cellulaires mentionnées s'est souvent imposée pour produire des virus (1) hautement sélectifs et adaptés au microenvironnement tumoral, (2) épargnant les tissus sains et (3) toxiques pour les cellules cancéreuses. La liste des virus oncolytiques développés par mutation de gènes viraux continue de s'accroître. Cependant, en réduisant la virulence au profit de la sélectivité tumorale, l'efficacité thérapeutique de ces virus peut être affectée. Les paragraphes suivants décrivent les stratégies mises en œuvre pour augmenter l'efficacité antitumorale des virus oncolytiques de première génération.

#### Utilisation d'approches génétiques pour augmenter la sélectivité tumorale de souches virales agressives

Différentes approches sont en développement afin d'augmenter l'efficacité de la nouvelle génération de virus oncolytiques. Une approche consiste à sélectionner des virus génétiquement proches des virus oncolytiques déjà disponibles, mais naturellement plus virulents. Ceux-ci sont ensuite atténués génétiquement afin d'épargner les cellules normales de l'organisme. À titre d'exemple, on peut citer le rhabdovirus Maraba. Comme pour son proche cousin VSV, il a été possible de générer une version oncolytique de Maraba, nommée



**Figure 1. Processus d'amélioration d'une virothérapie oncolytique.** **A.** Le développement d'un virus oncolytique débute avec une souche sauvage dont la virulence détermine l'efficacité antitumorale initiale. On prendra pour exemple la souche *Wyeth* du virus de la vaccine (VV) aux propriétés oncolytiques importantes et dont l'innocuité chez l'homme est documentée en tant que vaccin variolique. **B.** Des mutations sont ensuite introduites dans le génome viral afin d'atténuer la virulence vis-à-vis des cellules normales, tout en maintenant une virulence significative vis-à-vis des cellules tumorales. Cette sélectivité tumorale est acquise lorsque les mutations rendent le virus dépendant du phénotype malin. Par exemple, en éliminant le gène viral de la thymidine kinase (TK) dans VV, on favorise la réplication du virus dans les cellules produisant de larges quantités de nucléotides (propriété caractéristique des cellules tumorales). **C.** Pour améliorer l'activité antitumorale, on peut également ajouter par clonage un transgène thérapeutique, tel que le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Cette cytokine contribue à stimuler l'activité immunitaire antitumorale. Le VV oncolytique JX-594, actuellement en cours d'évaluation clinique (Tableau 1), exprime le GM-CSF à partir du génome de la souche *Wyeth* déléte du gène TK. **D.** Dans le cas de tumeurs plus agressives et/ou moins permissives au virus, on peut augmenter le niveau d'infection et l'activité oncolytique en utilisant des drogues dites virosensibilisatrices, telles que les inhibiteurs des histones déacétylases (HDAC). **A'.** Un même parcours peut être initié à partir d'une souche virale sauvage plus virulente, ce qui conduirait au développement d'un virus oncolytique capable d'atteindre des niveaux d'efficacité antitumorales supérieurs. En partant de la souche *Western Reserve* du virus de la vaccine (VV), et en suivant les étapes décrites précédemment, il a ainsi été possible de développer le virus JX-963.

MG-1, par substitution de deux acides aminés en position 242 de la protéine G et en position 123 de la protéine M. La dose maximale tolérable de MG-1 est plus de 100 fois supérieure à celle de la souche sauvage chez la souris. Son administration par voie intraveineuse a permis de guérir différents modèles murins de cancer [12]. De plus, MG-1 présente une activité antitumorale supérieure à la version oncolytique de VSV de première génération, VSVΔM51 [9, 12].

D'une manière similaire, la virulence de plusieurs souches de virus de la vaccine (VV) est supérieure à celle de la souche *Wyeth* utilisée pour élaborer le virus oncolytique de première génération JX-594. Par exemple, le virus oncolytique JX-963 a été développé à partir de la souche *Western Reserve* dont les gènes TK et VGF (*vaccinia growth factor*) ont été supprimés, et

où le gène codant pour la cytokine GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) a été inséré. Bien que cette souche soit à la base plus agressive que la souche *Wyeth*, JX-963 garde son innocuité pour les cellules normales et montre une bonne efficacité contre différentes tumeurs primaires ou secondaires de souris immunocompétentes et de lapins [13] (Figure 1).

