

Unité de recherche Inserm 445
“Immunologie des pathologies infectieuses et tumorales”

Directeur : Jean-Gérard Guillet

“Nous faisons de la recherche fondamentale sur la pathologie humaine”. C’est ainsi que Jean-Gérard Guillet présente l’unité, nouvellement créée, dont il est le jeune directeur et qui est issue de l’unité 152 “Immunologie interactions cellulaires et moléculaires”, dirigée, précédemment, par Jean-Paul Lévy. Le thème fédérateur concerne les relations entre le système immunitaire et la cellule modifiée par l’infection du virus VIH ou par transformation maligne.

L’observation de l’histoire naturelle de la maladie sous-tend une démarche de recherche qui ne cesse de faire des “allers et retours” entre la recherche clinique, la recherche biologique et l’étude des modèles animaux.

Le “temps zéro” de l’infection

L’une des questions encore mal élucidées dans le domaine de l’infection par le virus du sida est celle des tous premiers événements qui prennent place lorsque le virus entre en contact avec la muqueuse, lors de la transmission sexuelle. Le virus dispose, en effet, de quelques jours pour se répliquer, pendant lesquels l’immunité non spécifique sera d’abord sollicitée, avant que le système immunitaire spécifique ne réagisse ; l’ensemble de ces tous premiers événements constitue la primo-infection. Or, de nombreux travaux laissent penser que ces premiers jours représentent un moment-clé pour l’évolution de l’infection. L’observation de ce “temps zéro” est impossible chez l’homme, d’où le choix stratégique de recourir à l’étude sur le macaque qui développe une maladie très semblable à celle de l’homme lorsqu’il est infecté par un virus (le VIS) pathogène dans cette espèce. Cette approche s’est concentrée sur le rôle de la barrière épithéliale du rectum ou du vagin ; elle a donné lieu également au développement d’une technique nouvelle, la cytométrie sur filtre ou sur lame, permettant de suivre très précisément l’infection sur biopsie. Ces travaux devraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie de l’infection humaine et de mettre en place des modèles de protection, suite à l’infection par voie muqueuse.

La piste des lymphocytes T cytotoxiques

Le deuxième axe d’intérêt de l’unité privilégie la recherche sur les cellules lymphocytaires T cytotoxiques. Celles-ci provoquent la lyse des cellules infectées par le VIH ou libèrent des facteurs contrôlant le cycle viral, offrant, pour cette raison, une piste intéressante pour la recherche d’un vaccin à médiation cellulaire. Fidèle à sa démarche de questionnement clinique, l’équipe de chercheurs a conduit une étude systématique, pour connaître la réponse individuelle des patients et chercher à établir une corrélation entre le maintien au stade asymptomatique et la présence ou, plus précisément, la fonction, des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus. Dans un second temps, les chercheurs ont porté leur attention sur la cible virale de ces derniers et ont identifié les épitopes précis qui sont reconnus. En collaboration avec une équipe du CNRS, spécialisée dans la synthèse peptidique (M Tartar à Lille), ils ont mis au point une stratégie utilisant des peptides synthétiques associés à des composés lipidiques (lipopeptides). Cette approche a été testée chez le macaque infecté par le VIS et va permettre de poursuivre les recherches, en évaluant l’induction des réponses immunitaires à médiation cellulaire dans des essais chez des volontaires sains.

La recherche d’un vaccin antitumoral

Le troisième axe de l’unité concerne le cancer et, plus spécifiquement, les cancers du sein et de l’utérus. La même démarche que celle décrite précédemment pour l’infection par le VIH est adaptée à la cellule cancéreuse. Celle-ci, transformée sous la pression d’oncogènes,

exprime-t-elle, suite à la dégradation intracellulaire, des épitopes tumoraux qui pourraient être reconnus par les cellules T ? Ayant obtenu une réponse positive chez des patients, les chercheurs, en collaboration avec d'autres unités regroupées dans le cadre de l'institut fédératif de recherche de l'Institut Cochin de génétique moléculaire (ICGM), travaillent aujourd'hui sur des souris transgéniques. Les études sur les cancers spécifiques se développent; qui ont pour objectif d'identifier les cibles moléculaires qui pourraient induire une réponse immunitaire et offrir, ainsi, une piste pour la recherche d'un vaccin anti-tumoral.