HAL
open science

Le virus de la stomatite vésiculaire dans la lutte contre le cancer

Valérie Janelle, Laurent Poliquin, Alain Lamarre

To cite this version:

Valérie Janelle, Laurent Poliquin, Alain Lamarre. Le virus de la stomatite vésiculaire dans la lutte contre le cancer. Médecine/Sciences, 2013, 29 (2), pp.175-82. 10.1051/medsci/2013292015 . pasteur-01131063

HAL Id: pasteur-01131063

https://riip.hal.science/pasteur-01131063v1

Submitted on 12 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

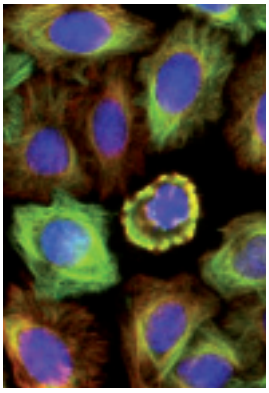
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

médecine/sciences 2013 ; 29 : 175-82

Le virus de la stomatite vésiculaire dans la lutte contre le cancer

Valérie Janelle[1,3], Laurent Poliquin[2,3], Alain Lamarre[1,3]

> Le cancer est une maladie aux multiples facettes qui touche de plus en plus de personnes à travers le monde. L'utilisation de virus pour éliminer sélectivement les cellules cancéreuses s'avère être une nouvelle voie thérapeutique prometteuse. Certains virus, dont celui de la stomatite vésiculaire (VSV), sont des prototypes étudiés intensivement dans cette optique. Dans ce contexte de virothérapie oncolytique, une meilleure compréhension des mécanismes d'infection et de recrutement du système immunitaire pourra s'avérer très utile pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses efficaces. <



[1]Laboratoire d'immunovirologie, institut national de la recherche scientifique, INRS-institut Armand-Frappier, 531 boulevard des Prairies, H7V 1B7 Laval, Québec, Canada ;
[2]Département des sciences biologiques, université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada ;
[3]Centre de recherche Biomed, Montréal, Québec, Canada.
valerie.janelle@iaf.inrs.ca
poliquin.laurent@uqam.ca
alain.lamarre@iaf.inrs.ca

Un virus étudié depuis longtemps

Notre connaissance des virus ne date pas d'hier ! Que l'on attribue la paternité de la découverte des virus à Pasteur et Koch en 1880 pour leur théorie germinale, à Dimitri Iwanowski en 1892 pour ses plants de tabac, ou encore à Martinus Beijerinick en 1898 pour sa vision moderne du *contagium vivum fluidum* (agent vivant infectieux), les particules virales sont l'objet de beaucoup d'attention depuis de nombreuses décennies. C'est particulièrement vrai du virus de la stomatite vésiculaire (VSV), un prototype qui a été très étudié et a contribué à des découvertes de processus autant cellulaires que viraux.

Membre de la famille des *Rhabdoviridae*, le VSV n'est pas endémique en Amérique du Nord et l'infection humaine est généralement asymptomatique [1, 2]. C'est un virus enveloppé en forme de balle de fusil contenant un génome d'ARN de polarité négative codant pour cinq protéines : la nucléocapside (N), la phosphoprotéine (P), la protéine de la matrice (M), la glycoprotéine d'enveloppe (G), et l'ARN polymérase ARN-dépendante (L) [1, 3]. On connaît maintenant en détail le cycle de réplication du VSV qui peut infecter une grande variété de types cellulaires et d'espèces diverses *(Figure 1)*.

Vignette (Photo © Inserm - Emmanuelle Soleilhac).

Il a été démontré récemment que l'entrée cellulaire se fait *via* la base du virus par l'attachement d'un trimère de glycoprotéines à son récepteur cellulaire encore inconnu [4]. Cette liaison induit l'internalisation du virion par une endocytose dépendante de la clathrine impliquant une polymérisation de l'actine [5]. Des études de cristallographie ont démontré qu'après la formation de l'endosome, l'acidification de la vésicule génère un changement de conformation de la protéine G qui permet l'interaction du virus avec la membrane endosomale et l'enclenchement du processus de fusion [6]. Ce changement d'état de la protéine G est dépendant du pH et réversible ; la protéine adopte une conformation inactive après l'étape de fusion [7].

La fusion du virus à l'endosome permet ensuite la libération du matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule hôte. Dès lors, la polymérase virale associée à trois phosphoprotéines forme une transcriptase capable de générer de façon asymétrique les ARNm des cinq protéines virales. Elle est également responsable de l'ajout aux ARNm d'une coiffe méthylée en position 5' et d'une queue poly-(A), sans l'intervention de protéine cellulaire [8]. Une fois atteint un niveau suffisant de nucléoprotéine traduite, celle-ci se combine avec une phosphoprotéine et la polymérase afin de former la réplicase qui donnera naissance à un brin d'ARN négatif à partir du brin mère positif. Des études de cristallographie ont permis de déterminer que P agit comme une chaperonne en conduisant N au site de réplication virale et en la stabilisant avec la polymérase associée à l'ARN. Puis, la protéine N se lie directement à l'ARN pour former un complexe oligomérique de haut poids moléculaire en forme d'anneau encapsidant le génome en son centre chargé positivement, afin qu'il résiste à la dégradation par les RNases [9].

