



# Un virus contre le cancer : Le rêve devient réalité ?

**Dominique Stehelin**

**Directeur de Recherche émérite au CNRS,  
Animateur de l'équipe « Parvovirus »**

**CNRS UMR 8199  
Institut de Biologie de Lille /  
Institut Pasteur de Lille**

- *Fondations, dont: ARC, FEGEFLUC, FRM, Ligue (LNCC), ...*
- *Conseil régional,*
- *Généreux donateurs...*

## Les thérapies anti-cancer classiques visent à :

- Retirer la tumeur (chirurgies)
- Brûler la tumeur (radiothérapies)
- Empoisonner la tumeur (chimiothérapies)

Ces thérapies sont efficaces, mais brutales, toxiques et souvent limitées, d'où le besoin de nouvelles approches :

## Thérapies encore en développement

- Contrarier la nidation de la tumeur (biothérapies).
- Stimuler les défenses (immunothérapies)
- **Parasiter les tumeurs (virothérapies)**

**NOS RECHERCHES DÉVELOPPENT  
CETTE APPROCHE NOVATRICE**



## UN VIRUS-MÉDICAMENT NOVATEUR ET ATTRACTIF

1\* Aucun effet secondaire indésirable démontrable jusqu'ici, ni chez l'animal (souris), **ni chez l'homme**.

*Essais clinique Phase I/IIa publié par J. Rommelaere, janvier 2015 ; Nous.*

2\* C'est la cellule cancéreuse qui produit le virus-médicament qui va la détruire, elle puis ses voisines (*cas favorables*).

3\* Le virus-médicament injecté (it, ip, iv) détecte et infecte les métastases proches et éloignées (*distribution systémique*).

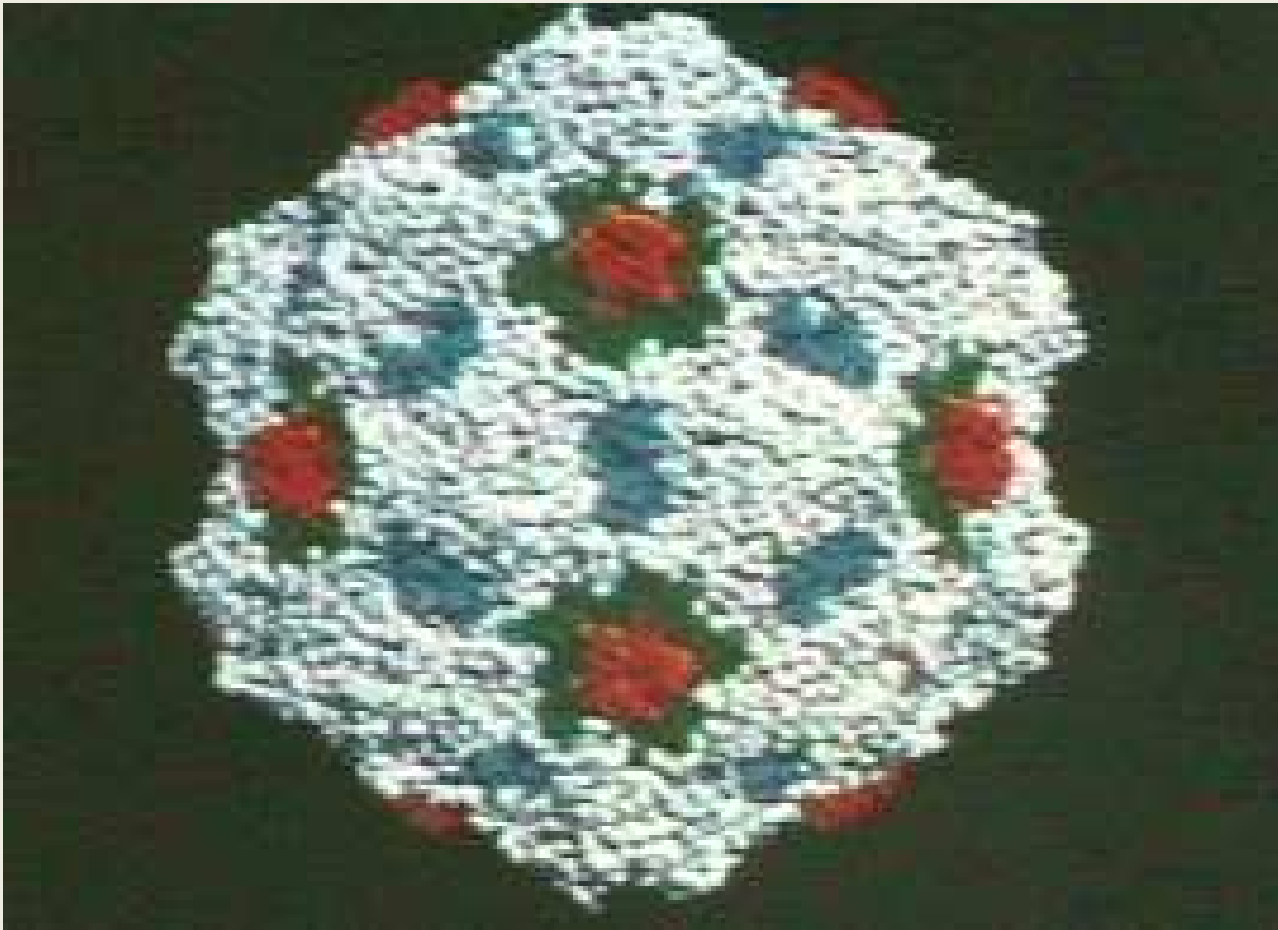
4\* Le virus-médicament stimule le système immunitaire, qui augmente la destruction tumorale.