### Utilisation d'approches génétiques pour augmenter le potentiel oncolytique de souches virales atténuées

#### Lutter contre l'interféron et faciliter la diffusion

L'absence, ou du moins un défaut, de réponse aux IFN de type I est une caractéristique commune aux cellules cancéreuses. Ainsi, plusieurs virus oncolytiques de première génération, et d'autres plus récents, ont été rendus sensibles à la réponse IFN afin d'empêcher leur réplication dans les cellules normales [9, 14]. Cette stratégie augmente la spécificité tumorale du virus, mais peut fortement atténuer son efficacité thérapeutique. En effet, des résultats obtenus sur un large spectre de lignées tumorales montrent que la réponse IFN, bien qu'atténuée, persiste à un degré non négligeable dans certains types de tumeurs [9]. Afin de rétablir l'équilibre entre spécificité tumorale et activité oncolytique, certains virus oncolytiques particulièrement sensibles aux effets antiviraux des IFN ont été modifiés pour exprimer des antagonistes de la réponse IFN, comme la protéine NS1 du virus influenza [15]. Par exemple, l'expression du transgène NS1 dans le virus NDV a permis d'augmenter l'activité lytique de ce dernier et son efficacité thérapeutique dans un modèle de mélanome murin.

Les effets antitumoraux des virus oncolytiques sont limités par la diffusion inefficace des virus à travers la matrice tumorale et par la neutralisation immune au niveau systémique. Pour y remédier, une autre stratégie consiste à développer des virus ayant une capacité accrue à surmonter ces obstacles. Ainsi, un groupe a modifié VV (par mutation de gènes spécifiques comme B5R ou A34R) de manière à augmenter la génération de virions extracellulaires enveloppés (forme EEV) au détriment de leurs homologues liés à la membrane cellulaire (forme CEV). Cette stratégie permet au VV de mieux se propager entre des sites cancéreux éloignés et, surtout, de surmonter la neutralisation par les anticorps, sans toutefois affecter la spécificité tumorale [16].

#### Vecteurs d'expression de gènes suicide

Dans une autre catégorie, les virus oncolytiques sont utilisés comme vecteur d'expression de gènes dits suicide. Divers gènes proapoptotiques et cytotoxiques ont été incorporés dans les virus oncolytiques pour augmenter leur activité oncolytique. Par exemple, l'expression de TRAIL (*tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand*) et de l'interleukine 24 par des virus oncolytiques a permis d'améliorer l'efficacité de ces virus contre les cellules cancéreuses [17]. D'autres recherches ont conduit au développement de virus armés d'enzymes qui convertissent localement une prodrogue inactive en une substance toxique pour les cellules environnantes [18]. Dans une approche similaire, le gène du symporteur de sodium/iodure (NIS) a été incorporé à plusieurs types de virus oncolytiques. La présence de NIS à la surface

des cellules tumorales infectées conduit à une accumulation cytoplasmique d'iode  $^{131}$ , dont les radiations s'ajoutent au potentiel oncolytique du virus, augmentant l'efficacité thérapeutique [19, 20]. Cette modalité peut aussi être utilisée pour visualiser, par tomographie par émission de positons, les tissus infectés.