DOI : 10.1051/medsci/2013292015

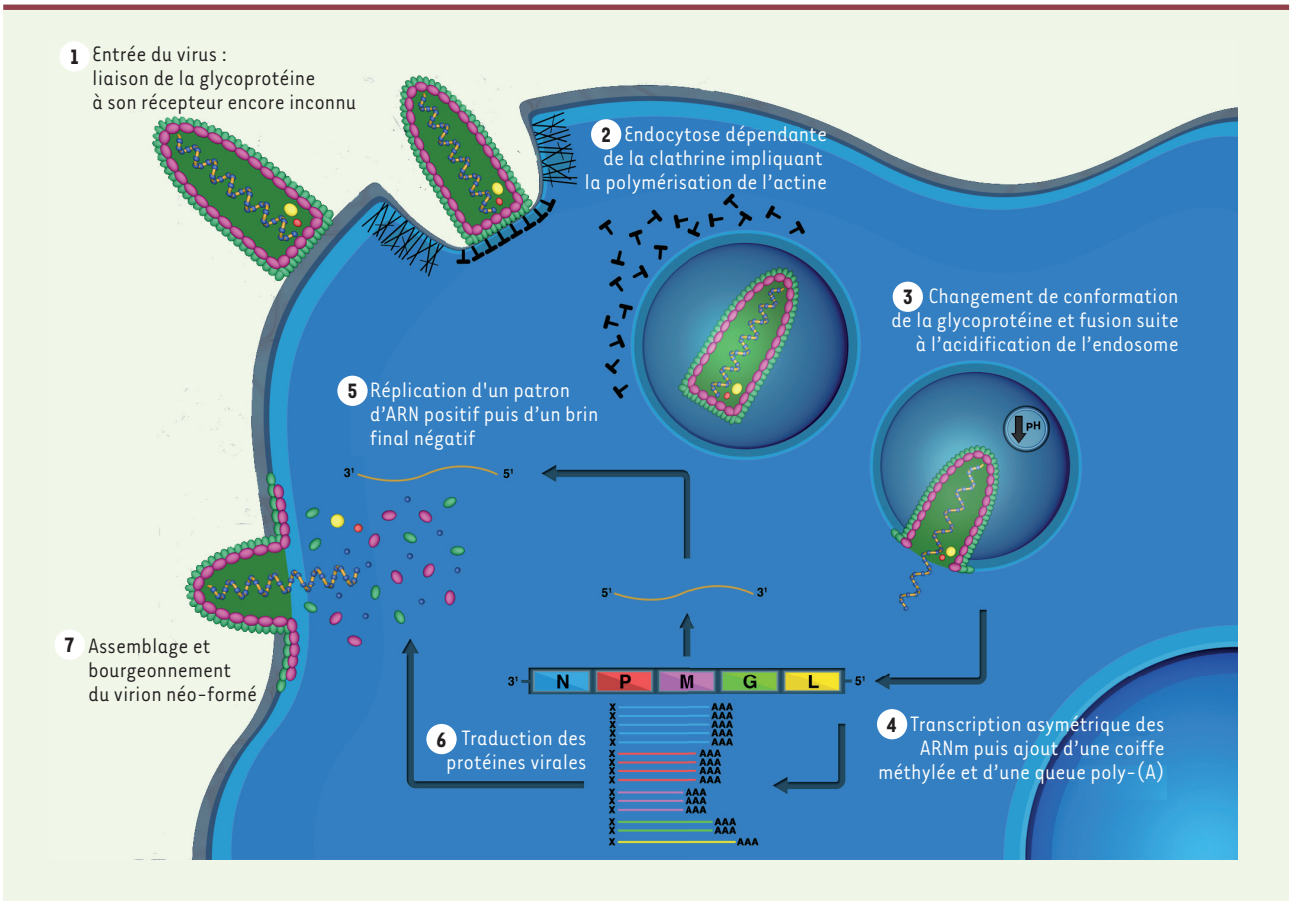


Figure 1. Cycle de réplication du VSV. Le VSV se lie *via* sa base aux cellules cibles par un trimère de glycoprotéines sur son récepteur encore inconnu. L'entrée se fait par une endocytose dépendante de la clathrine impliquant la polymérisation de l'actine. Suite à l'acidification de l'endosome, un changement de conformation de la protéine G permet la fusion menant à la libération du matériel génétique du virus dans le cytoplasme de la cellule infectée. La transcription et la réplication sont assurées par la polymérase virale associée à une combinaison de phosphoprotéines et/ou de protéines de la nucléocapside. Les protéines N liées au nouveau brin d'ARN de polarité négative seront amenées à la membrane, et le bourgeonnement de la particule, induite par la glycoprotéine avec l'aide de la protéine de la matrice, pourra générer de nouveaux virions réplicatifs.

Finalement, lors du bourgeonnement, la protéine M, à qui l'on doit la forme particulière en balle de fusil, pourra s'associer avec la protéine G à la surface cellulaire [10]. Cette dernière, *via* son domaine cytoplasmique, servira alors de signal de reconnaissance pour le complexe ARN-N et complètera l'assemblage du virus, toujours aidé par son association avec M [11].

Une protéine aux multiples applications

Beaucoup d'études ont permis d'en apprendre davantage sur les différentes protéines du VSV. En effet, la protéine de la matrice (M), la plus petite mais la plus abondante du virion, est maintenant considérée comme la protéine clé pour l'assemblage, le bourgeonnement ainsi que l'induction de l'effet cytopathique du VSV [8, 12]. Ainsi, il a été démontré que la protéine M était responsable de l'arrondissement des cellules infectées, en raison probablement de sa capacité d'interaction avec la tubuline [13, 14].

D'autres études ont également établi que la protéine M joue un rôle important dans l'inhibition de la transcription et de la traduction cellulaires, *via* son interaction avec le complexe de la polymérase cellulaire [15] et le complexe d'initiation de la traduction eIF4F (*eukaryotic initiation factor*) [16] respectivement. D'autres particularités importantes de ce virus viennent du fait que la protéine M peut bloquer le transport nucléocytoplasmique d'ARNm *via* son interaction avec la protéine nucléaire NUP98 (*nuclear pore complex protein 98*) [17]. Lorsque la méthionine 51 (M_{M51R}) de M est mutée, l'interaction entre la protéine virale M et les nucléoporines cellulaires est inhibée, libérant l'export des ARNm et permettant, par exemple, la sécrétion de l'interféron (IFN) de type I par les cellules infectées [18, 19]. Ce virus muté est toutefois atténué par comparaison