### ESSAIS POSSIBLES CHEZ L'HOMME:

1\* Essais cliniques (I à IV) : J. Rommelaere

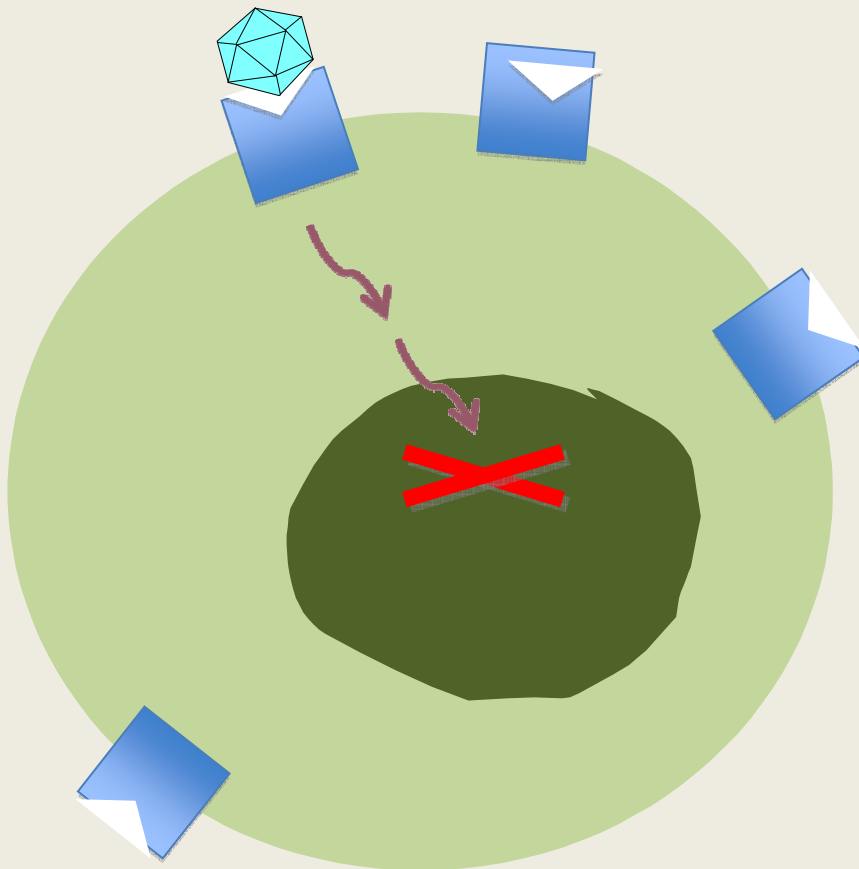
2\* Essais compassionnels : Nous

# Le parvovirus H-1



- Tous les virus ont besoin d'une cellule-hôte comme « usine » pour y reproduire leur « famille ».
- Le parvovirus H-1 (isolé par HW Toolan (USA) dans cancer utérus) est très petit: deux gènes.
- Il dépend donc fortement de la cellule-hôte qu'il parasite, qui doit être particulièrement active. C'est généralement le cas des cellules cancéreuses

# 1) Cellule normale



Le parvovirus peut entrer dans les cellules normales.

Son récepteur est a priori présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme.

Le virus peut migrer jusqu'au noyau de la cellule, mais il y sera très vite reconnu comme un corps étranger, et détruit.

**L'infection par le parvovirus est donc sans conséquence pour une cellule normale.**

**Le virus n'induit pas de pathologie chez l'homme.**

## 2) Cellule cancéreuse

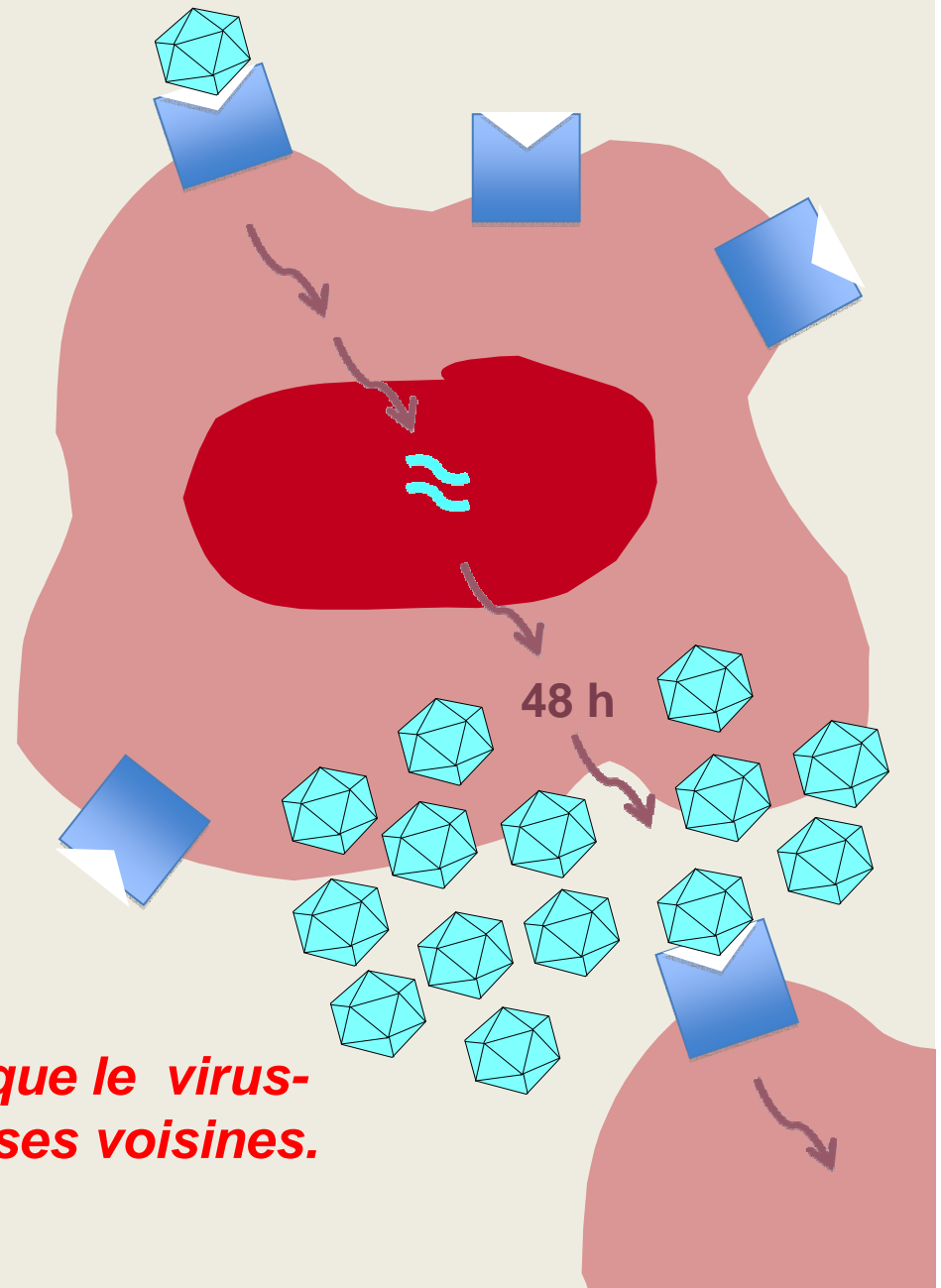
Le virus s'infiltré dans la machinerie cellulaire pour être fabriqué en plusieurs exemplaires et habillé d'une coque protectrice.

Les nouveaux virus ne savent pas sortir de la cellule par eux-mêmes.

