



LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Mars 2008

60

FOCUS

» p. 7

L'AVENIR DE L'INSTITUT PASTEUR SE PRÉPARE AUJOURD'HUI

Pour faire face au nouvel enjeu que représentent les maladies émergentes, l'Institut Pasteur initie la construction d'un nouveau centre de recherches de 15 000 m² sur son campus parisien.



BILLET



L'INSTITUT PASTEUR FORTEMENT MOBILISÉ DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER



Le cancer est une préoccupation majeure de l'Institut Pasteur. Qu'il s'agisse de cancers d'origine infectieuse ou d'autres formes de cancer, nos

chercheurs sont mobilisés et mènent des travaux aux approches très diversifiées et complémentaires.

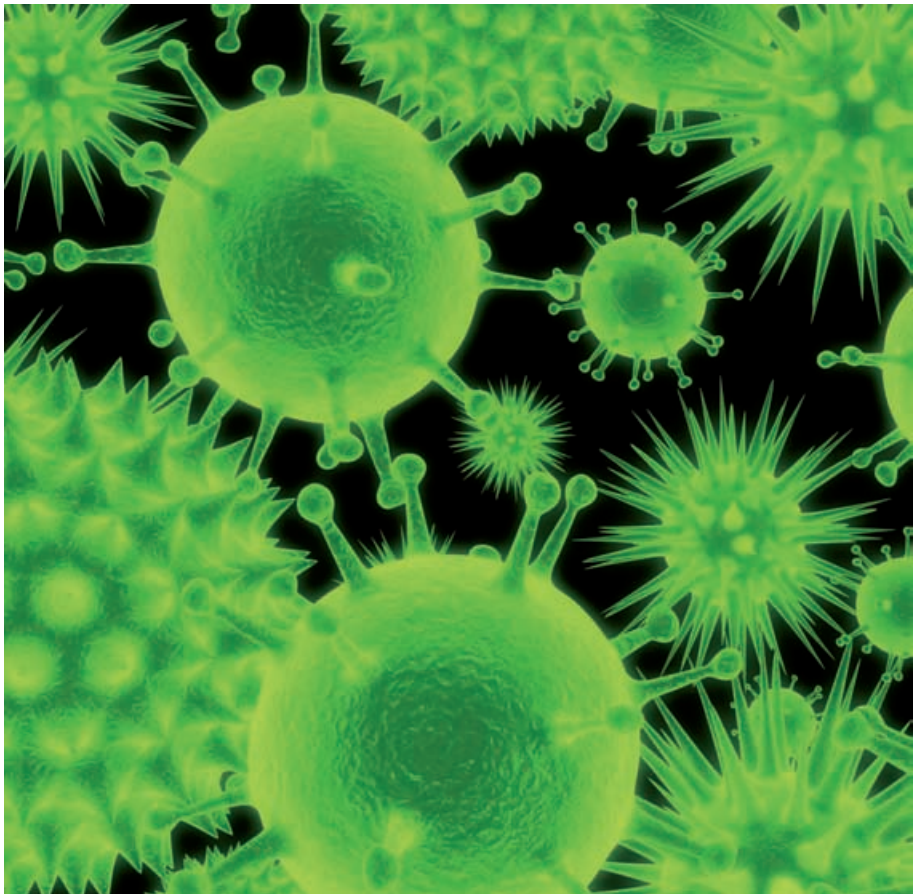
Nos équipes ont obtenu des résultats qui laissent espérer des avancées concrètes en matière de prévention et de traitement d'un grand nombre de cancers.

La Lettre de l'Institut Pasteur vous présente aujourd'hui les grandes lignes de notre recherche sur cette maladie complexe dans son processus et sa pathologie multiforme.

■ Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur

Cancer : les espoirs

De nouvelles approches thérapeutiques pour stimuler nos défenses immunitaires contre les cellules tumorales.