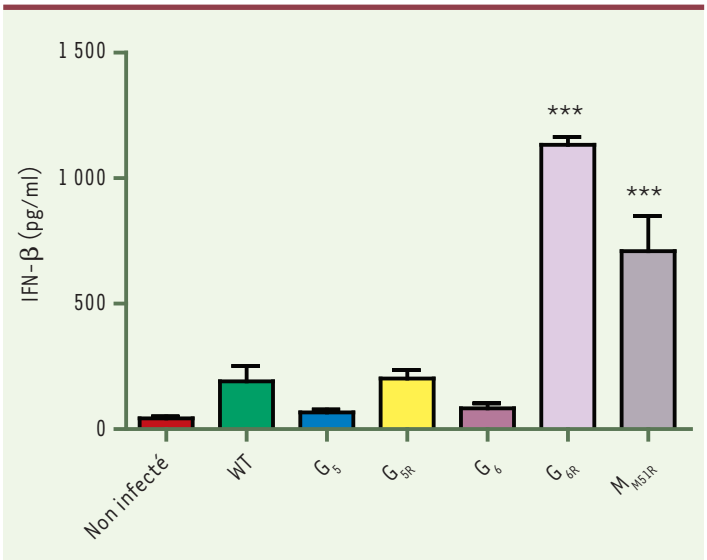


Figure 2. Induction de l'interféron-β par différents mutants du VSV. Comparaison de l'induction d'interféron-β 24 h après l'infection à faible multiplicité d'infection (MOI, 0,1) avec les souches sauvage (WT) et mutantes du VSV pour la protéine de la matrice (M_{M51R}) et la glycoprotéine d'enveloppe (G_5, G_{5R}, G_6, G_{6R}). *** $p < 0,001$ par rapport au contrôle non infecté.

avec la souche virale parentale, l'altération de l'inhibition de la transcription et de la traduction cellulaires entraînant un retard de la lyse cellulaire [20].

D'autres mutations bien avantageuses

Plusieurs études ont aussi décrit différents rôles de la glycoprotéine d'enveloppe (G) du VSV. Elle intervient dans l'attachement à la membrane et la fusion membranaire, et sa liaison à la protéine M permet d'accroître l'efficacité de bourgeonnement des particules virales [21]. Outre sa participation à l'assemblage des virions, cette protéine pourrait aussi induire une forme de cytotoxicité [22] et, dans certaines conditions, la lyse des cellules tumorales [23].

Des mutations dans la glycoprotéine du VSV ont aussi été associées à un potentiel oncolytique important. Les mutants G_5, G_{5R}, G_6 et G_{6R}, de l'isolat San Juan du sérotype Indiana sont, entre autres, actuellement étudiés dans cette perspective. Leur isolement a été fait sans mutagenèse selon leur phénotype : en effet, ils entraînent la formation de petites plages de lyse[1] en présence de cellules pouvant produire de l'IFN, mais des plages de taille normale en présence de cellules dont la voie de l'IFN est abolie, ce qui suggère leur capacité à induire cette molécule antivirale [24]. De plus, les mutants G_5 et G_6 s'avèrent être thermosensibles, en raison probablement de la substitution d'un acide aspartique en position 216 par une glycine qui éliminerait un lien ionique stabilisant la protéine. Les mutants G_{5R} et G_{6R} quant à eux, retrouvent leur résistance à des températures avoisinant les 40 °C. Ces mutants de la glycoprotéine du VSV sont des candidats très intéressants pour la recherche en oncolyse virale puisqu'ils se répliquent et affectent le métabolisme cellulaire de façon analogue au virus sauvage, tout en permettant la sécrétion d'IFN dans des fibroblastes murins, ce qui laisse présager une bonne protection des tissus sains avoisinant une tumeur [25] *(Figure 2)*.

Induction de différents types de mort cellulaire lors de l'oncolyse

Au début des années 2000, plusieurs équipes ont pu établir un rôle direct de la protéine de la matrice (M) dans l'induction de l'apoptose des cellules infectées en réponse au stress occasionné par le blocage de l'exportation des ARNm du noyau et la diminution consécutive de la synthèse protéique [26, 27]. En se concentrant sur les nouvelles propriétés attribuées à la glycoprotéine d'enveloppe du VSV, notre laboratoire a également pu démontrer que certaines mutations de la protéine G peuvent contribuer à l'induction rapide et efficace de la mort cellulaire dans plusieurs types de cellules tumorales *(Figure 3)*, et ce en raison d'une augmentation de l'apoptose des cellules infectées [25].

Avec le temps, les caractéristiques phénotypiques de l'apoptose ont été approfondies et un nouveau concept a vu le jour. Une apoptose « immunogène » signifie que la mort cellulaire est capable de déclencher une réponse immunitaire de l'hôte, généralement contre sa propre tumeur [56]. Ce processus implique principalement l'exposition de la calréticuline à la surface cellulaire et le relargage de HSP (*heat shock protein*) ou encore de HMGB1 (*high-mobility group box 1 protein*). L'expression de ces protéines permet, entre autres, aux cellules dendritiques de reconnaître les cellules apoptotiques et de déclencher une réponse immunitaire contre ces dernières. Nous avons d'ailleurs démontré que l'infection par VSV permet une augmentation significative de l'exposition de calréticuline à la surface cellulaire. Cette induction d'apoptose immunogène semble dépendre, entre autres, de la protéine M, puisque la souche mutante M_{M51R} n'induit pas une telle augmentation *(Figure 4)*.

La protéine G a aussi été associée à l'induction de l'apoptose. Lors de son expression à la surface des

[1] Afin de déterminer si un virus a la capacité d'induire la sécrétion d'interféron de type I dans les cellules infectées, on peut procéder à un test de plage de lyse. Pour ce faire, on infecte des cellules susceptibles au virus et compétentes pour la production d'interféron. On mesure ensuite la largeur des plages de lyse générées par l'infection, ce qui donne un indice de la dissémination virale aux cellules adjacentes. On refait ensuite la même procédure sur des cellules déficientes dans la cascade d'IFN ou cultivées en présence de concentrations connues d'inhibiteurs d'interféron. Si les plages de lyses sont plus larges, ceci démontre que l'interféron de type I est bel et bien induit par l'infection et limite la réplication dans les cellules avoisinantes suite à son action paracrine.