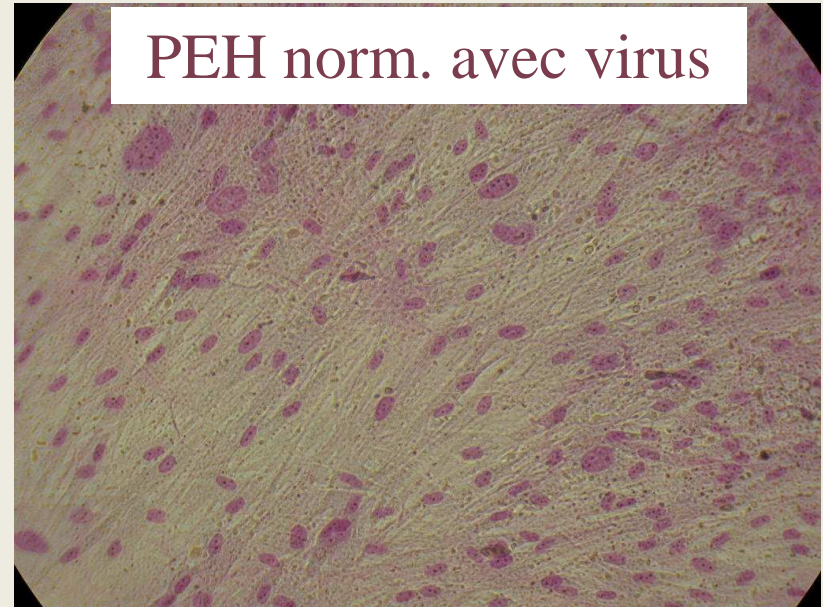
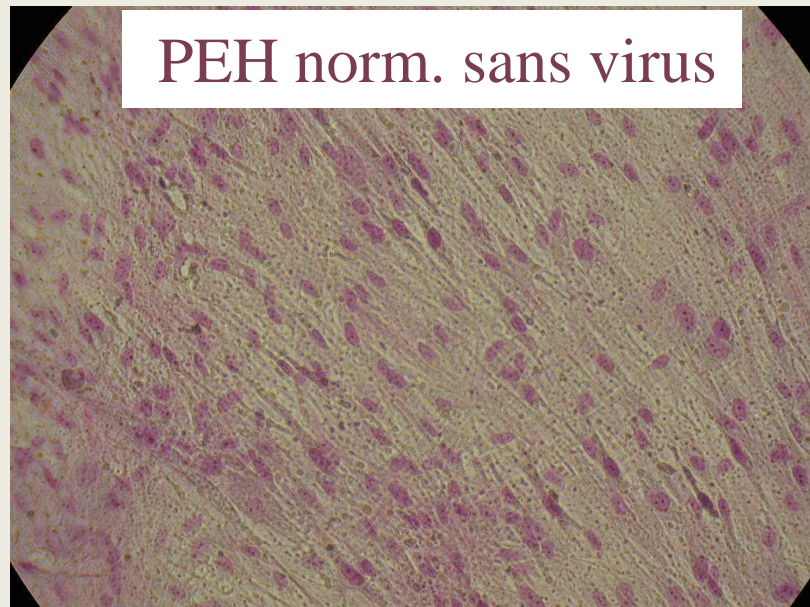
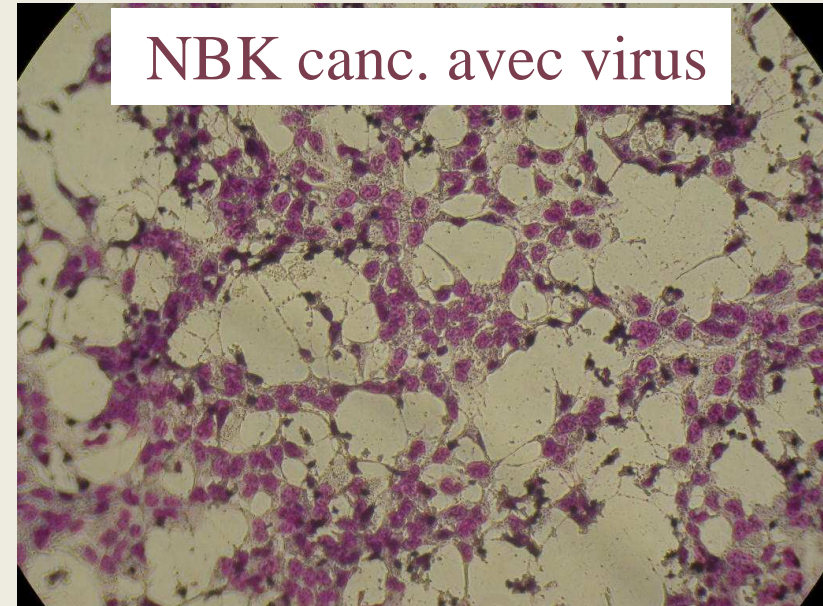
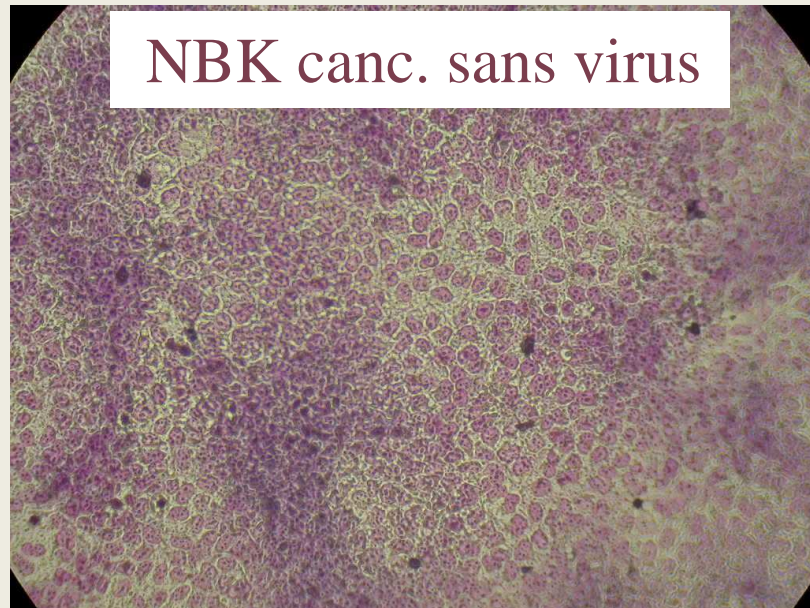
Mais, dès son entrée, le virus avait programmé la mort de la cellule pour les 2-3 jours à venir. C'est le temps nécessaire pour fabriquer les nouveaux virions.

L'explosion de la cellule libère les virions qui peuvent entrer dans d'autres cellules.