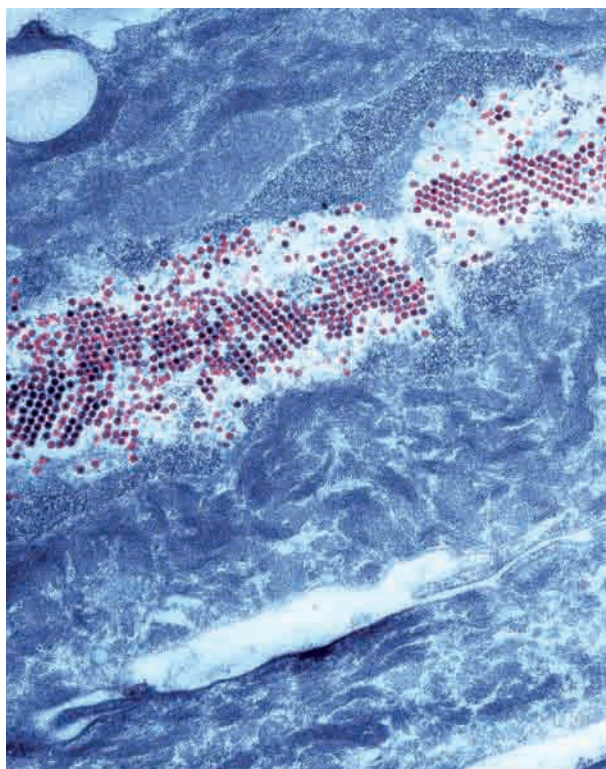


En 25 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers en France a quasiment doublé et entraîne aujourd'hui le décès d'environ 150 000 personnes par an.

Si la rapide progression de ce fléau moderne se confirme, le nombre de victimes doublerait dans vingt ans. Ces projections se vérifient également à l'échelle de l'Europe et de la planète, car le cancer ne connaît pas de frontières.

Les trois cancers les plus fréquents sont chez l'homme le cancer de la prostate, du poumon et du côlon-rectum et chez la femme, le cancer du sein, du côlon-rectum et du poumon.

>> suite p. 2



> Particules de papillomavirus dans une cellule superficielle d'une lésion génitale (x 130 000) © O. Croissant/Institut Pasteur

REPÈRES »

6 différences qui caractérisent les cellules cancéreuses des cellules normales.

- Les cellules cancéreuses connaissent une prolifération incontrôlée.
- La croissance cellulaire normale est régulée ; les cellules cancéreuses résistent aux signaux d'inhibition de la croissance.
- La mort cellulaire programmée, appelée apoptose, est un phénomène naturel pour les cellules normales. Les cellules cancéreuses y échappent et deviennent « immortelles ».
- Le potentiel de réplication des cellules tumorales est bien plus élevé que celui des cellules normales.
- Une tumeur a la faculté de créer ses propres vaisseaux sanguins pour être irriguée (angiogenèse).
- Les cellules cancéreuses ont le pouvoir de migrer et d'envahir les tissus à distance du lieu où elles sont apparues, donnant ainsi naissance à des métastases. ■



Comprendre comment la cellule devient cancéreuse permettra de faire un pas décisif dans la lutte contre le cancer.

Le cancer présente le paradoxe d'être à la fois répandu - chacun de nous est concerné - tout en demeurant méconnu, voire mystérieux. D'où la nécessité de mieux comprendre une maladie pour mieux la prévenir et la combattre.

Pour traiter les cancers, les médecins disposent principalement de trois types de traitements : l'élimination des tumeurs solides par intervention chirurgicale ; la radiothérapie qui consiste à détruire les cellules cancéreuses par des rayons et enfin la chimiothérapie basée sur des médicaments qui ralentissent ou bloquent le développement des cellules cancéreuses.