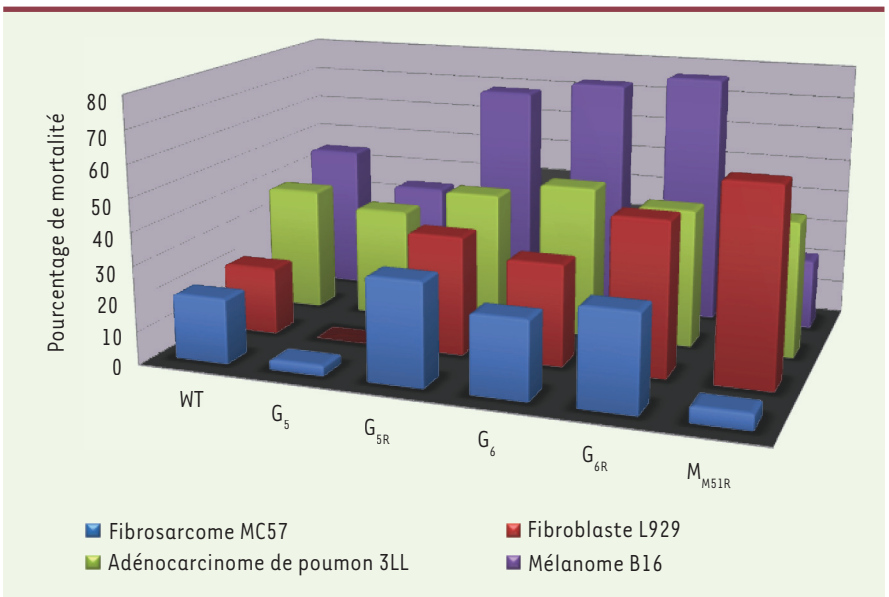


Figure 3. Mortalité cellulaire induite par différents mutants du VSV. Comparaison de l'induction de la mort cellulaire après 36 h d'infection à forte multiplicité d'infection (MOI, 20) avec les souches sauvage (WT) et mutantes du VSV pour la protéine de la matrice (M_{M51R}) et la glycoprotéine d'enveloppe (G_5, G_{5R}, G_6, G_{6R}) sur une lignée cellulaire murine non transformée (L929) et trois lignées tumorales (3LL, MC57, B16).

cellules infectées, elle conduit à la fusion dépendante du pH de membranes cellulaires et, éventuellement, à la mort cellulaire associée à une déplétion métabolique et à une perte d'intégrité mitochondriale [28, 29]. Il a d'ailleurs été démontré que l'expression de la glycoprotéine d'enveloppe du VSV sur des cellules de mélanome murin pouvait permettre la fusion de ces cellules à des cellules dendritiques, et ainsi générer de puissants hybrides immunogéniques de courte vie [30]. Différents mutants de VSV (au niveau de la protéine G) ont également montré un potentiel d'induction de l'apoptose varié. Une combinaison de ces mutations, associées ou non à la mutation M51R de la protéine de la matrice, pourrait peut-être permettre une synergie des effets observés.

Les virus peuvent être utilisés comme outils thérapeutiques, et ainsi être manipulés afin d'induire efficacement la mort de cellules cibles. En y insérant des gènes d'intérêt, on peut les transformer en vecteurs dynamiques. Une perspective intéressante pourrait être d'utiliser la protéine apoptine, provenant du virus de l'anémie infectieuse du poulet, pour augmenter l'activité oncolytique de certains virus. Une des caractéristiques remarquables de cette protéine est sa capacité à induire directement l'apoptose et ce spécifiquement dans les cellules tumorales, les cellules primaires et non transformées étant résistantes [31]. Ce phénomène est dépendant de Bcl-2 et des caspases, et fait intervenir Apaf1 (*apoptotic peptidase activating factor 1*) et l'apoptosome dans l'induction de la mort induite par la mitochondrie [32]. L'insertion de cette protéine apoptine dans un virus comme le VSV pourrait conférer des propriétés oncolytiques additionnelles très intéressantes.

Un virus en lice pour la virothérapie oncolytique

La lyse cellulaire directe et l'induction de la mort par apoptose immunogénique de cellules tumorales *in vivo* semblent attrayantes dans un but thérapeutique. C'est pourtant loin d'être la seule raison motivant l'utilisation du VSV dans un tel contexte. En effet, ce virus est un candidat très intéressant en raison de ses caractéristiques intrinsèques d'oncolyse. Il a été démontré que le VSV peut se répliquer préférentiellement dans les cellules ne répondant pas à l'IFN ou y étant résistantes, ce qui est le cas de près de 80 % des tumeurs humaines [3, 33]. Cependant, le VSV a aussi évolué afin d'échapper à un contrôle antiviral cellulaire dans les tissus sains. En effet, le blocage de l'exportation nucléaire des ARNm codant pour l'IFN par la protéine M permet au virus de se répliquer dans tout type cellulaire. C'est pourquoi l'étude de virus mutants au niveau de cette protéine entre autres, permet de sélectionner les souches capables de réplication dans les lignées tumorales déficientes pour cette voie de signalisation antivirale [3, 34-37].

Dans une optique de thérapie utilisant des virus oncolytiques, il devient évident qu'il sera impératif de développer des outils sûrs, efficaces et ciblés afin d'optimiser les traitements de patients cancéreux. L'utilisation d'un virus chez un hôte affaibli par la maladie devra également être étroitement suivie. Des études menées par notre laboratoire, ainsi que d'autres, ont démontré que lors de l'administration intratumorale de $1{,}5 \times 10^9$ particules de VSV, le virus était fortement contrôlé par les anticorps neutralisants et ne provoquait aucun signe de toxicité chez la souris. Toujours dans le cas du VSV, la production d'IFN, de même que la réponse immunitaire innée *via* la stimulation de la voie de signalisation MyD88 engagée par les *Toll-like receptor*-4 (TLR4) ou TLR7, jouent un rôle crucial dans le contrôle de l'infection par les cellules saines, limitant la réplication aux cellules tumorales [38-40].