### Approches destinées à augmenter l'immunité antitumorale viro-induite (oncolyse indirecte)

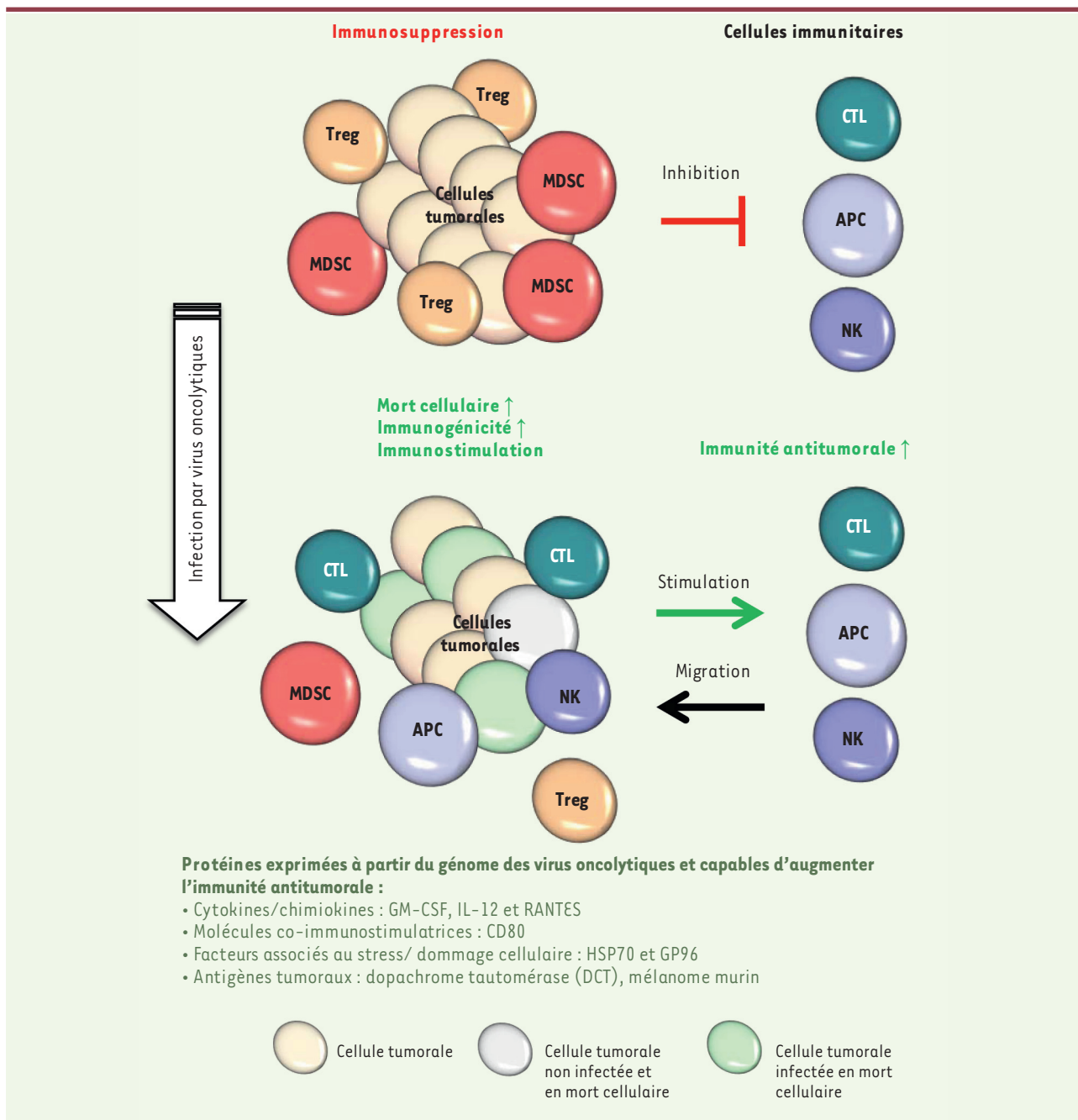
Comme mentionné précédemment, la virothérapie oncolytique repose non seulement sur la capacité des virus oncolytiques à infecter et lyser spécifiquement les cellules cancéreuses, mais aussi sur leur potentiel à stimuler l'immunité antitumorale (Figure 2). L'immunité antitumorale joue un rôle critique dans l'efficacité de la virothérapie oncolytique. D'une part, elle traque et élimine les cellules cancéreuses épargnées par les virus à travers l'organisme. D'autre part, sa capacité de mémoire à long terme réduit le risque de récurrence. Plusieurs stratégies, décrites dans les paragraphes suivants, ont permis d'améliorer l'efficacité thérapeutique des virus oncolytiques en augmentant leur pouvoir immunostimulant (Figure 2) (pour revue, voir [21]).

#### Vecteurs de cytokines stimulant l'immunité tumorale

L'administration de cytokines recombinantes fait partie de l'arsenal utilisé dans l'immunothérapie du cancer. Selon leur nature, les cytokines peuvent stimuler différents acteurs de l'immunité antitumorale : les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, etc.) ou les populations lymphocytaires (cellules T, NK [*natural killer*], etc.). Pour cette raison, leur expression à partir de transgènes intégrés au génome de virus oncolytiques a été envisagée.

De nombreux groupes ont porté leur attention sur le GM-CSF. Cette cytokine stimule la production des granulocytes et des monocytes, et induit le recrutement et l'activation des cellules dendritiques. Trois virus oncolytiques armés de GM-CSF sont en cours d'évaluation clinique (Tableau 1) : (1) le VV modifié JX-594 ; (2) le VHS-1 (herpès simplex du type 1) modifié OncoVEX GM-CSF ; et (3) l'adénovirus recombinant CGTG-102. Le bénéfice thérapeutique de l'expression de GM-CSF a été associé à une augmentation du nombre et de la maturité des monocytes, macrophages et cellules dendritiques dans le sang et les organes lymphoïdes, et à une amplification de la réponse antitumorale T cytotoxique [22, 23].