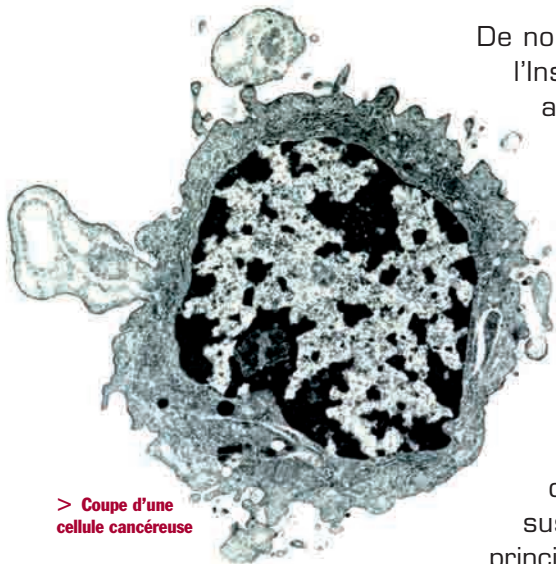
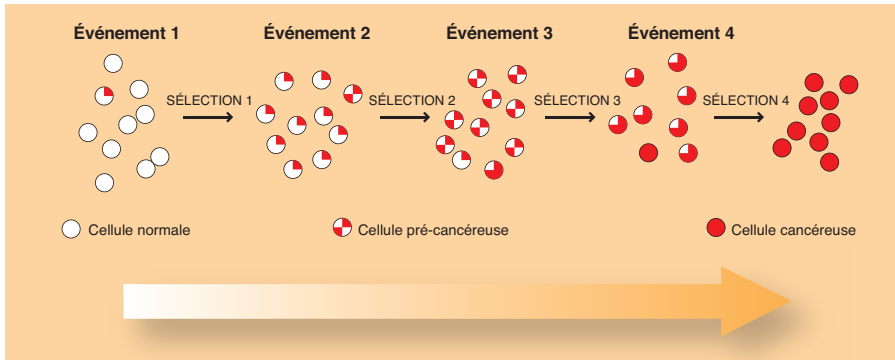
Une voie totalement nouvelle, qui se concrétiserait sous la forme de vaccins thérapeutiques, se dessine. Elle résulte des connaissances acquises ces dernières années sur le comportement et le fonctionnement de la cellule saine et de la cellule ayant déjà amorcé sa transformation cancéreuse. Fruit des nombreuses avancées de la recherche fondamentale dans les domaines de la biologie cellulaire, l'immunologie, la génétique, elle laisse présager des perspectives prometteuses.

Ce que l'on sait aujourd'hui sur la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.

C'est un processus dynamique qui, à chaque étape, sélectionne une nouvelle cellule ayant subi une ou plusieurs altérations. Durant toute la vie cellulaire, notre patrimoine génétique (l'ADN) est soumis à des



agressions physiques et chimiques susceptibles de l'altérer. Dans la majeure partie des cas, ces modifications de l'ADN passent inaperçues, car des mécanismes réparateurs corrigent ces défauts. Dans de rares cas, des mutations provoquent l'altération de certains gènes. Des mutations peuvent se produire de manière successive (voir schéma ci-dessous). Cette suite de phénomènes se produit généralement sur une très longue plage chronologique de plusieurs dizaines d'années.



De nombreux travaux, notamment à l'Institut Pasteur, ont permis une avancée spectaculaire vers une meilleure compréhension de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (transformation appelée cancérogenèse). Ils ouvrent la porte à une nouvelle génération de traitements qui pourraient cibler les gènes défectueux. Mais à ce jour, si on comprend certains des mécanismes et si le processus est connu dans ses grands principes, le déroulement des phénomènes est encore à découvrir.

L'Institut Pasteur est fortement impliqué sur le front de la recherche en cancérologie.