***C'est la cellule cancéreuse qui fabrique le virus-médicament qui va la tuer, elle puis ses voisines.***

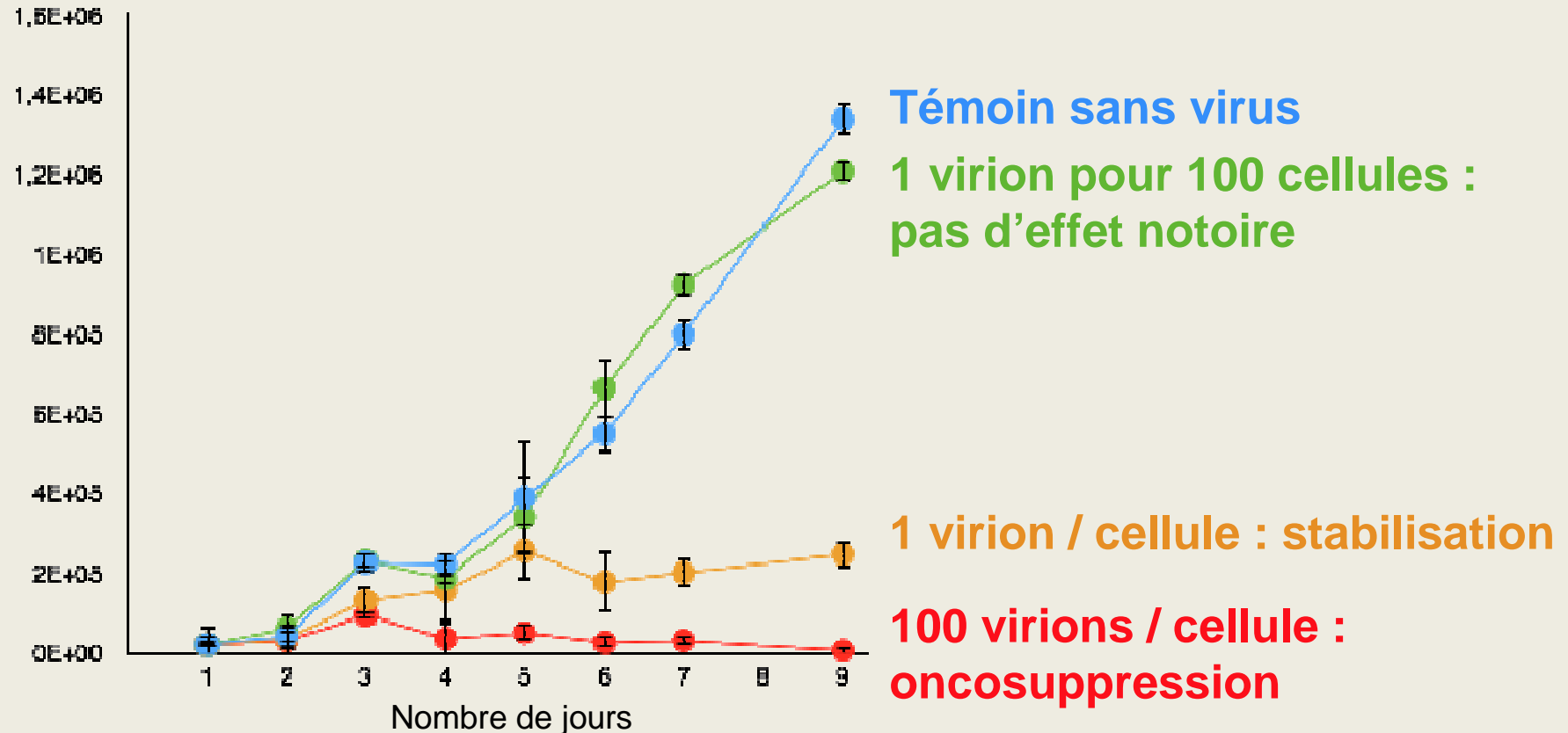


## PVH1 détruit sélectivement les cellules cancéreuses



# L'efficacité lytique du PVH-1 sur le CPNAPC in vitro est dépendante de la dose de virus.

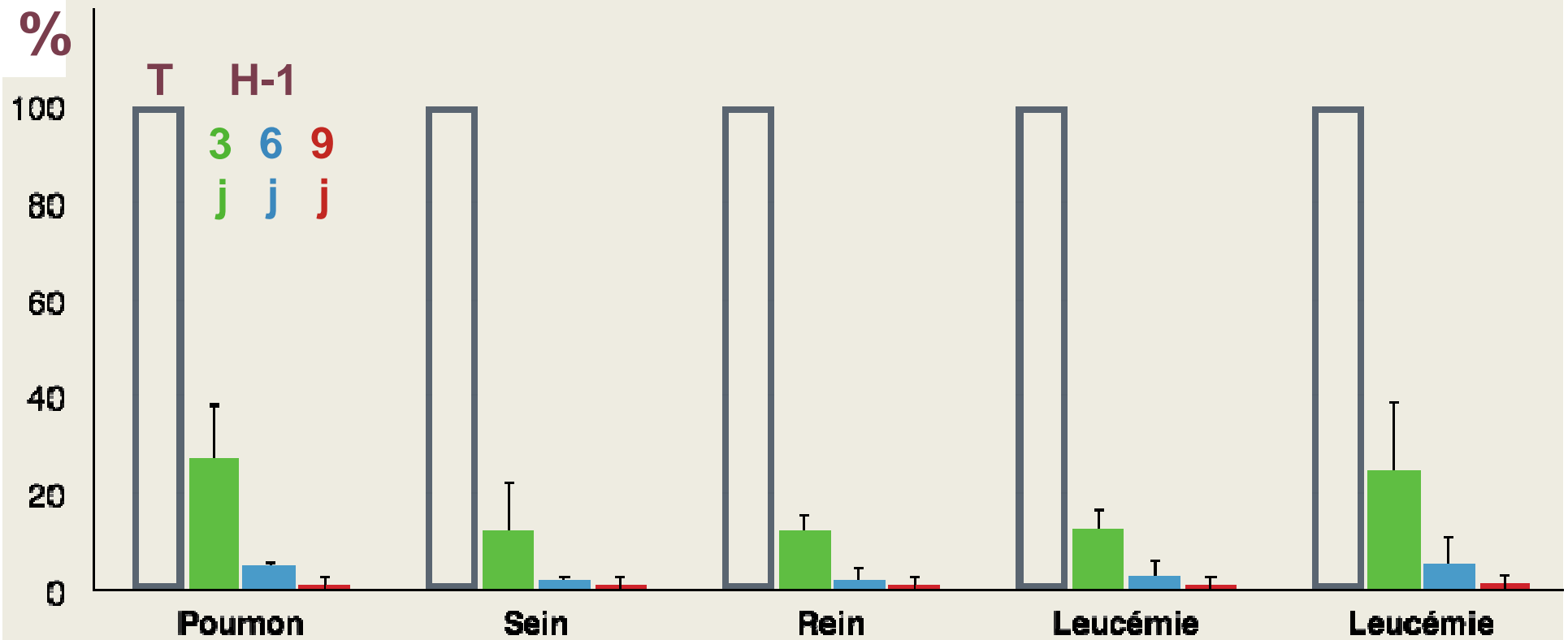
Nombre de cellules tumorales (**cancer du poumon**)



(Résultats préliminaires CONFIDENTIELS)