Plusieurs cytokines capables de stimuler les populations lymphocytaires de l'immunité antitumorale ont également été testées (pour revues voir [21, 24]). Certaines, comme les IFN- $\alpha/\beta$  et différentes interleukines



**Figure 2. Immunité antitumorale en absence et en présence de virus oncolytique (VO).** L'acquisition du phénotype malin s'illustre en partie par la capacité des cellules tumorales à échapper à l'immunosurveillance. Cette évasion est rendue possible notamment par la création d'un environnement immunosuppresseur. L'immunosuppression est assurée par les cellules tumorales, qui produisent des facteurs immunosuppresseurs, et par des cellules immunitaires immunosuppressives qu'elles recrutent : les cellules T régulatrices (Treg) et les cellules myéloïdes immatures suppressives (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*). L'infection des cellules tumorales par les virus oncolytiques produit des molécules immunostimulatrices qui vont contribuer à briser la tolérance immunitaire vis-à-vis de la tumeur. De plus, la mort cellulaire consécutive à l'infection peut conduire à la libération, dans le lit tumoral, des antigènes tumoraux et d'autres facteurs immunostimulateurs. La surexpression de ces mêmes molécules à partir des virus oncolytiques a permis d'augmenter l'efficacité thérapeutique. L'environnement ainsi modifié favorise le recrutement, la maturation et l'activation de cellules présentatrices d'antigènes APC (*antigen presenting cells*) (telles que les macrophages, les cellules dendritiques, etc.), et des cellules effectrices de l'immunité antitumorale (telles que les cellules T cytotoxiques CTL [*cytotoxic T lymphocytes*] et les cellules NK [*natural killer*]). Ces effecteurs ciblent aussi bien les cellules infectées que non infectées. Dans le même temps, les populations de cellules immunosuppressives (Treg) peuvent diminuer. RANTES : *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* ; HSP70 : *heat shock protein of 70 kDa*.

<b>Virus</b>	<b>Nom du virus oncolytique (compagnie)</b>	<b>Modification</b>	<b>Phase de l'essai clinique</b>	<b>Types de cancer</b>	<b>Voie d'injection</b>	<b>Combinaison</b>
Virus de l'herpes simplex	OncoVEX/Talimogene Laherparepvec (Amgen)	GM-CSF ; ICP 47 (-) ; ICP 34.5 (-)	III	Mélanome	IT	-
			II	Cervico-facial		
Virus de la vaccine	JX-594 (Jennerex)	GM-CSF, TK (-)	IIb	Carcinome hépatocellulaire	IV	-
			II	Carcinome hépatocellulaire Cancer colorectal	IT	
Réovirus	Reolysin (Oncolytics biotech)	-	III	Cervico-facial Cancer du poumon	IV	Paclitaxel ; Carboplatine
			II	Mélanome Cancer de l'ovaire Sarcome Cancer du pancréas	IT	Gemzar
Adénovirus	ONYX-015 (ONYX pharmaceuticals)	E1B 55k (-) ; E3B (-)	II	Cancer colorectal	IV	-
				Cancer hépatobiliaire	IT	-
				Cancer colorectal, pancréas	IA	-
				Cancer cervico-facial	IT	Cisplatine ; 5-Fluorouracile
Coxsackie virus	CAVATAK	-	II	Cancer cervico-facial	IT	Cisplatine
				Cancer cervico-facial		
				Cancer de la vessie	Intracavité	
Newcastle disease virus	OV001	-	I/II	Mélanome	Intracavité	-
				Glioblastome multiforme, sarcome, neuroblastome	IV	-

**Tableau 1. Récapitulatif des essais cliniques de phase II et III utilisant des virus oncolytiques pour le traitement du cancer.** IT : intratumoral ; IV : intraveineux ; IA : intra-artériel.