Pour faire face aux enjeux et au caractère multidisciplinaire qu'implique la complexité du défi, l'Institut a mobilisé d'importants moyens : quatorze unités de recherche couvrant toutes les disciplines concernées sont aujourd'hui impliquées dans la recherche contre le cancer. Par ailleurs, l'Institut Pasteur est membre du Cancéropôle Ile-de-France créé en mars 2003. Ce Groupement d'Intérêt Public (GIP) réunit les différents acteurs de la région engagés dans le combat contre cette maladie.

14
unités
de recherche
couvrant toutes
les disciplines
concernées



14 unités de l'Institut Pasteur impliquées

1. **Organisation nucléaire et oncogénèse**
Anne DEJEAN
2. **Signalisation moléculaire et activation cellulaire**
Alain ISRAËL
3. **Pathogénie bactérienne des muqueuses**
Agnès LABIGNE
4. **Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes**
Antoine GESSAIN
5. **Oncogénèse et virologie moléculaire**
Marie-Annick BUENDIA
6. **Génétique, papillomavirus et cancer humain**
Michel FAVRE
7. **Cellules souches et développement**
Shahragim TAJBAKSHI
8. **Régulation épigénétique**
Christian MUCHARDT
9. **Développement des tissus lymphoïdes**
Gérard EBERL
10. **Dynamique des réponses immunes**
Philippe BOUSSO
11. **Immunobiologie des cellules dendritiques**
Matthew ALBERT
12. **Régulation immunitaire et vaccinologie**
Claude LECLERC
13. **Chimie organique**
Laurence MULARD
14. **Régulation enzymatique des activités cellulaires**
Michel VERON



L'Institut Pasteur oriente sa recherche sur le cancer autour de trois axes majeurs :

1 La compréhension des mécanismes de cancérogenèse. Pourquoi une cellule devient-elle cancéreuse ?

Cette recherche vise à comprendre très en amont les modifications fondamentales qui interviennent au niveau de la cellule. Il s'agit d'abord de comprendre ce qui se passe au niveau de l'ADN et ensuite ce qui se passe au niveau de la biologie de la cellule.

Au cours de ces dernières années, d'importantes découvertes ont été faites par l'Institut Pasteur et d'autres centres de recherche, notamment :

- le processus cancéreux serait dû à l'indépendance acquise du système multiplicatif de certaines cellules,
- la cellule ne subit pas passivement les lésions de l'ADN. Il apparaît aujourd'hui que la cellule dispose de défenses nombreuses contre ces altérations : réparation de l'ADN, élimination des cellules lésées susceptibles de devenir cancéreuses,
- il existe des défenses, au niveau tissulaire, contrôlant la prolifération cellulaire par des processus voisins de ceux qui agissent dans la régénération tissulaire après une agression,
- au niveau de l'organisme, les réponses immunitaires peuvent éliminer les cellules cancéreuses. L'augmentation de la fréquence des cancers chez les sujets immunodéprimés démontre la puissance de ce mécanisme.



Virus et bactérie à l'origine de certains cancers

POINT DE VUE PASTEUR

LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

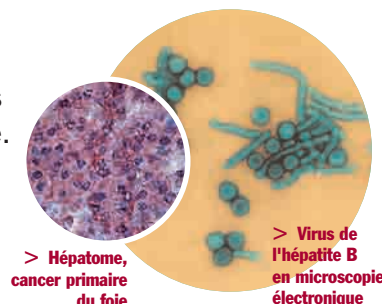
Certains virus de la famille des papillomavirus peuvent provoquer des cancers du col de l'utérus, cause importante de mortalité chez la femme. Un candidat vaccin thérapeutique a été testé avec succès en laboratoire grâce à une collaboration entre l'Institut Pasteur et BT PHARMA. Il y a un bon espoir que les essais cliniques menés chez des femmes aboutissent à terme à un vaccin thérapeutique pour ce cancer.