## Action du virus H-1 (MOI= 100) sur les différents cancers (pourcentages de cellules vivantes)



## Preuves du concept d'oncolyse virale

### IN VITRO : Lignées humaines cultivées dans des boîtes de Pétri

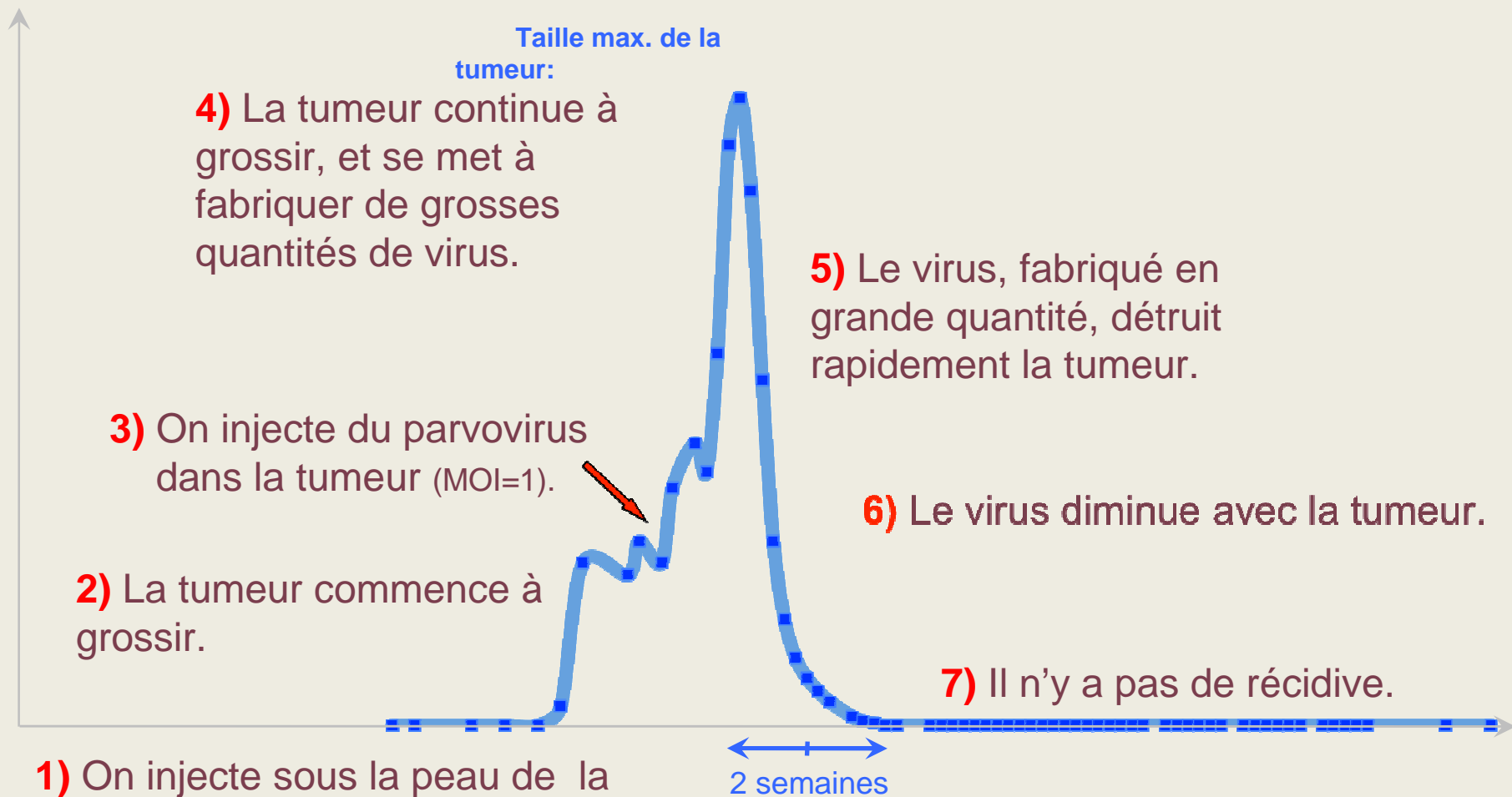
- Environ 10% des lignées testées sont très sensibles au parvovirus, avec une oncolyse forte et une production virale importante .  
La plupart des autres lignées sont moins bien détruites car elles sont
- moins sensibles à l'oncolyse et/ou produisent moins bien le virus.  
Elles sont pourtant efficacement détruites si on leur apporte suffisamment
- de virus de l'extérieur (MOI= 100).

### IN VIVO : Notre modèle souris le plus intéressant

- Il s'agit d'une lignée leucémique humaine dans les 10%, très sensible au parvovirus, avec une oncolyse forte et une production virale importante.

-IN VIVO chez l'Homme : Résultats « compassionnels » en cours

# Démonstration expérimentale chez la souris SCID: Le parvovirus détruit la tumeur leucémique humaine (15-20 j.)



1) On injecte sous la peau de la souris des cellules cancéreuses humaines (p.ex. leucémie ici). Elles forment une tumeur dont on mesure la taille.

**La tumeur est détruite.  
La souris est guérie.**

# Conclusion de l'expérience

Avant



Après



**La tumeur a complètement disparu.**

# Le parvovirus détruit la tumeur humaine même quand on diminue la dose du virus injecté

Taille max. de la tumeur:

4) La tumeur continue à grossir, et se met à fabriquer de grosses quantités de virus (1000x+).

3) On injecte de moins en moins de virus dans la tumeur.

2) La tumeur commence à grossir.

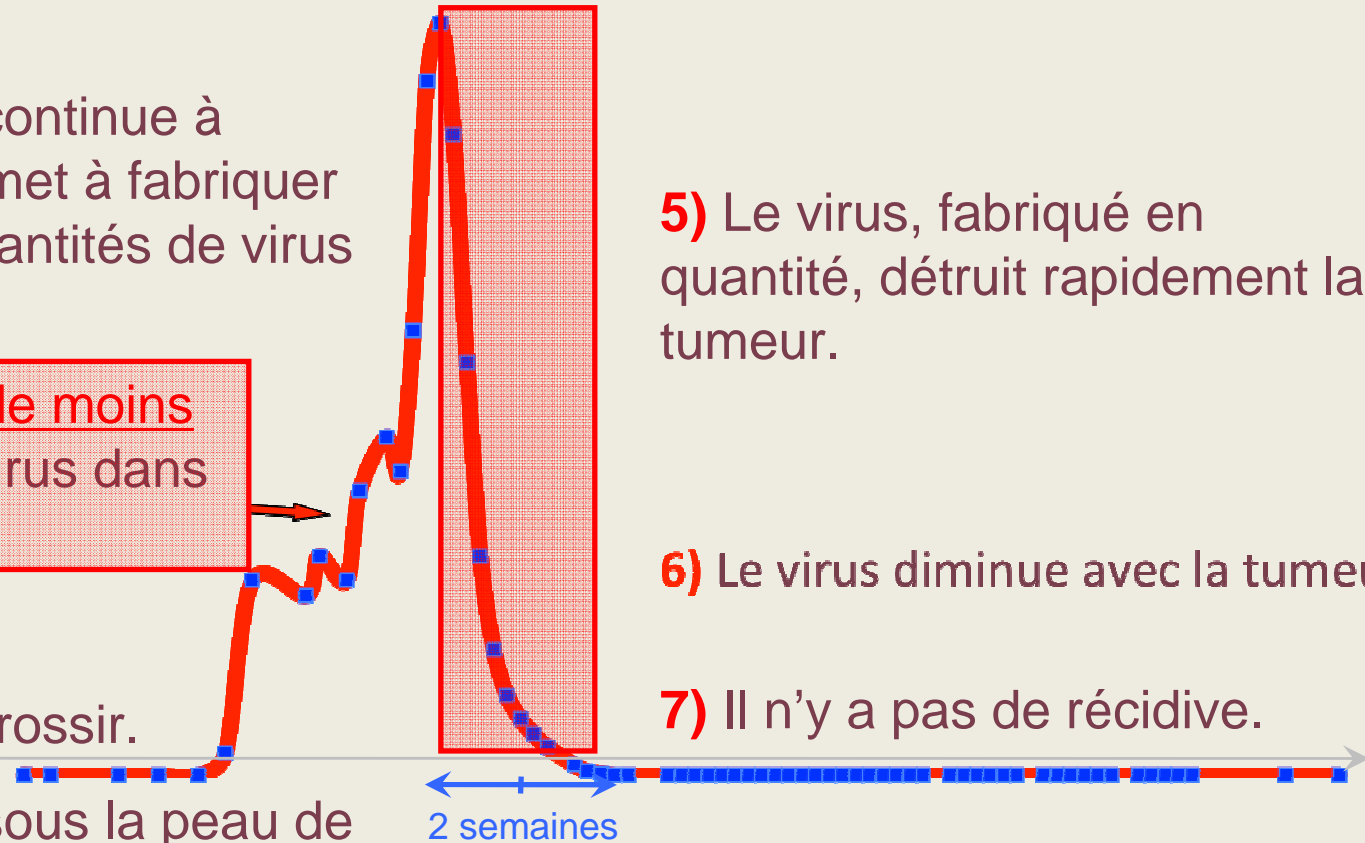
1) On injecte sous la peau de la souris des cellules humaines cancéreuses (leucémie ici). Elles forment une tumeur dont on mesure la taille (g).