(IL-2, 4, 12, etc.), ont contribué positivement à l'efficacité thérapeutique. Notamment, un VSV recombinant exprimant l'IFN- $\beta$  est en cours d'évaluation clinique de phase I chez des patients atteints de cancer du foie<sup>1</sup>. L'IL-12 cible les cellules NK et T, et induit leur prolifération et la sécrétion de médiateurs cytotoxiques et de cytokines comme l'IFN- $\gamma$ . En retour, l'IFN- $\gamma$  stimule les réponses cellulaires T CD4<sup>+</sup> Th1 et la production de médiateurs secondaires dont MIG (*monokine induced by interferon- $\gamma$* ) et IP-10 (*IFN $\gamma$ -induced protein 10*) aux propriétés anti-angiogéniques. Cette réaction en chaîne confère à l'IL-12 un fort potentiel antitumoral. Des études précliniques, principalement réalisées sur la base du virus VHS-1, ont montré que son association au vecteur oncolytique conduit à une élévation intratumorale d'IFN- $\gamma$ , de MIG et d'IP-10, à une diminution de la vascularisation tumorale [25, 26], ainsi qu'à une infiltration accrue de macrophages et de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> au sein la tumeur [27, 28].

De façon intéressante, le gain thérapeutique a pu être amplifié en combinant la surexpression de cytokines à celle de molécules costimulatrices, telles que CD80/B7-1 ou 4-1BBL. La présence de ces protéines dans le microenvironnement tumoral stimule l'activation des lymphocytes T infiltrés [29, 30].

### Support de stratégies vaccinales anticancéreuses

En plus des stratégies adjuvantes, des équipes ont exploité les virus oncolytiques comme plateforme vaccinale anticancéreuse [31, 32]. Cette approche consiste à exprimer, depuis le génome du virus oncolytique, un antigène tumoral. Chez l'homme, plusieurs candidats semblent prometteurs en raison de leur immunogénicité, tels que l'antigène NY-ESO-1 associé notamment au mélanome, l'antigène carcino-embryonnaire CEA associé, entre autres, aux cancers de la prostate et des ovaires. D'ailleurs, un virus de la rougeole oncolytique exprimant l'antigène CEA vient d'entrer en phase I clinique<sup>2</sup>. Dans un modèle tumoral murin, notre équipe a montré qu'un vaccin oncolytique, appliqué dans un contexte de *prime-boost* hétérologue, amplifiait la réponse T CD8<sup>+</sup> spécifique de l'antigène tumoral tout en diminuant la réponse cellulaire antivirale. Ces observations s'accompagnaient d'une extension de la survie médiane et de rémissions complètes [31].

### Stratégies pharmacovirales : virus oncolytiques combinés à des composés pharmaceutiques

Outre les stratégies d'ingénierie génétique qui visent à augmenter la spécificité tumorale, la virulence ou le pouvoir immunostimulant des virus oncolytiques, on observe une tendance à l'utilisation des virus oncolytiques en combinaison avec d'autres thérapies. Des traitements associant des virus oncolytiques à la radiothérapie ou combinant plusieurs virus oncolytiques sont en cours d'évaluation préclinique [33, 34]. De nombreux groupes s'orientent aussi vers l'utilisation combinée de virus oncolytiques avec des composés pharmaceutiques. Ces der-

niers peuvent être répartis en trois catégories principales : (1) les chimiothérapies standard, directement cytotoxiques ; (2) les prodrogues, cytotoxiques après conversion dans la tumeur par des enzymes exprimées à partir des virus oncolytiques ; et (3) les composés chimiques à action provirale. Dans cette dernière catégorie figurent plusieurs composés qui modulent la voie de signalisation des IFN de type I, tels que les inhibiteurs d'histones déacétylases ou la rapamycine [35]. Un autre composé d'intérêt, la cyclophosphamide, présente une action provirale en plus de ses propriétés cytotoxiques directes. En effet, elle peut réduire la réponse immunitaire antivirale, entre autres par l'inhibition de la synthèse d'anticorps neutralisants [36]. Plus récemment, des stratégies de criblage ont révélé de nouveaux candidats capables d'améliorer l'activité des virus oncolytiques. En utilisant cette stratégie, notre groupe a récemment découvert un composé synthétique sensibilisateur nommé VSe1 (*viral sensitizer* ou viro-sensibilisateur 1). Ce dernier augmente la réplication et la dissémination virales au sein des tumeurs. Alors que sa cible moléculaire reste inconnue, VSe1 semble affecter la réponse antivirale induite par les IFN [37]. D'autres équipes, utilisant le VHS-1, ont criblé des banques de composés pharmaceutiques déjà approuvées en clinique. Ils ont découvert que des inhibiteurs du transporteur nucléosidique ENT1 pouvaient augmenter l'activité oncolytique de ce virus en stimulant l'expression cellulaire de la ribonucléotide réductase, enzyme manquante dans plusieurs souches oncolytiques de VHS [38].