LE CANCER DU FOIE

Les virus des hépatites B et C provoquent, chez une partie des personnes touchées, des infections chroniques qui peuvent évoluer en cancer du foie. Les recherches menées à l'Institut Pasteur sont axées sur la vaccination à visée thérapeutique destinée aux porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. L'objectif est d'obtenir une stimulation forte du système immunitaire pour éliminer ce virus de l'organisme. Compte tenu des premiers résultats encourageants, un essai clinique est en préparation.

LE CANCER DE L'ESTOMAC

La bactérie responsable des gastrites chroniques et des ulcères duodénaux joue aussi un rôle important dans le cancer de l'estomac. Une équipe de l'Institut Pasteur cherche à comprendre comment cette bactérie (*Helicobacter pylori*) est capable de provoquer des lésions au niveau de la muqueuse de l'estomac. En décryptant les mécanismes intimes de la bactérie, elle vise parallèlement à trouver de nouvelles cibles pour les médicaments.



> Hépatome, cancer primaire du foie

> Virus de l'hépatite B en microscopie électronique

ENTRETIEN avec >>

Claude Leclerc

Responsable de l'Unité de Régulation immunitaire et vaccinologie, Institut Pasteur

Un espoir pour traiter le cancer

Le candidat-vaccin anti-cancer MAG-Tn3

Quelles sont, aujourd'hui, les principales avancées de vos travaux ?

Après dix ans de recherche, avec deux autres équipes de chercheurs de l'Institut Pasteur, nous sommes parvenus à stimuler des réponses immunitaires contre des antigènes associés spécifiquement à certaines tumeurs. Ces travaux ouvrent la voie au développement de vaccins thérapeutiques contre plusieurs types de cancers, notamment ceux de la prostate, du côlon, du sein, du poumon, du foie, des ovaires et de la vessie.

Où en êtes-vous dans le développement de votre candidat-vaccin anti-cancer MAG-Tn3 ?

La vaccination avec le MAG-Tn3 a été réalisée sur des modèles rongeurs, avant une greffe de cellules tumorales. Les résultats montrent que le vaccin protège contre l'apparition d'une tumeur

dans 70 à 90 % des cas, selon la dose administrée. Mais plus important, le traitement par le MAG-Tn3 de souris déjà atteintes de tumeurs a permis à 80 % d'entre elles de se débarrasser de ces tumeurs.

Quelles sont les prochaines étapes ?

Nos résultats permettent aujourd'hui de produire un vaccin dans des conditions administrables à l'homme et de vérifier chez l'animal l'innocuité de ce vaccin. Si les résultats s'avéraient positifs, le vaccin pourrait alors être proposé à des patients atteints de cancer.

L'équipe de recherche à l'origine de la découverte

(de gauche à droite)

Richard Lo-Man

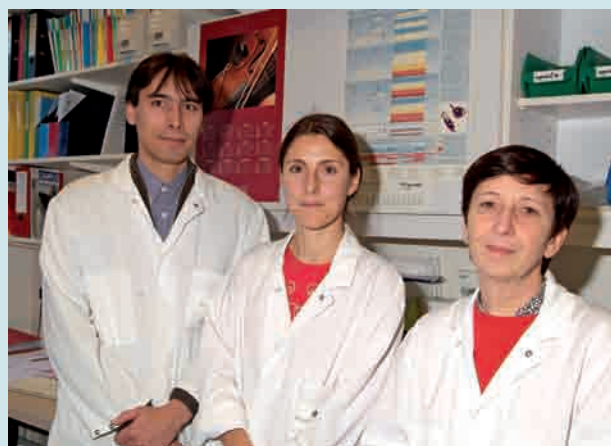
Régulation immunitaire et vaccinologie,

Sylvie Bay

Chimie organique,

Claude Leclerc

Régulation immunitaire et vaccinologie.



MERCI ! >>

Compte tenu des enjeux importants liés à ce programme, tant pour les malades que pour les scientifiques, de nombreux donateurs ont souhaité lui apporter leur soutien, qu'ils en soient ici chaleureusement remerciés !

