



LA FONDATION CANCER COFINANCE UN PROJET DE RECHERCHE

# 426 000 € pour les virus oncolytiques

La Fondation Cancer cofinance un projet de recherche mené conjointement par l'équipe du Dr Antonio Marchini du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et le *Deutsches Krebsforschungszentrum* (DKFZ). Le projet intitulé *Moving innovative oncolytic virus-based therapies into the clinic* vise le développement de traitements anticancéreux utilisant des virus oncolytiques.



**DR ANTONIO MARCHINI**  
Chercheur au LIH

## BIOGRAPHIE

### Nom :

- Dr Antonio Marchini

### Date de naissance :

- février 1966

### Titre :

- docteur en biologie

### Chercheur au LIH :

- depuis janvier 2017

En décembre 2016, le LIH et le DKFZ ont entériné la création d'une nouvelle unité de recherche commune qui a vu le jour en janvier 2017. Cette unité de recherche binationale, nommée LOVIT pour *Laboratory of Oncolytic-Virus-Immuno-Therapeutics*, aura pour objectif de rechercher le développement de traitements anticancéreux utilisant des virus oncolytiques. Cette nouvelle unité sera dirigée par le Dr Antonio Marchini, un scientifique italien actif depuis 10 ans dans le domaine de la virothérapie en tant que traitement anticancéreux. La création de cette nouvelle unité a été rendue possible grâce au soutien de la Fondation Cancer qui cofinance le projet avec le LIH et le DKFZ.

## Les virus oncolytiques

Les virus oncolytiques sont des agents anticancéreux prometteurs puisqu'ils détruisent les cellules cancéreuses de manière ciblée et provoquent des réponses immunitaires efficaces en stimulant la défense naturelle de

l'organisme pour combattre le cancer. La validation récente du premier virus oncolytique en tant que traitement des cancers de la peau métastatiques (mélanomes) par la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis et l'Agence européenne des médicaments en Europe a donné un élan important à la virothérapie oncolytique, et a conduit à la mise en test récente d'un nombre grandissant de virus oncolytiques étudiés lors d'essais cliniques pour le traitement de différents tumeurs. L'utilisation de ce type de virus est extrêmement prometteuse, notamment combinée avec d'autres traitements anticancéreux : la virothérapie est en effet compatible avec l'administration d'autres médicaments, et des effets de synergie ont par exemple été remarqués lors de la combinaison de la virothérapie avec de la chimiothérapie, de la radiothérapie et, plus récemment, de l'immunothérapie.

Parmi les virus oncolytiques testés actuellement lors d'essais cliniques figure le parvovirus de rat H-1PV

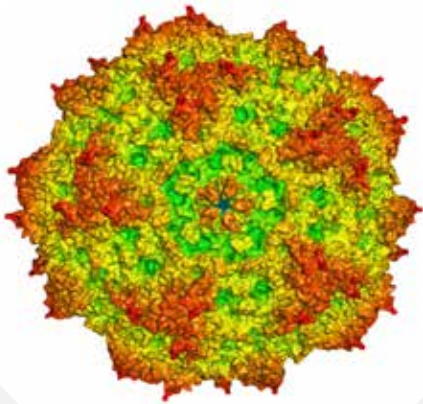


Figure 1

Parvovirus oncolytique H-1PV. Le parvovirus H-1PV de rat est un virus oncolytique qui ne cause pas de maladie chez l'Homme et qui est capable de se reproduire spécifiquement dans les cellules cancéreuses et de les tuer.

Ce virus a été testé comme thérapie dans un essai clinique chez des patients atteints d'un glioblastome récidivant (tumeur cérébrale).

L'étude montre que le traitement par H-1PV est sûr et bien toléré, et présente de premiers signes d'efficacité anticancéreuse. Cependant, un développement plus poussé est nécessaire pour améliorer les résultats cliniques. La présente figure montre un modèle de la surface du virus H-1PV (pris de Xavier *et al.*, JVI 2012).

(Figure 1). Ce virus ne provoque pas de maladie chez l'Homme ; il infecte en général les rats. Il a cependant la capacité d'exploiter certaines caractéristiques des cellules cancéreuses pour son propre intérêt, les infectant et s'y multipliant tel un parasite. Mais son action ne se limite pas à cela : après sa multiplication, le virus, telle une bombe à retardement, induit la destruction de la cellule cancéreuse infectée par lyse cellulaire ce qui induit la libération des nouvelles particules virales qui peuvent à leur tour se multiplier et infecter des cellules cancéreuses au sein de la tumeur, leur propagation étant facilitée par leur très petite taille. Ce phénomène détruit les cellules cancéreuses sans toucher aux cellules saines. De plus, l'éclatement de la cellule cancéreuse s'accompagne de la libération de molécules spécifiques qui alertent, puis activent le système immunitaire et le conduisent à réagir contre le cancer. De cette manière, le système immunitaire devient le meilleur allié du virus en éliminant même les cellules cancéreuses qui ne sont pas directement attaquées par le virus et qui, par exemple, forment des métastases.

