

Développement d'anticorps armés originaux dans le traitement des cancers du sein

Co-direction : Caroline Denevault – Nicolas Joubert

Le cancer du sein (CS) est désormais le cancer le plus fréquent chez les femmes européennes. Parmi tous les différents sous-types de CS, certains surexpriment le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, ErbB2). Jusqu'à il y a quelques années, les patientes avaient des résultats défavorables mais la survie globale s'est radicalement améliorée grâce aux traitements à base d'anticorps anti-HER2 tels que le trastuzumab (Herceptin[®]) ou le conjugué anticorps-médicament (ADC) plus sophistiqué [1] ado-trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcylla[®]). Cependant, les CS HER2-positifs, qui peuvent bénéficier de ces nouvelles thérapies ciblées, ne concernent que 1 patiente sur 5. Certaines tumeurs de CS peuvent devenir résistantes, tandis que d'autres sont hétérogènes et contiennent des cellules exprimant naturellement un niveau (très) faible ou un manque d'expression de HER2, comme **le cancer du sein triple négatif (CSTN), contre lequel Herceptin[®] et Kadcylla[®] sont inefficaces**. Le CSTN représente 20% des CS et se caractérise par l'absence de récepteurs aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR) et par l'amplification du gène HER2. Le CSTN a un taux de mortalité élevé en raison de son comportement agressif associé à un fort potentiel métastatique et une résistance habituelle aux stratégies thérapeutiques standard. **Aucune chimiothérapie standard unique ni thérapie à base d'anticorps approuvée par la FDA ne sont disponibles pour traiter les patientes atteintes CSTN métastatique (mCSTN) réfractaire ou en rechute**. Fait intéressant, des recherches récentes ont mis en évidence une surexpression d'une **cible T non divulguée** dans les mCSTN et autres CS. Cette **cible T** est surexprimée dans de nombreux cancers solides, augmentant la croissance du cancer, l'agressivité tumorale, la survenue de métastases et un mauvais pronostic.

Dans ce contexte, l'objectif de notre projet est de développer des ADC originaux [2] et des conjugués scFv-cytotoxiques (SDC) homogènes [3] en ciblant **T**, pour proposer de nouvelles stratégies chimiothérapeutiques dans la gestion des CSTN et autres CS résistants ou réfractaires. Des anticorps propriétaires, originaux et optimisés seront développés. **Le doctorant développera de nouveaux linkers chimiques pour contrôler l'hydrophobicité des fragments linker-drug et leur bioconjugaison spécifique au site sur un mAb propriétaire et son homologue scFv**. Les ADC et SDC correspondants seront évalués *in vitro* sur des lignées de cellules de CSTN ou des cellules HER2 positives résistantes à l'Herceptin[®] et au Kadcylla[®], puis *in vivo* dans divers modèles de souris atteintes du cancer du sein.

[1] Joubert *et al.* Towards antibody-drug conjugates and prodrug strategies with extracellular stimuli-responsive drug delivery in the tumor microenvironment for cancer therapy. *Eur J Med Chem.* **2017**, 142, 393. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.08.049.

[2] Bryden *et al.* Impact of cathepsin B-sensitive triggers and hydrophilic linkers on in vitro efficacy of novel site-specific antibody-drug conjugates. *Org Biomol Chem.* **2018**, 16, 1882. doi: 10.1039/c7ob02780j.

[3] Aubrey *et al.* Site-Specific Conjugation of Auristatins onto Engineered scFv Using Second Generation Maleimide to Target HER2-positive Breast Cancer in Vitro. *Bioconjug Chem.* **2018**, 29, 3516. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00668.