2 La compréhension des liens qui existent entre des agents infectieux et le développement de cancers. Pourquoi une infection chronique peut-elle provoquer un cancer ?

Virus et bactéries peuvent provoquer des infections chroniques qui parfois évoluent en cancers. Près de 15 à 20 % des cancers ont une origine infectieuse. Chaque année 1,5 million de décès dans le monde, dû à des cancers, pourrait être évité si certaines infections étaient prévenues, diagnostiquées et traitées. Fortes de la grande expérience de l'Institut Pasteur en matière d'inféctiologie, plusieurs unités travaillent à comprendre les liens qui existent entre des agents infectieux et le développement de cancers dans l'objectif de mettre au point des vaccins et des traitements anti-cancers.

3 La thérapie du cancer et l'immunologie. Mettre au point des vaccins qui permettent de soigner mais également de prévenir la survenue d'un cancer.

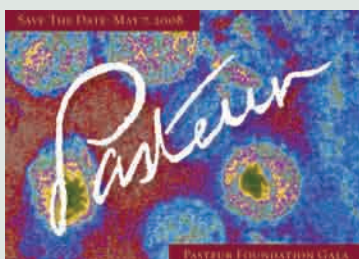
L'un des obstacles majeurs de la lutte contre les cancers repose sur le fait que les tumeurs sont constituées de cellules de l'organisme devenues incontrôlables. Il est difficile de détruire ces cellules tumorales, sans toucher les cellules saines. Des progrès récents ont permis la découverte de molécules absentes des cellules saines mais présentes sur les cellules tumorales : les marqueurs tumoraux. Dès lors, il est devenu possible d'envisager une vaccination. Elle a pour but de stimuler les défenses de l'organisme pour qu'il soit capable de détruire les cellules porteuses de ces marqueurs tumoraux. C'est le principe des vaccins « anti-cancers ». Des premières applications commencent à poindre dans le domaine de la vaccination thérapeutique. Il devient aussi envisageable d'élaborer pour l'avenir des vaccins à visée préventive, notamment pour les individus à risque (cancers familiaux).

■ DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

EN BREF

Pasteur Foundation :
prochain gala annuel
à New York

Le prochain Gala annuel de la Pasteur Foundation aura lieu à New York le 7 mai 2008. Hommage y sera rendu au Président Nelson Mandela et à l'Ambassadeur Richard Holbrooke pour leurs remarquables actions au bénéfice de la santé publique dans le monde et leur combat contre le SIDA et autres pandémies.



Un nouveau candidat-vaccin contre la dengue

Transmise par des moustiques, la dengue est une maladie virale qui sévit principalement dans les zones tropicales.

Elle touche chaque année de 60 à 100 millions de personnes, dont un demi million est atteint de formes graves potentiellement mortelles, surtout chez les enfants de moins de 15 ans.



Il n'existe, malheureusement, toujours aucun traitement spécifique contre cette maladie qui menace aujourd'hui un tiers de la population mondiale.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS viennent de mettre au point et de démontrer la validité d'un nouveau candidat-vaccin pédiatrique contre la dengue. Leurs travaux, publiés dans la revue *PLoS Neglected Tropical Diseases*, livrent des résultats prometteurs pour la lutte contre la dengue.

Leur candidat-vaccin est une construction innovante qui incorpore un antigène combiné de la dengue de sérotype 1 dans un vecteur dérivé du vaccin contre la rougeole. Avec cette stratégie vaccinale, ils espèrent ouvrir la voie à la mise au point d'un vaccin pédiatrique qui immuniserait à la fois contre la rougeole et contre la dengue. ■

UNE COLLABORATION FRANCO-SÉNÉGALAISE



Paludisme l'intérêt du candidat-vaccin MSP3 se confirme

Le paludisme (malaria) est une des maladies infectieuses les plus meurtrières. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que, dans le monde, il menace 2 milliards d'individus et provoque de 1 à 3 millions de décès chaque année.