### Essais cliniques impliquant des virus oncolytiques

Actuellement, plusieurs essais cliniques évaluent l'efficacité thérapeutique des virus oncolytiques chez des patients atteints de divers néoplasmes. Les candidats viraux en phases II et III d'évaluation clinique sont listés dans le *Tableau 1*. Pour une revue plus exhaustive des essais cliniques terminés ou en cours, incluant ceux en phase I, nous invitons le lecteur à se référer à une revue récente publiée sur le sujet [39]. Entre autres, l'efficacité de l'OncoVEX GM-CSF (Talimogene laherparepvec, Amgen), une version modifiée du VHS 1, est actuellement évaluée dans un essai de phase III chez des patients atteints de mélanome. Le réovirus de sérotype 3 (souche Dearing, Reolysin, *Oncolytics biotech*) est présentement en fin d'évaluation clinique de phase III pour le traitement des cancers cervico-faciaux. Le VV modifié JX-594 (Jennerex) est, quant à lui, évalué en phase IIB pour le traitement de

<sup>1</sup> clinicaltrials.gov: NCT01628640

<sup>2</sup> clinicaltrials.gov : NCT00408590

l'hépatocarcinome<sup>3</sup>. Dans la majorité des protocoles cliniques, les virus oncolytiques sont injectés directement dans les tumeurs. Cette procédure limite l'utilisation des virus oncolytiques au traitement de tumeurs localisées, de taille limitée et facilement accessibles pour l'injection. Cependant, notre groupe a récemment démontré, dans un essai clinique de phase I, que l'injection de VV par voie intraveineuse induit des réponses antitumorales et permet une réplication spécifique du virus dans les tumeurs [40]. Au final, l'injection systémique des virus oncolytiques étend l'application de la virothérapie oncolytique à tous les types de tumeurs, qu'elles soient localisées ou disséminées (métastases).

## Conclusion

L'accès de plusieurs virus oncolytiques aux stades avancés de l'évaluation clinique laisse espérer une approbation imminente du premier virus oncolytique pour le traitement du cancer en Amérique du Nord et en Europe. Même si l'utilisation des virus oncolytiques de première génération se heurte à certains obstacles durant ces évaluations, la nouvelle génération s'apprête à prendre le relais. Développés à partir de souches plus agressives et/ou armés de transgènes, ces nouveaux virus oncolytiques présentent une meilleure activité anticancéreuse. Connexe à ces développements innovants, le mariage de la virothérapie et de la chimiothérapie, qui implique de nouvelles classes de composés, tels que les viro-sensibilisateurs, aboutit à un meilleur contrôle de l'efficacité de ces agents biothérapeutiques. En somme, ces développements laissent entrevoir un avenir prometteur pour cette plate-forme thérapeutique multimodale, d'une flexibilité et d'une spécificité remarquables. ♦

## SUMMARY

### Genetic, immunological, and pharmacological strategies to generate improved oncolytic viruses

Since over a century, medical literature has reported cases of viral infections leading to tumour regression. This phenomenon, now understood, can be exploited for cancer therapy. It involves viruses defined as "oncolytic". These viruses, either wild-type or genetically engineered, replicate preferentially in malignant cells. They induce tumour regression through various mechanisms including direct cell lysis and stimulation of an anti-tumour immune response. Several oncolytic viruses have reached late-stage clinical investigation and could be approved soon for treating certain neoplasms. While already promising, there is still room for improvement and various genetic, immunological, and pharmacological strategies are currently under development to increase their therapeutic efficacy. ♦

<sup>3</sup> voir [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) pour plus d'informations.