Promouvoir l'implication du système immunitaire

Le concept d'oncolyse virale est apparu dès le début du XXe siècle, lors de l'observation d'une rémission

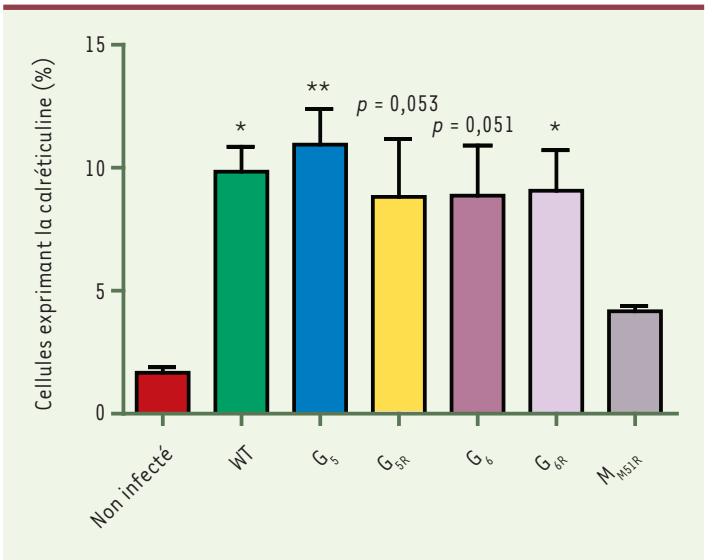


Figure 4. Expression cellulaire de la calréticuline en réponse à l'infection par différents mutants du VSV. Comparaison de l'expression de la calréticuline à la surface cellulaire après 12 h d'infection à forte multiplicité d'infection (MOI, 20) avec les souches de VSV sauvages (WT) et mutantes pour la protéine de la matrice (M_{M51R}) et la glycoprotéine d'enveloppe (G_5, G_{5R}, G_6, G_{6R}). * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ par rapport au contrôle non infecté.

soudaine chez une patiente atteinte de leucémie qui avait contracté une infection par le virus influenza [41]. On a alors réalisé que les mécanismes de protection, de réparation cellulaire et d'apoptose étaient déficients dans les cellules cancéreuses, celles-ci pouvant devenir des cibles pour certains virus [42]. Les virus infectent souvent plusieurs types de cellules, mais l'infection ou la dissémination sera contrôlée dans les cellules saines, tandis que les cellules tumorales seront le lieu d'une réplication virale efficace. Lors de la lyse de ces cellules, des particules virales et différents antigènes tumoraux seront relâchés. Ce sont ces antigènes tumoraux, dans un contexte pro-inflammatoire induit par l'infection, qui pourront être reconnus par des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, comme les cellules dendritiques, afin d'induire une réponse spécifique des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) *(Figure 5)*.

Dans ce scénario, le virus sert donc d'inducteur et provoque la migration d'effecteurs immunitaires innés et adaptatifs au site tumoral. En effet, le microenvironnement tumoral se développe généralement de façon à contrer la reconnaissance immunitaire ou en induisant une immunosuppression. L'infection préférentielle des cellules tumorales par un virus comme le VSV permet de briser cet état de tolérance en favorisant une inflammation locale qui permet le recrutement des différentes cellules immunitaires et l'activation spécifique de lymphocytes T infiltrants.

Cependant, un des enjeux majeur, en particulier pour assurer un contrôle rigoureux de la dissémination virale, demeure le mode d'administration du traitement. Beaucoup d'études dans des modèles murins reposent sur l'infection intratumorale pour maximiser l'infection des cellules cibles, mais les résultats ne seront pas toujours transposables à l'humain. Il faudra alors envisager le développement d'une administration systémique, ce qui peut engendrer l'élimination du virus par le système immunitaire avant même que celui-ci ne parvienne au site d'intérêt. C'est pour ces raisons que plusieurs virus sont présentement étudiés, dont certains génétiquement modifiés pour cibler leur entrée dans des cellules tumorales bien précises, ou encore pour tenter d'échapper momentanément à la reconnaissance immune.

Les percées en virothérapie oncolytique

Durant les dernières années, plusieurs stratégies ont évalué comment contourner les obstacles liés à la virothérapie oncolytique [57]. Ainsi, il a été proposé d'insérer dans le génome de divers virus des sites de liaison à des microARN précis [43]. De cette façon, les cellules saines produisant ces microARN seront en mesure de reconnaître l'ARN viral et de le détruire afin de limiter l'infection. Les cellules tumorales, quant à elles, perdent souvent ces propriétés de régulation de l'ARN et donc ne peuvent contrôler efficacement l'infection.

D'autres équipes ont également trouvé des façons ingénieuses de « cacher » les particules virales au système immunitaire, soit en les adsorbant directement sur des lymphocytes T [44] ou encore en les recouvrant de molécules inertes, comme le polyéthylène glycol [45]. Ce processus serait très intéressant dans le cadre d'une thérapie par VSV puisque ce virus est très rapidement contrôlé par les anticorps neutralisants et rapidement reconnu par le complément, ce qui empêche pour le moment une administration systémique efficace.

La combinaison de molécules comme des inhibiteurs d'histones déacétylases ou certains agents alkylants avec les virus peut aussi avoir plusieurs avantages. Tandis que les enzymes peuvent influencer les modifications épigénétiques de la chromatine et affaiblir la réponse cellulaire antivirale [46], les agents alkylants (comme la cyclophosphamide), peuvent inhiber directement des lymphocytes T régulateurs ayant un effet plutôt suppresseur sur la réponse générée contre la tumeur [47].

On peut aussi miser sur l'effet synergique de deux virus pour une même cible. En effet, l'infection de cellules tumorales par le virus de la vaccine a le potentiel de rendre sensibles au VSV des cellules qui étaient préalablement résistantes en bloquant la cascade de réponse à l'interféron [48].

Plusieurs études cliniques utilisant des virus oncolytiques ont également été réalisées ou sont actuellement en cours en Amérique du Nord ainsi qu'en Europe *(Tableau I)* [49-54]. Les souches virales faisant l'objet