5) Le virus, fabriqué en quantité, détruit rapidement la tumeur.

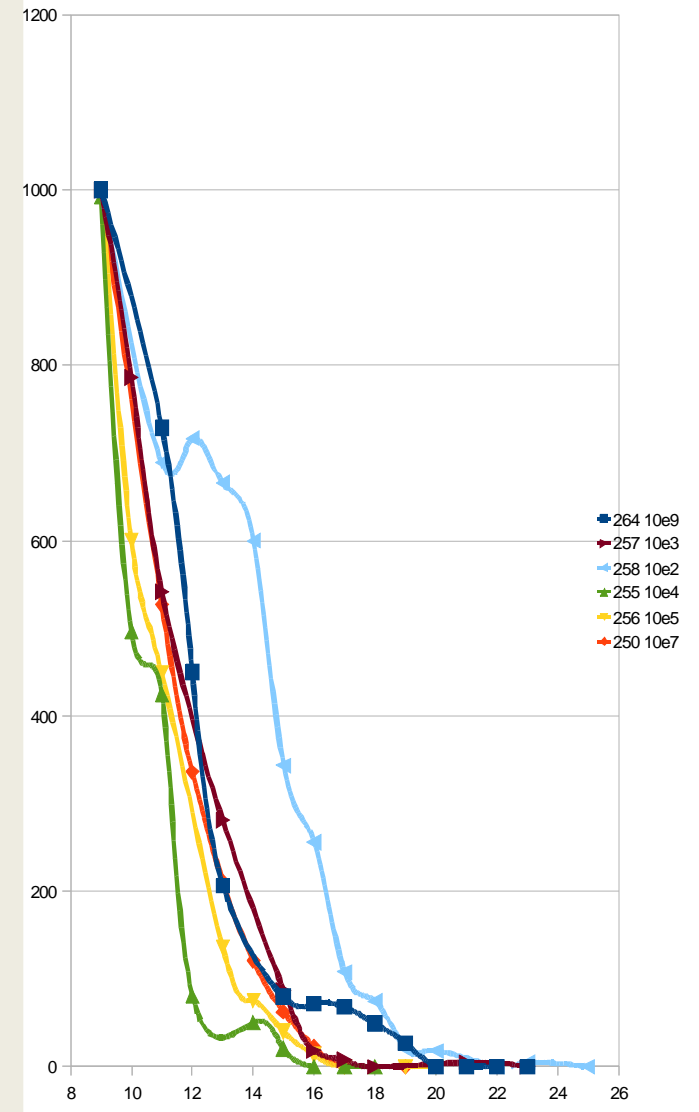
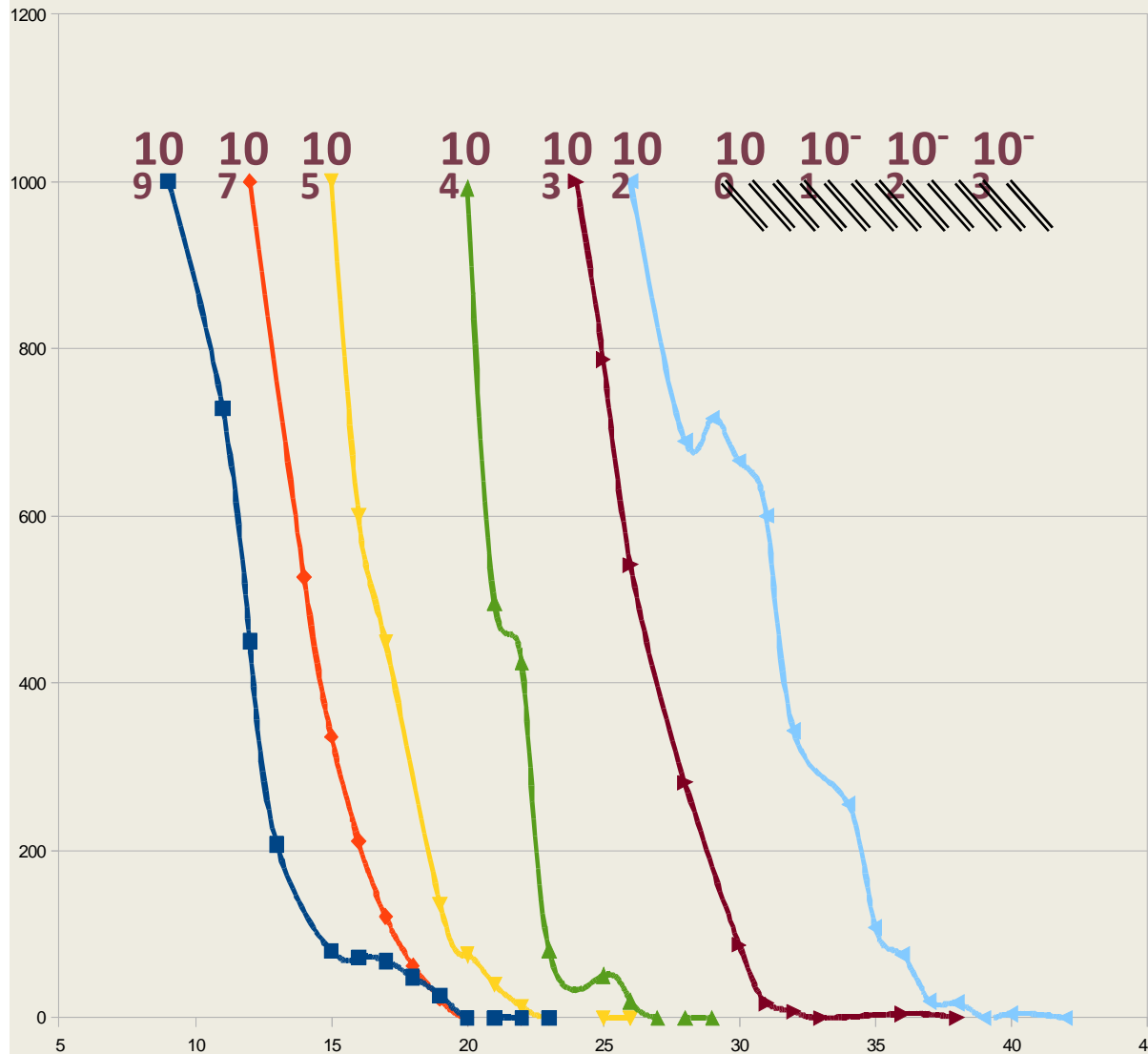
6) Le virus diminue avec la tumeur.