Les travaux menés par le laboratoire de Parasitologie biomédicale de l'Institut Pasteur, dirigé par Pierre Druilhe, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Dakar et l'IRD notamment, permettent d'espérer pouvoir induire une protection efficace grâce à un antigène particulier du parasite *Plasmodium falciparum*. Une vaste étude immuno-épidémiologique, publiée dans *PLoS Medicine*, vient de confirmer l'intérêt de ce candidat-vaccin contre le paludisme. Cette étude montre que les anticorps dirigés contre cette molécule et produits par les sujets exposés sont étroitement associés à la protection contre la maladie.

Ces résultats valident ceux des premiers essais cliniques et apportent l'espoir de pouvoir induire, dès le jeune âge, une bonne protection contre le paludisme. ■

PRÉVENTION

Maladie du légionnaire : vers des tests de diagnostic rapide



La maladie du légionnaire touche plus d'un millier de personnes chaque année en France. Les bactéries en cause, les légionelles, ont fait l'objet d'une étude génomique approfondie, qui a notamment permis d'identifier trois gènes spécifiques de *Legionella pneumophila* séro groupe 1, groupe responsable à lui seul de 84 % des cas de légionellose dans le monde.

Cette découverte permet d'envisager un test capable d'identifier une telle souche en quelques heures alors que plusieurs jours sont aujourd'hui nécessaires. ■



1888 ► 2008

120^{ème}
anniversaire

L'Institut Pasteur célèbre 120 ans de découvertes et construit pour l'avenir

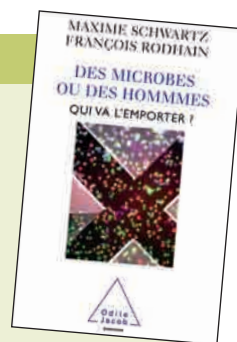
120 ans d'existence, 100 ans du prix Nobel d'Elie Metchnikoff (voir page 8), 25 ans de la découverte du VIH : l'Institut Pasteur célébrera en 2008 trois anniversaires majeurs... et posera la première pierre d'un nouveau bâtiment spécialement dédié aux maladies émergentes (voir en bas de page). Pour donner le coup d'envoi de cette année riche en événements, une campagne a été lancée en presse et en radio du 14 au 20 janvier. Des manifestations seront organisées tout au long de l'année, rythmées par deux temps forts auprès du grand public : le Pasteurdon en septembre et une opération portes-ouvertes en novembre. ■

À LIRE

Des microbes ou des hommes : qui va l'emporter ?

Depuis Pasteur, un combat sans merci oppose l'homme et les microbes. Et voilà que de nouvelles souches de microbes se montrent résistantes aux antibiotiques...

Nouvel ouvrage co-écrit par deux grands spécialistes de l'Institut Pasteur : Maxime Schwartz, biologiste moléculaire et Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur et François Rodhain, entomologiste et Professeur honoraire à l'Institut Pasteur.



FOCUS

Un nouveau centre de recherches pour lutter contre les maladies émergentes

> **Le futur bâtiment consacré aux maladies émergentes.**
© Architectes Dachert Cochet Chapellier associés.



Le nouveau bâtiment devrait être opérationnel début 2011.

Pour se donner les meilleurs moyens de lutter contre les maladies émergentes, comme le chikungunya ou la grippe aviaire, l'Institut Pasteur posera en 2008 la première pierre d'un nouveau centre de recherche sur son campus parisien consacré à ces menaces. Sur ses 15 000 m², ce bâtiment pourra accueillir environ 400 scientifiques, ingénieurs et techniciens. Il a été conçu pour favoriser l'interdisciplinarité et les découvertes à la frontière des différentes thématiques. ■

CONFÉRENCES

> Mardi 1^{er} avril 2008, 14h30

Développement d'un vaccin : le parcours du combattant

Par **Nathalie Jolly**

Depuis sa création, la recherche de nouveaux vaccins est une mission essentielle de l'Institut Pasteur. Aujourd'hui des vaccins potentiels contre le VIH, le paludisme, la diarrhée ou le cancer sont passés de la recherche au développement. Mais une fois découvert par le chercheur, de nombreuses étapes restent à franchir avant que le vaccin soit mis à disposition du public.