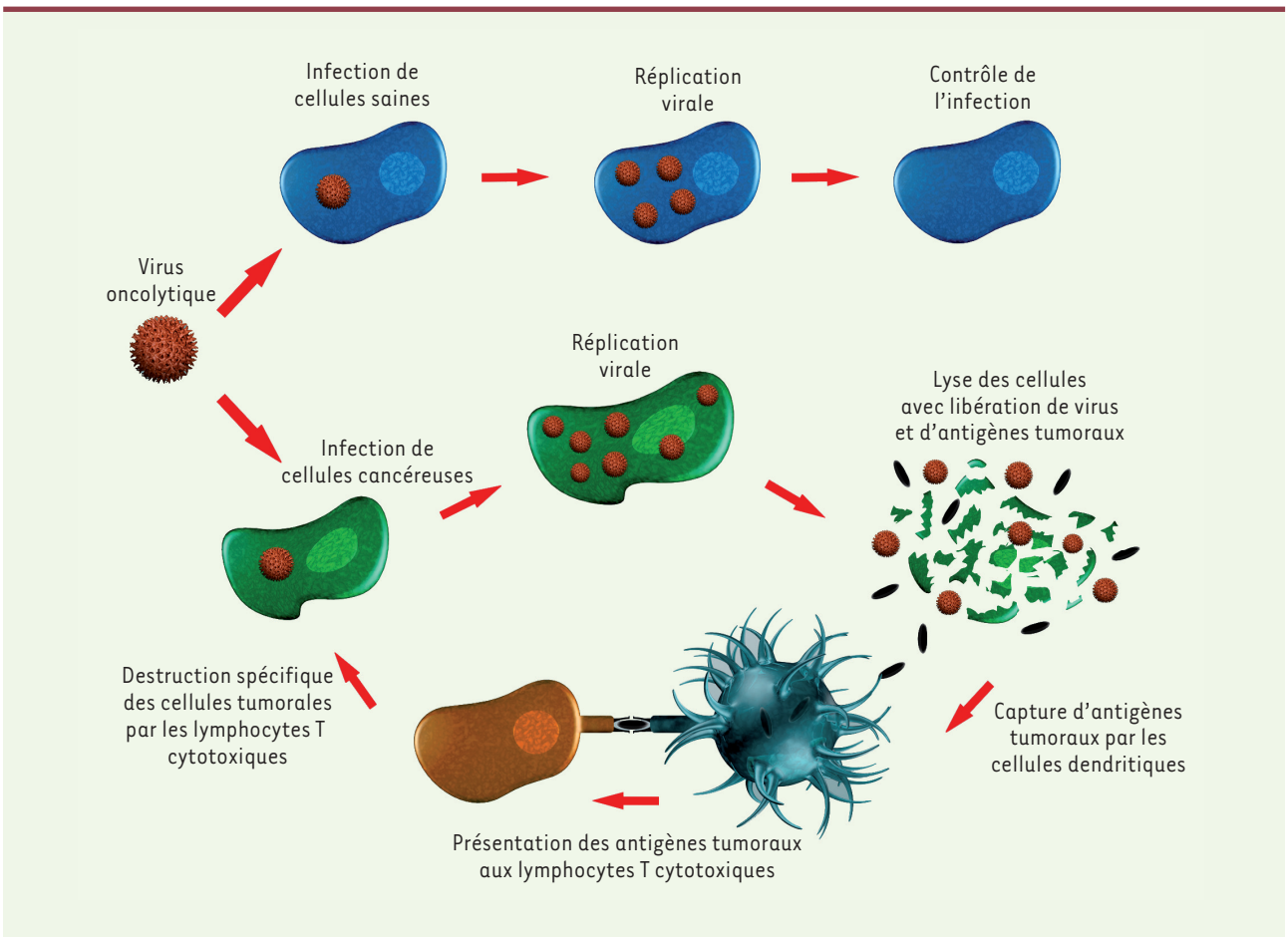


Figure 5. ***Principe de la virothérapie oncolytique.*** Un virus oncolytique comme le VSV peut infecter une grande variété de types cellulaires. Cependant, des mécanismes de protection antivirale permettent aux cellules saines de limiter la réplication ou la dissémination du virus. À l'opposé, dans les cellules tumorales, les mécanismes de protection sont déficients, les rendant susceptibles à la réplication virale. Lorsqu'il y a lyse des cellules cancéreuses suite à l'infection, des antigènes tumoraux sont libérés dans le milieu extracellulaire et un microenvironnement pro-inflammatoire est créé. Le système immunitaire adaptatif est alors sollicité et les antigènes tumoraux peuvent être présentés par des cellules dendritiques afin de développer une réponse immunitaire contre la tumeur.

d'études de phase II et III dans le traitement de plusieurs types de tumeurs sont toujours plus nombreuses. Bien que variables, les résultats semblent somme toute très prometteurs [53, 55].

Finalement, il ne faut pas passer sous silence l'une des plus grandes percées dans le domaine de la virothérapie oncolytique : l'acceptation par les autorités chinoises en 2005 du premier virus oncolytique, issu d'un adénovirus H101 génétiquement modifié, pour le traitement des cancers du cou et de la tête. Cette percée va assurément favoriser la reconnaissance d'une telle option dans les traitements futurs contre le cancer.

Les différentes recherches en virothérapie oncolytique enrichiront notre compréhension des mécanismes de régression tumorale induits par les virus, dans le but éventuellement de proposer un traitement curatif alternatif aux patients cancéreux. En maîtrisant ces mécanismes, nous serons donc plus à même de manipuler et d'amplifier une réponse anti-tumorale en vue d'une thérapie ciblée et efficace.

SUMMARY

Vesicular stomatitis virus in the fight against cancer

Cancer is a complex disease that affects more and more people around the world. Unfortunately, existing treatments are only partially efficient and often induce major side effects. Thus, the use of viruses to selectively kill cancer cells is a new promising therapeutic approach. Recently, VSV has been used in oncolytic virotherapy because of its capacity to preferentially infect most human tumor cells. However, despite the availability of good oncolytic VSV mutants, the large variability of tumor cell types and the multiple ways