7) Il n'y a pas de récurrence.

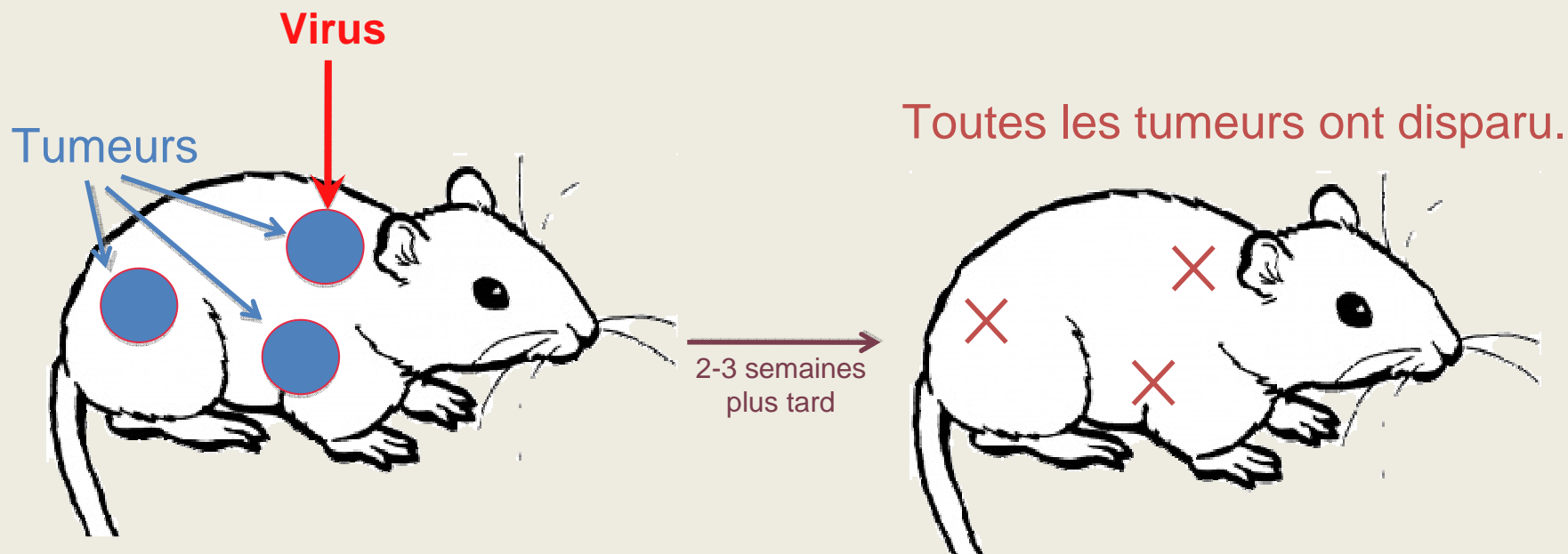
**La tumeur est détruite.**  
**La souris est guérie.**



# L'action du virus-médicament est largement indépendante de la dose injectée



# Le virus H-1 peut circuler d'une tumeur à d'autres.



**AVANT**

Trois tumeurs dans une même souris.

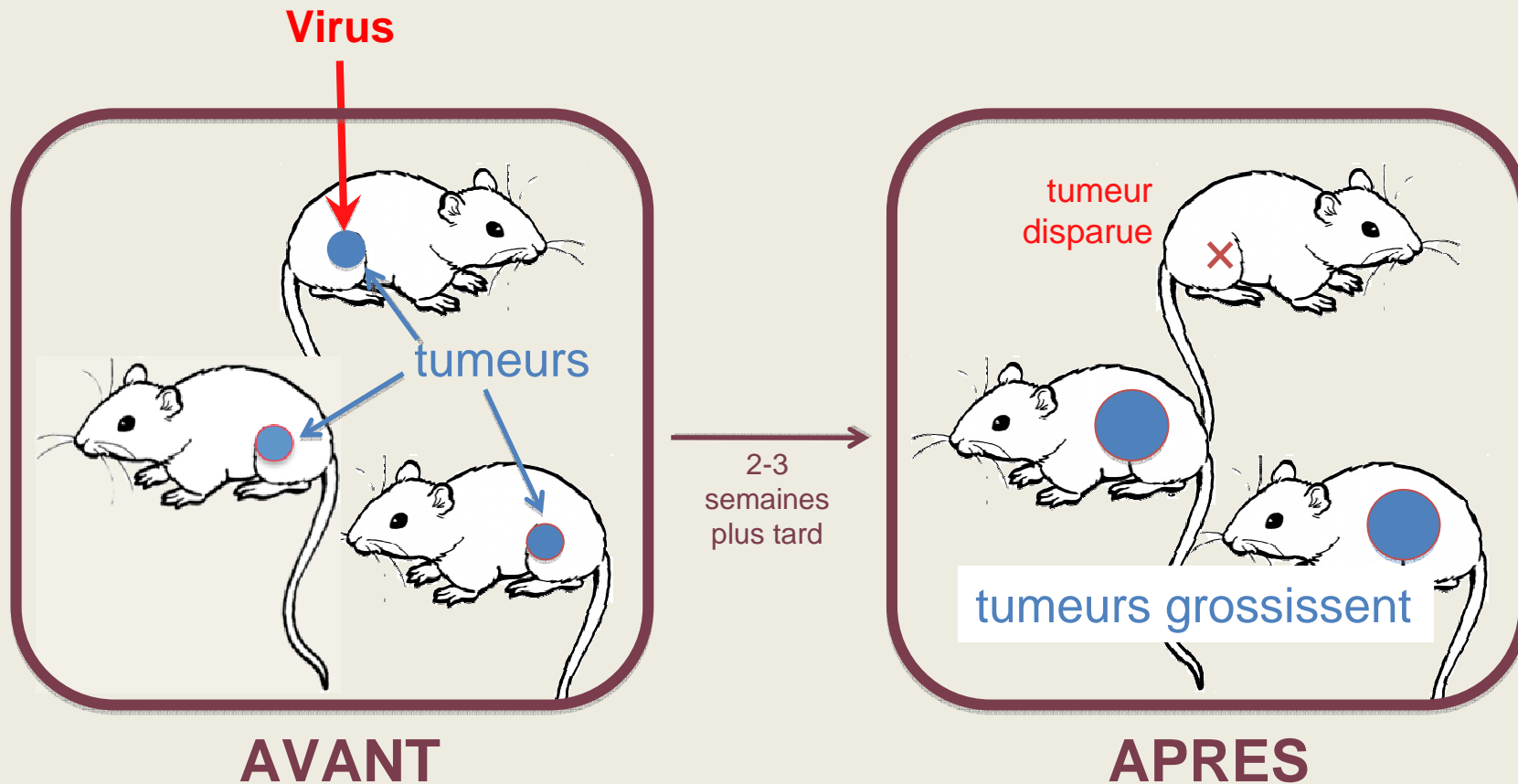
H-1 injecté dans une seule tumeur.