> Mercredi 3 avril 2008, 15h00

Le vase Pasteur, ce "poème de cristal" par Emile Gallé

Par **Annick Perrot**,
conservateur du Musée Pasteur

> Mardi 6 mai 2008, 14h30

La légionellose ou maladie du légionnaire : les apports de la génomique

Par **Carmen Buchrieser**,
Unité de Génomique des micro-organismes pathogènes

> Mercredi 21 mai 2008, 15h00

Pasteur, sauveur du vin français

Par **Elisabeth Liber**,
conférencière du Musée Pasteur

> Mardi 3 juin 2008, 14h30

Qui a peur de la tuberculose ?

Par **Brigitte Gicquel**,
Unité de Génétique mycobactérienne

Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Alice Dautry

Directeur de la rédaction : Sylvain Coudon

Rédacteur en chef : Frédéric Théret

Ont participé à la rédaction de ce numéro : Patrick Agnès, Christine Goudal, Eliane Coeffier, Corinne Jamma.

Direction artistique, réalisation : BRIEF

Crédit photos : Institut Pasteur, collection Musée Pasteur Paris, Service photographique Institut Pasteur, Jacques Grison, Shutterstock.

Impression : TwoPrint

N° de commission paritaire : 0112 H 88711

ISSN : 1243-8863

Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an

Contact : Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33
dons@pasteur.fr - www.pasteur.fr

QUESTIONS/RÉPONSES

Chaque numéro de *la Lettre de l'Institut Pasteur* est l'occasion d'apporter une réponse à vos questions les plus fréquentes.

Qu'en est-il des nouvelles dispositions de réduction d'impôt sur la fortune ?

La loi TEPA (loi en faveur du travail, de l'emploi et du pouvoir d'achat) a été adoptée en commission mixte paritaire le 21 août 2007 permettant au contribuable assujéti à l'ISF d'imputer sur cet impôt 75 % du montant de ses dons au profit d'une fondation reconnue d'utilité publique (statut dont bénéficie l'Institut Pasteur en tant qu'établissement de recherches privé). Le décret d'application concernant les déductions fiscales ISF devrait paraître fin mars, juste à temps pour les déclarations à remplir en juin. Nous vous invitons à contacter votre conseiller financier avant de remplir votre déclaration d'impôt.

Posez-nous vos questions par courrier à : Institut Pasteur, service donateurs, 25 rue du Dr Roux 75015 Paris ou bien par e-mail : dons@pasteur.fr.

DONATEURS

Un grand merci à l'Association pour la Recherche sur le Diabète

En 2007, pour la deuxième année consécutive, Monsieur John Alahouzos, président de l'Association pour la Recherche sur le Diabète (ARD), a décidé de soutenir les recherches de l'Institut Pasteur en attribuant un don important à l'unité de Génétique moléculaire murine dirigée par le professeur Philip Avner.

L'héritage d'un grand pasteurien



28 - 30
avril
2008

En 1908, le prix Nobel de Physiologie et Médecine a été attribué conjointement à Elie Metchnikoff pour ses travaux sur les phagocytes et à Paul Ehrlich pour ses travaux sur les anticorps. Metchnikoff avait rejoint l'Institut Pasteur lors de sa création, vingt ans auparavant. Metchnikoff intégrait la phagocytose dans le concept d'harmonie et de « disharmonie » qu'il utilisait pour décrire le développement de l'organisme et ses relations avec les microorganismes. Cent ans plus tard, l'héritage de Metchnikoff s'impose.

AGRÉÉE PAR



COMITÉ DE LA CHARTE
don en confiance

Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir dons et legs