Virus Exemple de souche étudiée	Gène viral déficient	Cible cellulaire privilégiée du virus	Modèle tumoral	Étude clinique	Limite
Adénovirus Onyx-015 H101	*E1B*	Voie p53 défectueuse	Cerveau, larynx, foie, ovaire, thyroïde	Phase III (Onyx-015) Accepté en Chine (H101)	Élimination hépatique, anticorps neutralisants
Virus de l'herpès simplex G207	Délétion du gène *Icp34.5* Inactivation du gène *Icp6*	Protéine phosphatase 1a, et défaut de la cascade IFN	Cerveau, sein, côlon, poumon, ovaire, prostate	Phase I/II	Virus atténué par les mutations
Réovirus Reolysin	Souche sauvage ou mutée dans la protéine S1	Voie Ras constitutivement activée	Cerveau, sein, côlon, ovaire	Phase III	Possible immunité préexistante contre les réovirus
Virus de la stomatite vésiculaire	Souche sauvage ou mutée dans les protéines M ou G	Défaut de la cascade IFN	Côlon, poumon, peau	-	Anticorps neutralisants
Virus de la rougeole MV-NIS	Expression du symporteur sodium/iodure	Se lie au récepteur CD46 souvent surexprimé dans les tumeurs	Cerveau, ovaires, os	Phase I/II	Immunité contre le virus chez les sujets vaccinés
Virus de la vaccine JX-594	Inactivation du gène codant pour la thymidine kinase et expression du gène codant pour le GM-CSF	Voie EGFR/Ras activée, augmentation de la thymidine kinase cellulaire et résistance à l'IFN	Foie, poumon, peau, côlon	Phase I/II	Anticorps neutralisants induits après plusieurs traitements

Tableau I. Exemples de virus oncolytiques réplicatifs et de leurs applications thérapeutiques. GM-CSF *: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ;* IFN : interféron ; EGFR *: epidermal growth factor receptor.*

in which they can evade viral infection suggests that therapeutic combinations of various viruses will be necessary to efficiently treat most cancers. A better understanding of the infection mechanisms and immune system recruitment by oncolytic viruses will be of great value for the development of safe and efficient strategies for cancer treatment. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Simon Janelle pour ses illustrations schématiques du cycle de réplication virale de même que du principe de la virothérapie oncolytique (Figures 1 et 5). Ils remercient également Jean-Jacques Perreault pour ses commentaires et suggestions sur le manuscrit. Alain Lamarre est titulaire de la chaire de Recherche Jeanne et J.-Louis Lévesque en immunovirologie de la Fondation J.-Louis Lévesque. Valérie Janelle est récipiendaire d'une bourse doctorale de la Fondation Armand-Frappier.

RÉFÉRENCES

1. Rose JK, Whitt MA. Rhabdoviridae: the viruses and their replication. In : Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's virology,* vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001 : 1221-44.
2. Letchworth GJ, Rodriguez LL, Del Cbarrera J. Vesicular stomatitis. *Vet J* 1999 ; 157 : 239-60.
3. Lichty BD, Power AT, Stojdl DF, Bell JC. Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. *Trends Mol Med* 2004 ; 10 : 211-7.
4. Libersou S, Albertini AAV, Ouldali M, *et al.* Distinct structural rearrangements of the VSV glycoprotein drive membrane fusion. *J Cell Biol* 2010 ; 191 : 199-210.
5. Cureton DK, Massol RH, Saffarian S, *et al.* Vesicular stomatitis virus enters cells through vesicles incompletely coated with clathrin that depend upon actin for internalization. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000394.
6. Albertini AAV, Baquero E, Ferlin A, Gaudin Y. Molecular and cellular aspects of Rhabdovirus Entry. *Viruses* 2012 ; 4 : 117-39.
7. Roche S, Rey FA, Gaudin Y, Bressanelli S. Structure of the prefusion form of the vesicular stomatitis virus glycoprotein G. *Science* 2007 ; 315 : 843-8.
8. Jayakar HR, Jeetendra E, Whitt MA. Rhabdovirus assembly and budding. *Virus Res* 2004 ; 106 : 117-32.
9. Zhang X, Green TJ, Tsao J, *et al.* Role of intermolecular interactions of vesicular stomatitis virus nucleoprotein in RNA encapsidation. *J Virol* 2008 ; 82 : 674-82.
10. Lyles DS, McKenzie MO, Kaptur PE, *et al.* Complementation of M gene mutants of vesicular stomatitis virus by plasmid-derived M protein converts spherical extracellular particles into native bullet shapes. *Virology* 1996 ; 217 : 76-87.