**APRES**

**Les trois tumeurs disparaissent.**

**H-1 a atteint les 2 tumeurs distantes.**

# Pas de contamination d'une souris à ses voisines



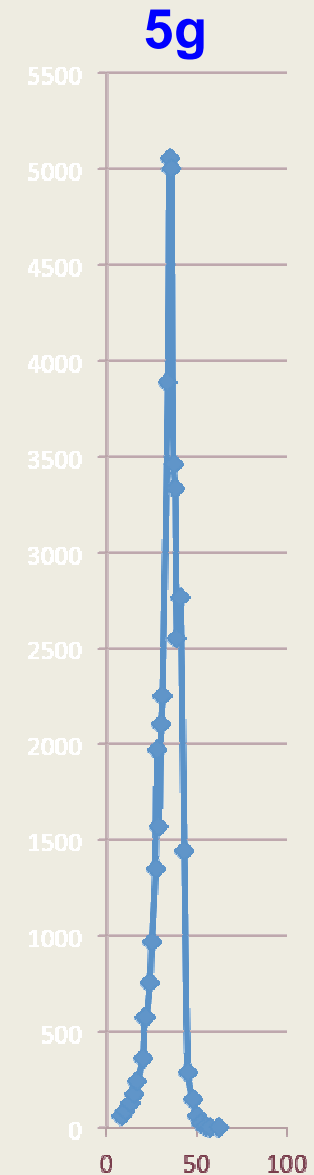
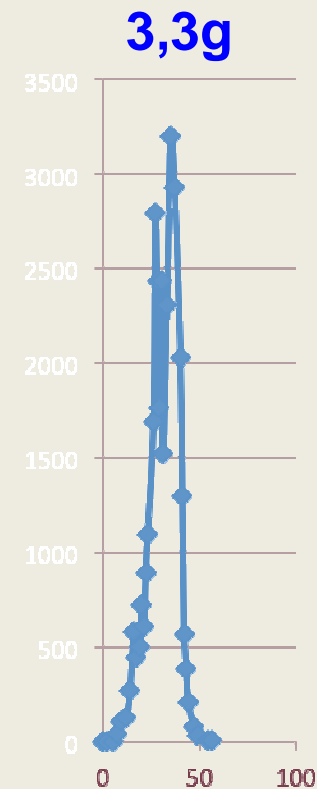
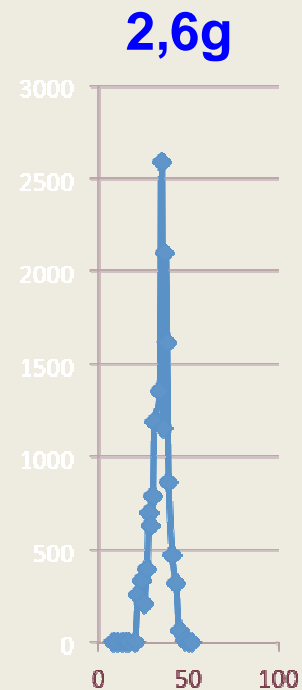
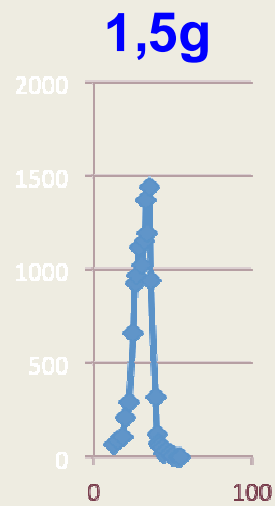
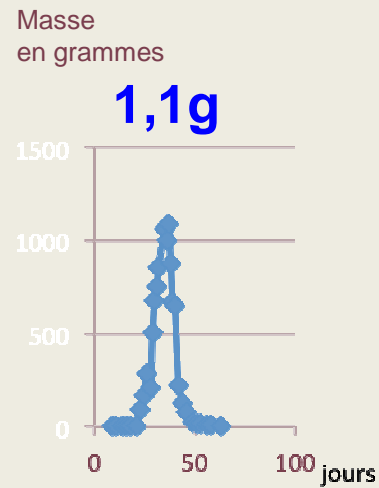
Des tumeurs identiques chez 3 souris dans une même cage.  
H-1 injecté dans une seule souris.

**La tumeur ayant reçu H-1 régresse.  
Mais pas chez les autres souris.**

Mais si nous injectons du virus aux 2 autres souris, leur tumeur régresse aussi.



# Le virus détruit les grosses tumeurs aussi efficacement que les petites



**L'action du virus est indépendante de la taille de la tumeur.**

**Voici les mêmes souris, plusieurs mois après l'expérience:  
Elles se portent toutes bien.**



**Ouf !  
Ça va mieux !**

**Merci !**

**Continuez les  
recherches SVP !**

## UN VIRUS-MÉDICAMENT NOVATEUR ET ATTRACTIF

1\* Aucun effet secondaire indésirable démontrable jusqu'ici, ni chez l'animal (souris), **ni chez l'homme**.

*Essais clinique Phase I/IIa publié par J. Rommelaere, janvier 2015 ; Nous.*

2\* C'est la cellule cancéreuse qui produit le virus-médicament qui va la détruire, elle puis ses voisines (*cas favorables*).

3\* Le virus-médicament injecté (it, ip, iv) détecte et infecte les métastases proches et éloignées (*distribution systémique*).

4\* Le virus-médicament stimule le système immunitaire, qui augmente la destruction tumorale.

### ESSAIS POSSIBLES CHEZ L'HOMME:

1\* Essais cliniques (I à IV) : J. Rommelaere

2\* Essais compassionnels : Nous

## Fiche technique des besoins financiers, pour les 3 prochaines années : 1,8 M€

### Salaires

(2 chercheurs, 2 techniciens, 2 ingénieurs) : 615-630 k€

Fonctionnement : 180 k€

Equipements (étuve, microscope, centrifugeuse...)  
par ex. pour la première année : 50 k€

Prestations extérieures : 150 k€

Production de virus (conditions GLP, GMP) : 700-800 k€

**Remarque : Deux approches cliniques  
PHASES I à IV et/ou ESSAIS COMPASSIONNELS**