### La stratégie du cheval de Troie

Pour améliorer l'efficacité du parvovirus, l'une des stratégies adoptées par LOVIT est le développement de virus chimériques innovants. Il s'agit de virus conçus par génie génétique contenant des éléments de différents virus. Une première génération de chimères, appelées chimères Ad-PV, a été développée au DKFZ par l'équipe du Dr Marchini, en insérant une version génétiquement modifiée du génome H-1PV dans le génome d'un adénovirus. Les adénovirus sont parmi les virus les plus couramment utilisés dans les vaccins et pour le transfert de gènes thérapeutiques.

Dans une étude de preuve de concept, les chimères Ad-PV ont efficacement infecté les cellules cancéreuses et ont produit des particules de parvovirus fonctionnelles et infectieuses (Figure 2). Il s'agit du premier exemple d'une « stratégie du cheval de Troie » : un virus (l'adénovirus) est utilisé comme navette (cheval de Troie) pour amener le génome d'un autre virus (parvovirus) dans les cellules cancéreuses à partir desquelles les

particules virales appartenant à une famille différente sont formées et libérées à l'extérieur des cellules infectées. Ces particules virales sont ensuite capables d'infecter des cellules cancéreuses voisines, de les tuer et d'induire des cycles secondaires d'infection, amplifiant ainsi l'effet initial de destruction cellulaire du virus chimère.

LOVIT vise à développer davantage cette nouvelle technologie et à étudier le potentiel thérapeutique des chimères d'adénovirus-parvovirus (Ad-PV), espérant fournir des preuves précliniques de leur activité anticancéreuse renforcée.

« Il s'agit d'un tout nouveau concept dans le domaine de la virothérapie oncolytique », explique le Dr Marchini, responsable de l'unité de recherche LOVIT. « Il combine les avantages et contourne les limitations de deux virus distincts. Le virus chimère Ad-PV actuel est un prototype qui offre un grand nombre de possibilités de recherche et de développement pour améliorer encore son potentiel anticancéreux. Nous pensons même insérer des gènes thérapeutiques dans

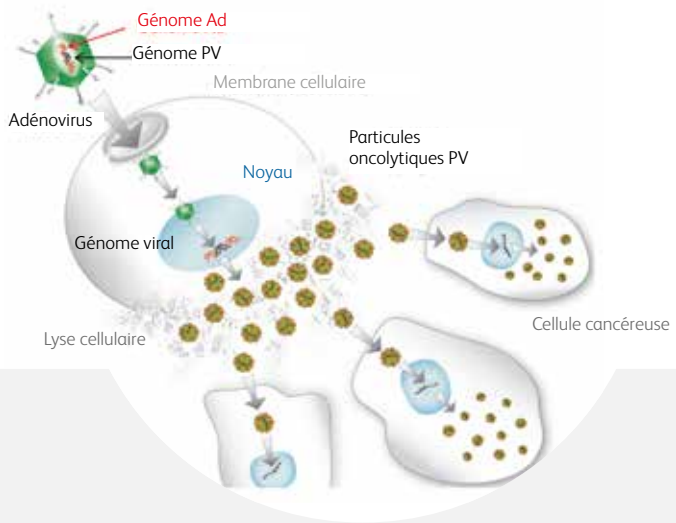


Figure 2

La stratégie du virus chimère Ad-PV. Pour obtenir le virus chimère Ad-PV, le génome du parvovirus oncolytique entier (PV, en noir) a été inséré dans le génome d'adénovirus (Ad, en rouge). Il a été démontré que ce virus chimère arrive à délivrer efficacement le génome du parvovirus dans des cellules cancéreuses, au sein desquelles de nouvelles

particules virales sont générées, induisent une lyse cellulaire et infectent des cellules cancéreuses voisines.

le génome du virus chimérique. LOVIT étudie également les stratégies de combinaison entre les virus chimères et d'autres traitements anticancéreux. Notre objectif est de développer une deuxième génération de virus chimères Ad-PV et des traitements combinés pour ensuite en tester le potentiel clinique. Notre objectif est de lancer notre premier essai clinique au Luxembourg d'ici 5 ans.»

La nouvelle unité de recherche, qui pourra bénéficier des équipements et locaux du LIH comme du DKFZ, sera initialement composée de sept à huit membres. Au LIH, LOVIT sera intégré au *Department of Oncology* et collaborera étroitement avec les autres unités de recherche du département, en particulier avec le *NorLux Neuro-Oncology Laboratory* travaillant sur les tumeurs cérébrales. « Au départ, » – poursuit Dr Marchini – « en collaboration avec nos collabo-

rateurs du LIH et du DKFZ, nous ciblerons le glioblastome et le cancer du pancréas qui comptent parmi les cancers les plus mortels sans traitements efficaces. À l'avenir, nous envisageons d'étendre notre recherche à d'autres maladies comme les cancers du poumon. Notre objectif est d'établir des collaborations supplémentaires au niveau national comme à l'international afin d'accélérer la recherche sur le cancer et de faire bénéficier les patients de nouvelles découvertes. Nous sommes particulièrement redevables envers la Fondation Cancer qui soutient notre programme de recherche et l'unité LOVIT dans sa lutte contre le cancer. Nous mettrons tout en œuvre en espérant pouvoir offrir de nouveaux traitements aux patients touchés par le cancer. »



**REMISE DE CHÈQUE**

(de g. à dr.) Monsieur Karl-Heinz Dick, directeur administratif et financier du LIH, Dr Carlo Bock, président de la Fondation Cancer, Dr Antonio Marchini et Lucienne Thommes, directrice de la Fondation Cancer.