RÉFÉRENCES

11. Dancho B, McKenzie MO, Connor JH, Lyles DS. Vesicular stomatitis virus matrix protein mutations that affect association with host membranes and viral nucleocapsids. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 4500-9.
12. McCreedy BJJ, Lyles DS. Distribution of M protein and nucleocapsid protein of vesicular stomatitis virus in infected cell plasma membranes. *Virus Res* 1989 ; 14 : 189-205.
13. Blondel D, Harmison GG, Schubert M. Role of matrix protein in cytopathogenesis of vesicular stomatitis virus. *J Virol* 1990 ; 64 : 1716-25.
14. Melki R, Gaudin Y, Blondel D. Interaction between tubulin and the viral matrix protein of vesicular stomatitis virus: possible implications in the viral cytopathic effect. *Virology* 1994 ; 202 : 339-47.
15. Ahmed M, Lyles DS. Effect of vesicular stomatitis virus matrix protein on transcription directed by host RNA polymerases I, II, and III. *J Virol* 1998 ; 72 : 8413-9.
16. Connor JH, Lyles DS. Vesicular stomatitis virus infection alters the eIF4F translation initiation complex and causes dephosphorylation of the eIF4E binding protein 4E-BP1. *J Virol* 2002 ; 76 : 10177-87.
17. Petersen JM, Her LS, Varvel V, *et al*. The matrix protein of vesicular stomatitis virus inhibits nucleocytoplasmic transport when it is in the nucleus and associated with nuclear pore complexes. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 8590-601.
18. Stojdl DF, Lichty BD, tenOever 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
19. Garcia-Sastre A, Biron CA. Type 1 Interferons and the virus-host relationship: A lesson in detente. *Science* 2006 ; 312 : 879-82.
20. Ahmed M, McKenzie MO, Puckett S, *et al*. Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J Virol* 2003 ; 77 : 4646-57.
21. Ge P, Tsao J, Schein S, *et al*. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. *Science* 2010 ; 327 : 689-93.
22. Hoffmann M, Wu Y-J, Gerber M, *et al.* Fusion-active glycoprotein G mediates the cytotoxicity of vesicular stomatitis virus M mutants lacking host shut-off activity. *J Gen Virol* 2010 ; 91 : 2782-93.
23. Wollmann G, Rogulin V, Simon I, *et al.* Some attenuated variants of vesicular stomatitis virus show enhanced oncolytic activity against human glioblastoma cells relative to normal brain cells. *J Virol* 2010 ; 84 : 1563-73.
24. Francoeur AM, Poliquin L, Stanners CP. The isolation of interferon-inducing mutants of vesicular stomatitis virus with altered viral P function for the inhibition of total protein synthesis. *Virology* 1987 ; 160 : 236-45.
25. Janelle V, Brassard F, Lapierre P, *et al*. Mutations in the glycoprotein of vesicular stomatitis virus affect cytopathogenicity: potential for oncolytic virotherapy. *J Virol* 2011 ; 85 : 6513-20.
26. Kopeky SA, Willingham MC, Lyles DS. Matrix protein and another viral component contribute to induction of apoptosis in cells infected with vesicular stomatitis virus. *J Virol* 2001 ; 75 : 12169-81.
27. Desforges M, Despars G, Bérard S, *et al*. Matrix protein mutations contribute to inefficient induction of apoptosis leading to persistent infection of human neural cells by vesicular stomatitis virus. *Virology* 2002 ; 295 : 63-73.
28. Bateman A, Bullough F, Murphy S, *et al*. Fusogenic membrane glycoproteins as a novel class of genes for the local and immune-mediated control of tumor growth. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 1492-7.
29. Higuchi H, Bronk SF, Bateman A, *et al.* Viral fusogenic membrane glycoprotein expression causes syncytia formation with bioenergetic cell death: implications for gene therapy. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 6396-402.
30. Phan V, Errington F, Cheong SC, *et al*. A new genetic method to generate and isolate small, short-lived but highly potent dendritic cell-tumor cell hybrid vaccines. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1215-9.
31. Danen-Van Oorschot AA, Fischer DF, Grimbergen JM, *et al*. Apoptin induces apoptosis in human transformed and malignant cells but not in normal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 5843-7.
32. Burek M, Maddika S, Burek CJ, *et al.* Apoptin-induced cell death is modulated by Bcl-2 family members and is Apaf-1 dependent. *Oncogene* 2005 ; 25 : 2213-22.
33. 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.
34. Desforges M, Charron J, Bérard S, *et al.* Different host-cell shutoff strategies related to the matrix protein lead to persistance of vesicular stomatitis virus mutants on fibroblast cells. *Virus Res* 2001 ; 76 : 87-102.
35. Balachandran S, Barber GN. Vesicular stomatitis virus (VSV) therapy of tumors. *IUBMB Life* 2000 ; 50 : 135-8.
36. Balachandran S, Barber GN. Defective translational control facilitates vesicular stomatitis virus oncolysis. *Cancer Cell* 2004 ; 5 : 51-65.
37. Stark GR, Kerr IM, Williams BR. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998 : 227-64.
38. Wongthida P, Diaz RM, Galivo F, *et al*. VSV Oncolytic virotherapy in the B16 model depends upon intact MyD88 signaling. *Mol Ther* 2011 ; 19 : 150-8.
39. Georgel P, Jiang Z, Kunz S, *et al*. Vesicular stomatitis virus glycoprotein G activates a specific antiviral Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Virology* 2007 ; 362 : 304-13.
40. Ahmed M, Mitchell LM, Puckett S, *et al*. Vesicular stomatitis virus M protein mutant stimulates maturation of Toll-like receptor 7 (TLR7)-positive dendritic cells through TLR-dependent and -independent mechanisms. *J Virol* 2009 ; 83 : 2962-75.
41. Dock G. Influence of complicating diseases upon leukemia. *Am J Med Sci* 1904 ; 127 : 563-92.
42. Lemay G. Apprivoiser nos ennemis pour en faire des alliés : la « virothérapie » anticancéreuse. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 339-40.
43. Kelly EJ, Nace R, Barber GN, Russell SJ. Attenuation of vesicular stomatitis virus encephalitis through microRNA targeting. *J Virol* 2010 ; 84 : 1550-62.
44. Qiao J, Kottke T, Willmon C, *et al*. Purging metastases in lymphoid organs using a combination of antigen-nonspecific adoptive T cell therapy, oncolytic virotherapy and immunotherapy. *Nat Med* 2008 ; 14 : 37-44.
45. Doronin K, Shashkova EV, May SM, *et al.* Chemical modification with high molecular weight polyethylene glycol reduces transduction of hepatocytes and increases efficacy of intravenously delivered oncolytic adenovirus. *Hum Gene Ther* 2009 ; 20 : 975-88.
46. Génin P, Lin R, Hiscott J, Civas A. Recruitment of histone deacetylase 3 to the interferon-A gene promoters attenuates interferon expression. *PLoS One* 2012 ; 7 : e38336.
47. Fulci G, Breymann L, Gianni D, *et al*. Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 12873-8.
48. Le Boeuf F, Diallo J-S, McCart JA, *et al*. Synergistic interaction between oncolytic viruses augments tumor killing. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 888-95.
49. Guo ZS, Thorne SH, Bartlett DL. Oncolytic virotherapy: Molecular targets in tumor-selective replication and carrier cell-mediated delivery of oncolytic viruses. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1785 : 217-31.
50. Fu X, Zhang X. Potent systemic antitumor activity from an oncolytic herpes simplex virus of syncytial phenotype. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 2306-12.
51. Msaouel P, Dispenzieri A, Galanis E. Clinical testing of engineered oncolytic measles virus strains in the treatment of cancer: an overview. *Curr Opin Mol Ther* 2009 ; 11 : 43-53.
52. Ries S, Korn WM. ONYX-015: mechanisms of action and clinical potential of a replication-selective adenovirus. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 5-11.
53. 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.
54. Touchefeu Y, Schick U, Harrington KJ. Le virus de la rougeole. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 388-94.
55. Galanis E, Markovic SN, Suman VJ, *et al*. Phase II trial of intravenous administration of reolysin[reg] (Reovirus serotype-3-dearing strain) in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther* 2012 ; 20 : 1998-2003.
56. Apetoh L, Ghiringelli F, Zitvogel L. La calréticuline détermine l'immunogénicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie antitumorales. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 257-8.
57. Pol J, Le Boeuf F, Diallo JS. Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux. *Med Sci (Paris)* 2013 : s29.

TIRÉS À PART

V. Janelle

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2013

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 226 dans ce numéro de *m/s*