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Dock G. The influence of complicating diseases upon leukemia. *Am J Med Sci* 1904 ; 127 : 563-92.
2. Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Mol Ther* ; 15 : 651-9.
3. Sinkovics JG, Horvath JC. Natural and genetically engineered viral agents for oncolysis and gene therapy of human cancers. *Arch Immunol Ther Exp* 2008 ; 56 Suppl 1 : 3s-59s.
4. Asada T. Treatment of human cancer with mumps virus. *Cancer* 1974 ; 34 : 1907-28.
5. Breitbart CJ, Paterson JM, Lemay CG, et al. Targeted inflammation during oncolytic virus therapy severely compromises tumor blood flow. *Mol Ther* 2007 ; 15 : 1686-93.
6. Stanford MM, Breitbart CJ, Bell JC, McFadden G. Innate immunity, tumor microenvironment and oncolytic virus therapy: friends or foes? *Curr Opin Mol Ther* 2008 ; 10 : 32-7.
7. Alemany R. Cancer selective adenoviruses. *Mol Aspects Med* 2007 ; 28 : 42-58.
8. Stojdl DF, Lichty B, Knowles S, et al. Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat Med* 2000 ; 6 : 821-5.
9. Stojdl DF, Lichty BD, tenOver BR, et al. VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents. *Cancer Cell* 2003 ; 4 : 263-75.
10. Whitman ED, Tsung K, Paxson J, Norton JA. *In vitro* and *in vivo* kinetics of recombinant vaccinia virus cancer-gene therapy. *Surgery* 1994 ; 116 : 183-8.
11. Gnant MF, Puhmann M, Alexander HR, Jr., Bartlett DL. Systemic administration of a recombinant vaccinia virus expressing the cytosine deaminase gene and subsequent treatment with 5-fluorocytosine leads to tumor-specific gene expression and prolongation of survival in mice. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 3396-403.
12. Brun J, McManus D, Lefebvre C, et al. Identification of genetically modified Maraba virus as an oncolytic rhabdovirus. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 40-9.
13. Thorne SH, Hwang TH, O'Gorman WE, et al. Rational strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3350-8.
14. Naik S, Nace R, Barber GN, Russell SJ. Potent systemic therapy of multiple myeloma utilizing oncolytic vesicular stomatitis virus coding for interferon-beta. *Cancer Gene Ther* 2012 ; 19 : 443-50.
15. Zamarin D, Martinez-Sobrido L, Kelly K, et al. Enhancement of oncolytic properties of recombinant Newcastle disease virus through antagonism of cellular innate immune responses. *Mol Ther* 2009 ; 17 : 697-706.
16. Kirn DH, Wang Y, Liang W, et al. Enhancing poxvirus oncolytic effects through increased spread and immune evasion. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 2071-5.
17. Jin J, Liu H, Yang C, et al. Effective gene-viral therapy of leukemia by a new fiber chimeric oncolytic adenovirus expressing TRAIL: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Mol Cancer Ther* 2009 ; 8 : 1387-97.
18. Ungerechts G, Springfield C, Frenke ME, et al. Lymphoma chemovirotherapy: CD20-targeted and convertase-armed measles virus can synergize with fludarabine. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 10939-47.
19. Dingli D, Peng KW, Harvey ME, et al. Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter. *Blood* 2004 ; 103 : 1641-6.
20. Liu C, Russell SJ, Peng KW. Systemic therapy of disseminated myeloma in passively immunized mice using measles virus-infected cell carriers. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 1155-64.
21. Pol J, Rességuier J, Lichty B. Oncolytic viruses: a step into cancer immunotherapy. *Virus Adaptation and Treatment* 2012 ; 4 : 1-21.
22. Lee JH, Roh MS, Lee YK, et al. Oncolytic and immunostimulatory efficacy of a targeted oncolytic poxvirus expressing human GM-CSF following intravenous administration in a rabbit tumor model. *Cancer Gene Ther* 2009 ; 17 : 73-9.
23. Lei N, Shen FB, Chang JH, et al. An oncolytic adenovirus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor shows improved specificity and efficacy for treating human solid tumors. *Cancer Gene Ther* 2009 ; 16 : 33-43.
24. Kaur B, Cripe TP, Chiocca EA. "Buy one get one free": armed viruses for the treatment of cancer cells and their microenvironment. *Curr Gene Ther* 2009 ; 9 : 341-55.



## RÉFÉRENCES

25. Jarnagin WR, Zager JS, Klimstra D, *et al.* Neoadjuvant treatment of hepatic malignancy: an oncolytic herpes simplex virus expressing IL-12 effectively treats the parent tumor and protects against recurrence-after resection. *Cancer Gene Ther* 2003 ; 10 : 215-23.
26. Wong RJ, Chan MK, Yu Z, *et al.* Effective intravenous therapy of murine pulmonary metastases with an oncolytic herpes virus expressing interleukin 12. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 251-9.
27. Varghese S, Rabkin SD, Liu R, *et al.* Enhanced therapeutic efficacy of IL-12, but not GM-CSF, expressing oncolytic herpes simplex virus for transgenic mouse derived prostate cancers. *Cancer Gene Ther* 2006 ; 13 : 253-65.
28. Parker JN, Gillespie GY, Love CE, *et al.* Engineered herpes simplex virus expressing IL-12 in the treatment of experimental murine brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 2208-13.
29. Huang JH, Zhang SN, Choi KJ, *et al.* Therapeutic and tumor-specific immunity induced by combination of dendritic cells and oncolytic adenovirus expressing IL-12 and 4-1BBL. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 264-74.
30. Fukuhara H, Ino Y, Kuroda T, *et al.* Triple gene-deleted oncolytic herpes simplex virus vector double-armed with interleukin 18 and soluble B7-1 constructed by bacterial artificial chromosome-mediated system. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 10663-8.
31. Bridle BW, Stephenson KB, Boudreau JÉ, *et al.* Potentiating cancer immunotherapy using an oncolytic virus. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 4269-75.
32. Castelo-Branco P, Passer BJ, Buhman JS, *et al.* Oncolytic herpes simplex virus armed with xenogeneic homologue of prostatic acid phosphatase enhances antitumor efficacy in prostate cancer. *Gene Ther* 2010 ; 17 : 805-10.
33. Ottolino-Perry K, Diallo JS, Lichty BD, *et al.* Intelligent design: combination therapy with oncolytic viruses. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 251-63.
34. Le Boeuf F, Diallo JS, McCart JA, *et al.* Synergistic interaction between oncolytic viruses augments tumor killing. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 888-95.
35. Nguyen TL, Wilson MG, Hiscott J. Oncolytic viruses and histone deacetylase inhibitors-a multi-pronged strategy to target tumor cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010 ; 21 : 153-9.
36. Ikeda K, Ichikawa T, Wakimoto H, *et al.* Oncolytic virus therapy of multiple tumors in the brain requires suppression of innate and elicited antiviral responses. *Nat Med* 1999 ; 5 : 881-7.
37. Diallo JS, Le Bœuf F, Lai F, *et al.* A high-throughput pharmacoviral approach identifies novel oncolytic virus sensitizers. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 1123-9.
38. Passer BJ, Cheema T, Zhou B, *et al.* Identification of the ENT1 antagonists dipyridamole and dilazep as amplifiers of oncolytic herpes simplex virus-1 replication. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 3890-5.
39. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol* 2012 ; 30 : 658-70.
40. Breitbach CJ, Burke J, Jonker D, *et al.* Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans. *Nature* 2011 ; 477 : 99-102.
41. Touchefeu Y, Schick U, Harrington KJ. Le virus de la rougeole - Un futur traitement en cancérologie ? *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 388-94.
42. Lemay G. Apprivoiser nos ennemis pour en faire des alliés : la « virothérapie » anticancéreuse. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 339-40.
43. Janelle V, Poliquin L, Lamarre A. Le virus de la stomatite vésiculaire dans la lutte contre le cancer. *Med Sci (Paris)* 2013, 29 : 175-82.

### TIRÉS À PART

J.S. Diallo

## De la jaunisse à l'hépatite C

5 000 ans d'histoire



2<sup>e</sup> édition mise à jour  
Jean-Louis Payen



ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages

La jaunisse est un symptôme facilement identifiable ; il paraissait bien naturel que l'homme, confronté à une modification de la couleur de ses yeux et de sa peau ait de tous temps recherché les causes de cette transformation.

Il n'est donc pas surprenant que le premier traité de médecine, écrit 3 000 ans avant J.C. par un médecin sumérien, décrive déjà la jaunisse. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à ce symptôme. Ainsi, du démon *Ahhâzu* des Sumériens à la sophistication des biotechnologies qui permirent la découverte du virus de l'hépatite C, le lecteur cheminera sur une période de 5 000 ans au travers des différents continents. Ici encore, l'histoire se révèle une formidable source de réflexion : le foie souvent impliqué dans l'apparition des jaunisses est-il le siège de l'âme ?

Les expérimentations humaines chez des volontaires ou chez des enfants handicapés mentaux étaient-elles justifiées pour permettre la découverte des virus des hépatites ?

Le formidable développement de la transfusion sanguine, des vaccinations, mais aussi de la toxicomanie explique-t-il les épidémies d'hépatites du XX<sup>e</sup> siècle ?

Autant de questions qui sont abordées dans ce livre passionnant et accessible à tous.



**BON DE COMMANDE**

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris - Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **De la jaunisse à l'hépatite C, 5 000 ans d'histoire** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |