

Anticorps thérapeutiques en oncologie de multiples possibilités à exploiter

Hervé Watier

PU-PH en immunologie, Tours
Coordinateur du LabEx « MAbImprove »
Coordinateur de l'ARD « Biomédicaments »

Liens d'intérêt

Hervé Watier

Médecin biologiste, non prescripteur de médicaments

PU-PH en immunologie biologique

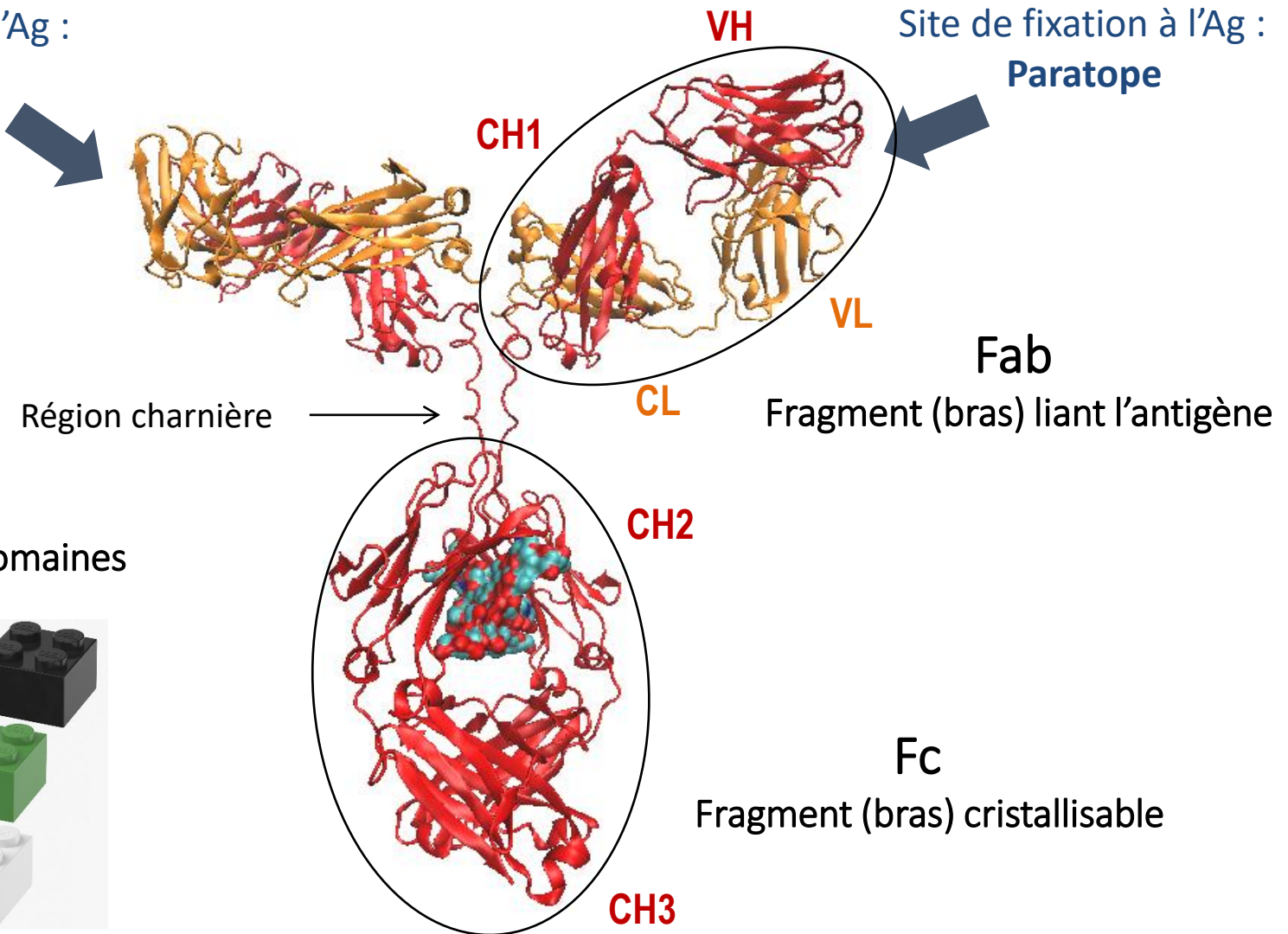
Aucun lien d'intérêt,

avec aucune entreprise pharmaceutique ni biotechnologique

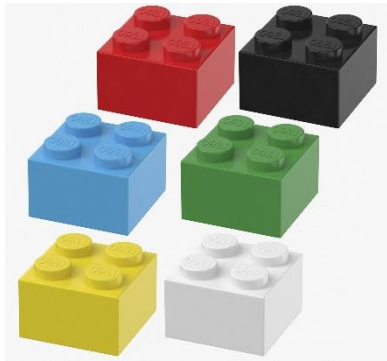
L'IgG, structure modulaire et multifonctionnelle

Site de fixation à l'Ag :
Paratope

Site de fixation à l'Ag :
Paratope



Structure en domaines



Notion de « pontage » d'antigènes membranaires

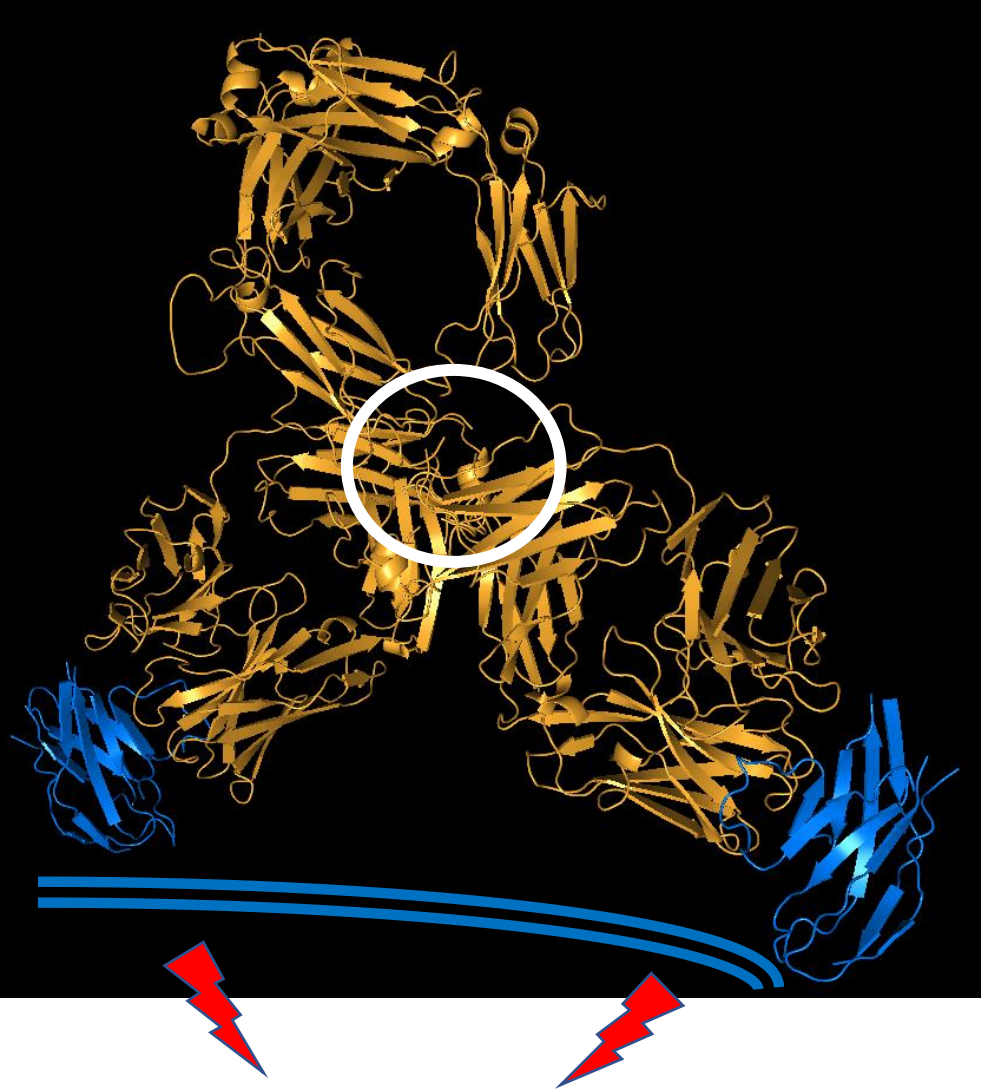
Bivalence de l'anticorps :
rôle +++ de la charnière

avidité >> affinité

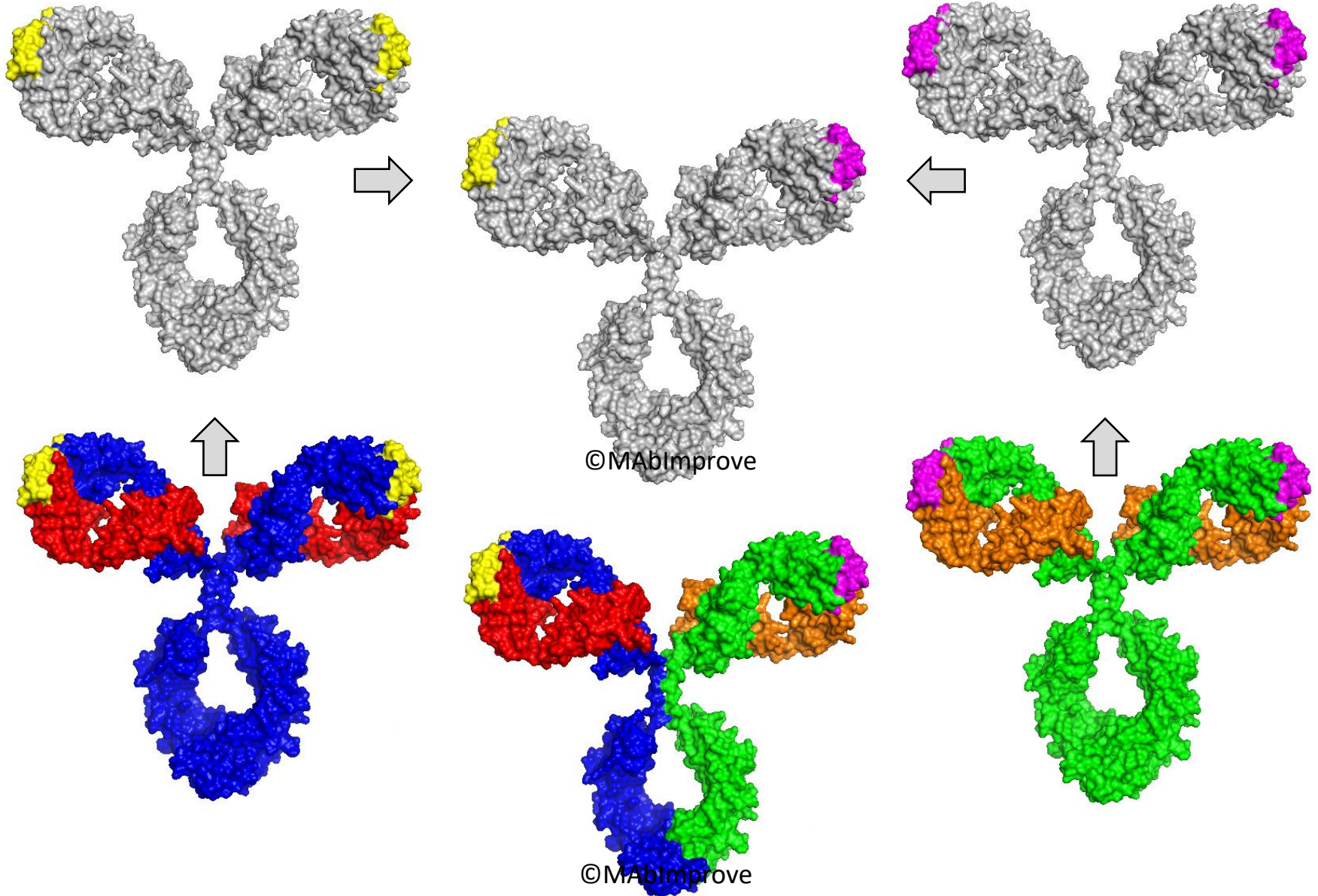
selon l'Ag-cible,
possibilité ou non
d'induction de signaux

Avec 3 conséquences possibles :

- internalisation du complexe par endocytose (Ag et Ac internalisants)
- induction de signaux prolifératifs (c-met)
- induction de signaux pro-apoptotiques (*death receptors*, CD20)

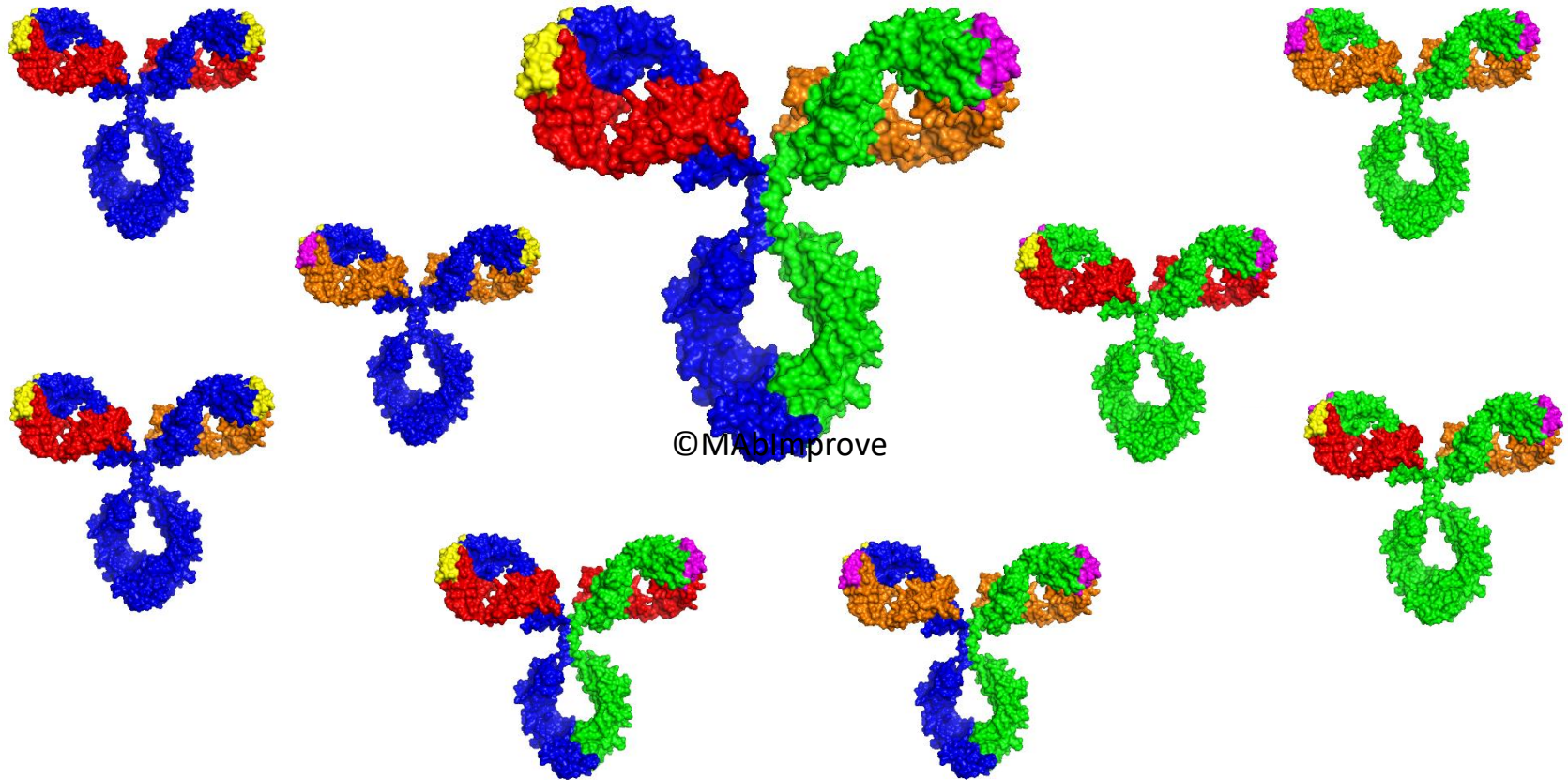


Anticorps bispécifique = anticorps biparatopique



4 séquences codantes dans une cellule-usine ?

Pas si simple...

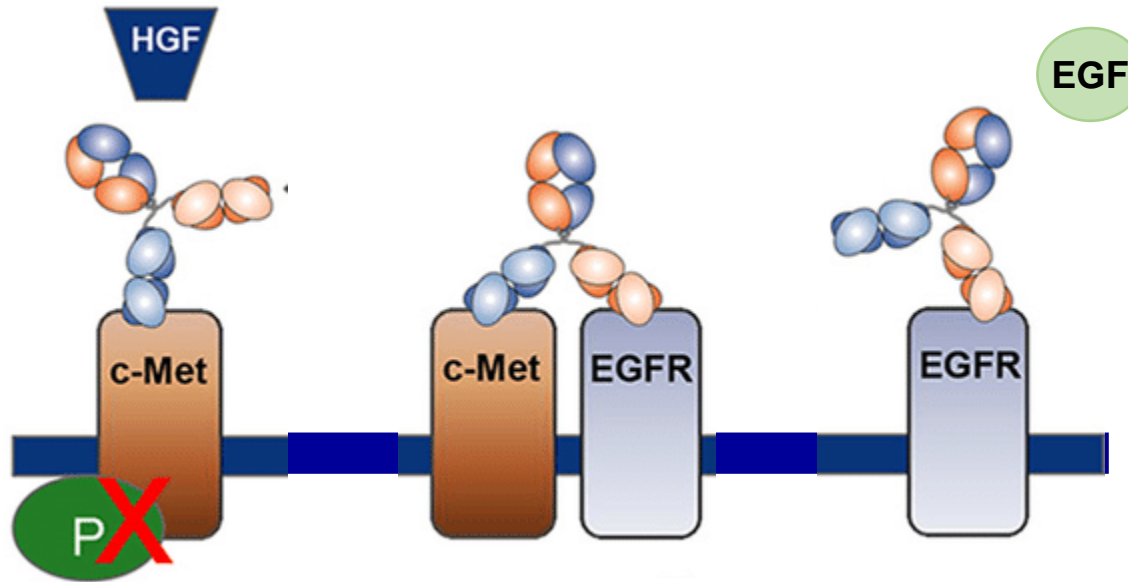


amivantamab

IgG1 anti-c-Met x anti-EGFR

Pur antagoniste
de c-Met
alors qu'un
Ac bivalent
serait agoniste
et pro-tumoral

Echec clinique de
l'onartuzumab
(anti-c-Met monovalent)

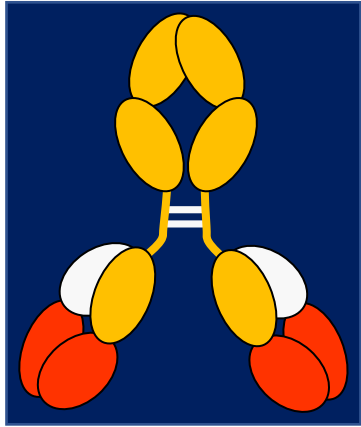


Antagoniste
d'EGFR
mais perte
de la capacité
d'internalisation
s'il était
monovalent

Restauration de l'avidité
Capacité d'internalisation
Double antagoniste sans effet agoniste
Meilleure spécificité tumorale (double expression Ag requise)

Dans la nouvelle nomenclature, l'amivantamab aurait été l'amivantamig

L'exemple instructif des anti-EGFR



cétuximab

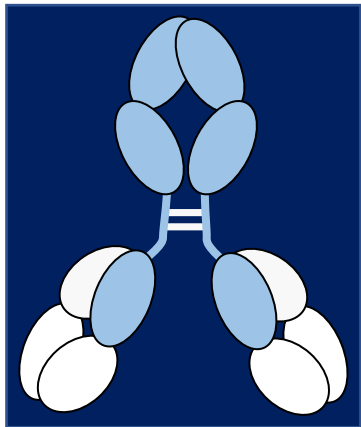
IgG1 antagoniste de l'EGFR
Ac chimérique
Ac internalisant

Equivalents ? Non !

cétuximab seul efficace
dans les cancers ORL

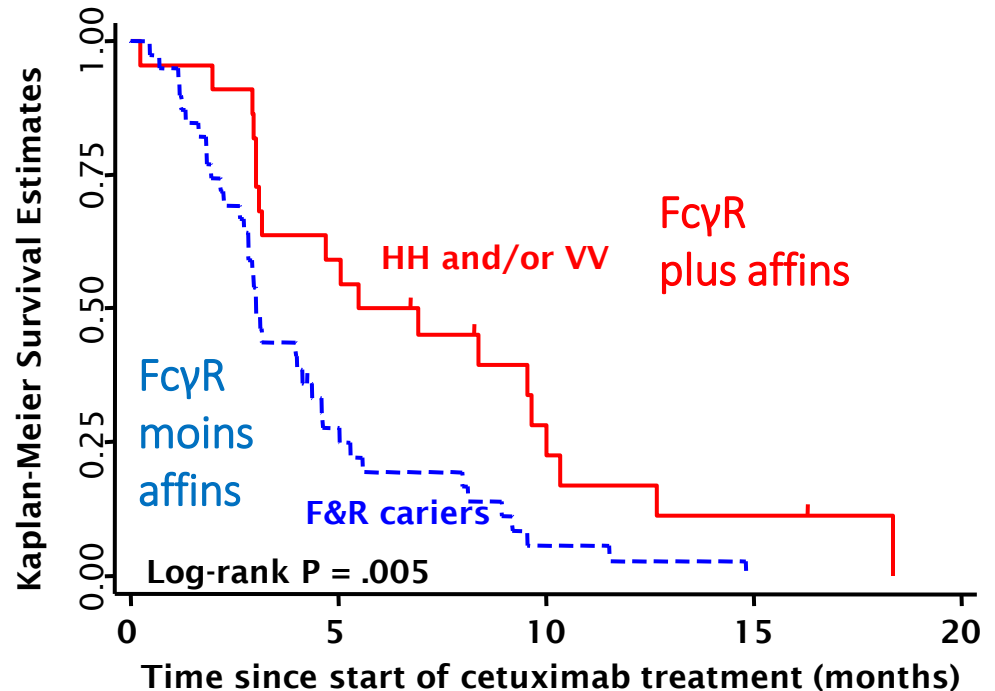
Vermorken JB *et al.*

Lancet Oncol. 2013; 14: 697-710.



panitumumab

IgG2 antagoniste de l'EGFR
Ac humain
Ac internalisant



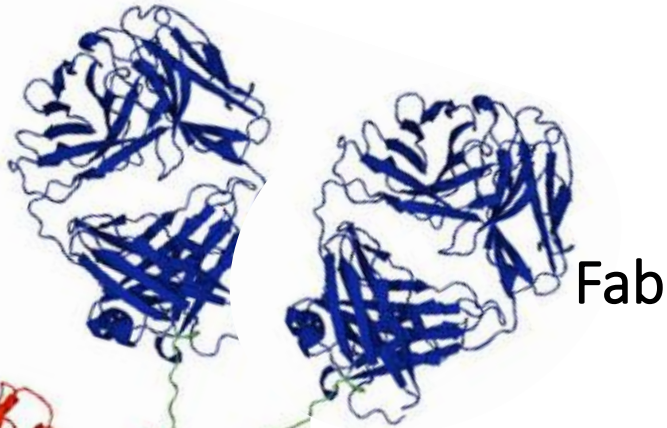
Bibeau F *et al.*

J Clin Oncol 2009; 27: 1122-9

Flexibilité des IgG et engagement des FcγR

Antigènes cibles

Fab



Fab

Fc

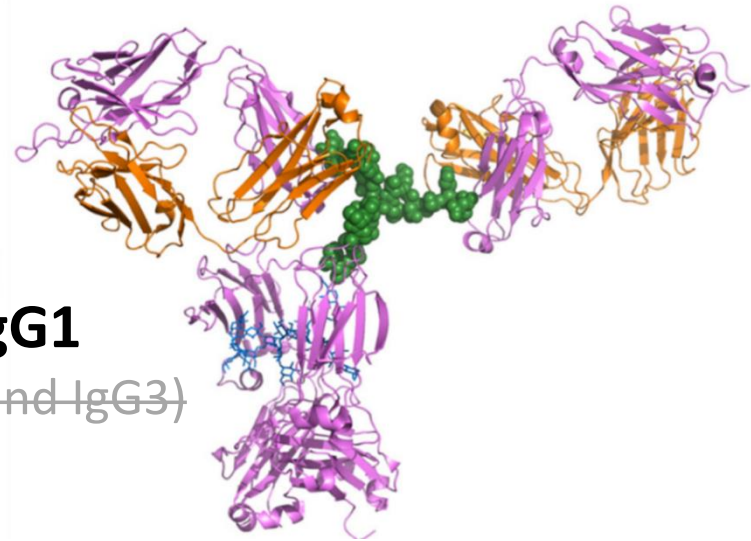
FcγR



Cellules effectrices de l'immunité
exprimant des FcγR activateurs

IgG1

(and IgG3)



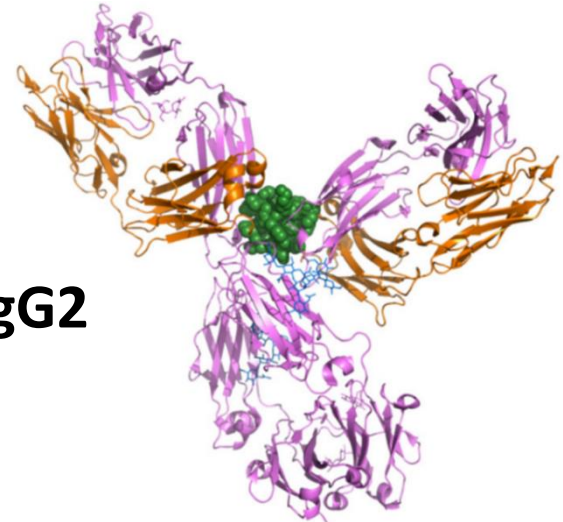
Boulard P, Gouilleux-Gruart V & Watier H.

Finding the right heavy chains for immunostimulatory antibodies.

Int J Mol Sci 2022; 23: 10367

IgG4

and IgG2

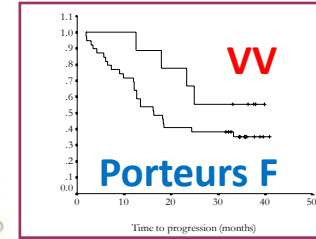
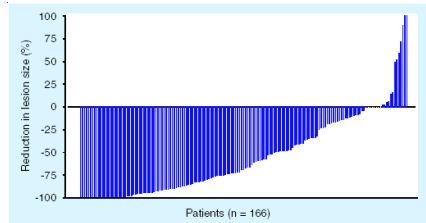


From: Rayner LE *et al.*
J Mol Biol. 2013; 425:
506-23, modified

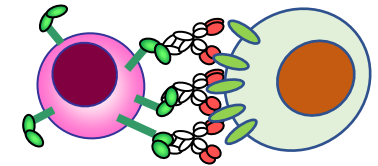
De l'homme à l'homme, une démarche originale, rapidement couronnée de succès

ublrituximab (2022)
amivantamab (2021)
margétuximab (2020)
tafasitamab (2020)
obinutuzumab (2013)
mogamulizumab (2012)

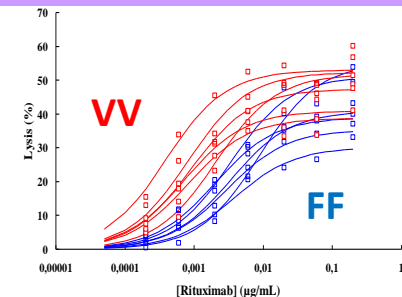
**Patients traités
par AcM**



**Etudes génétiques d'association :
polymorphisme FcγRIIIA**
Cartron *et al.* Blood 2002
Brevet WO 03/035904

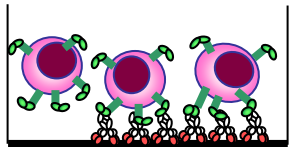


**Relation génotype/phénotype
in vitro (ADCC)**
Dall'Ozzo *et al.* Cancer Res 2004



**Criblage d'Ac modifiés avec
meilleure fixation au FcγRIIIA-158F**

**Nouvelle
génération d'AcM,
avec un Fc dopé**



Brevet WO 2008032217

Renforcer le pouvoir cytotoxique des anticorps antitumoraux

1

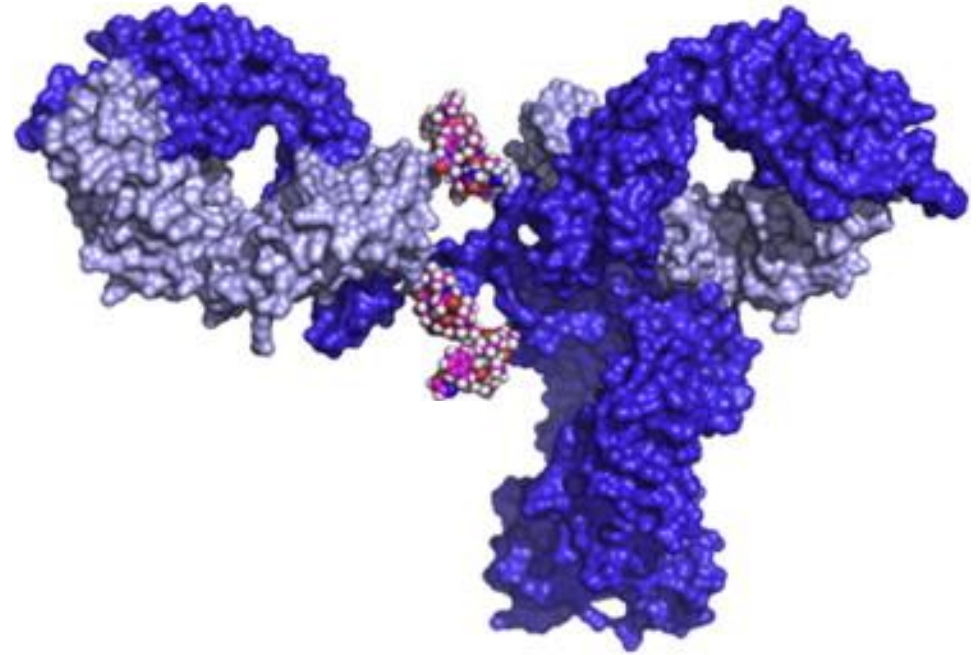
Ingénierie de la portion Fc (glycoingénierie, ingénierie peptidique) pour renforcer la capacité de l'anticorps antitumoral à recruter et à activer des cellules exprimant les FcγRIIIA (CD16)

2

Couplage chimique d'agents cytotoxiques libérables après endocytose (ADC), ou couplage de radioisotopes (RIT), sur des anticorps antitumoraux

ADC : s'ajoute à l'anticorps un vaste champ de possibilités

Armement par cytotoxiques :
Immunoconjugués ou
Antibody-drug conjugates



Couplages post-bioproduction

- Variété de *linkers*
- Variété de *ratios* (DAR)
- Variété de *payloads*

Dérivés de chalicéamycine :

gemtuzumab ozogamicine (#CD33), inotuzumab ozogamicine (#CD22)

Dérivés d'auristatine : brentuximab védotine (#CD30), enfortumab védotine (#nectine-4), bélantamab mafodotine (#BCMA), polatuzumab védotine (#CD79B)

Dérivés de maytansine : trastuzumab emtansine (#erbB2), mirvétuximab soravtansine (#FR)

Dimères de pyrrolobenzodiazépine : loncastuximab tésirine (#CD19)

Inhibiteurs de topoisomérase : trastuzumab déruxtécane (#erbB2)

Renforcer le pouvoir cytotoxique des anticorps antitumoraux

1

Ingénierie de la portion Fc (glycoingénierie, ingénierie peptidique) pour renforcer la capacité de l'anticorps antitumoral à recruter et à activer des cellules exprimant les FcγRIIIA (CD16)

2

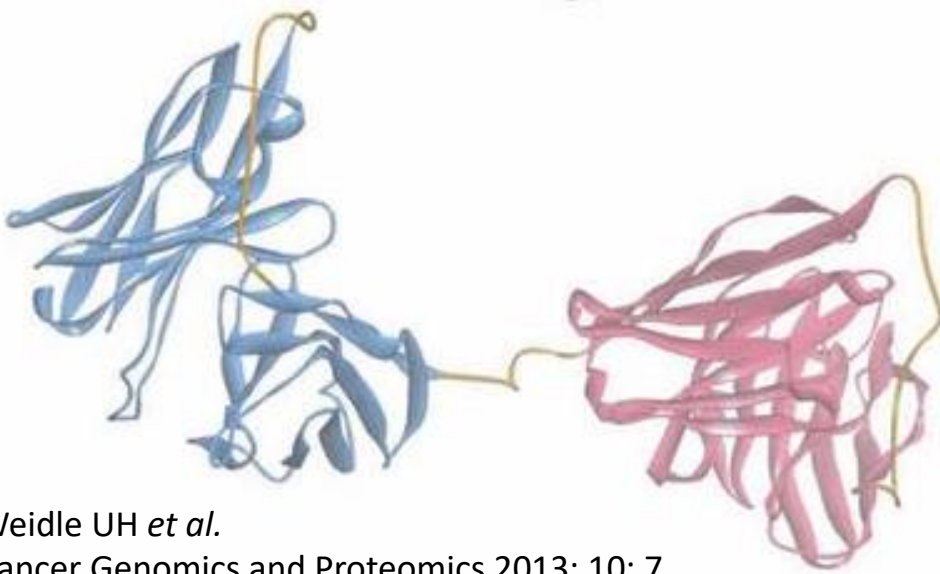
Couplage chimique d'agents cytotoxiques libérables après endocytose (ADC), ou couplage de radioisotopes (RIT), sur des anticorps antitumoraux

3

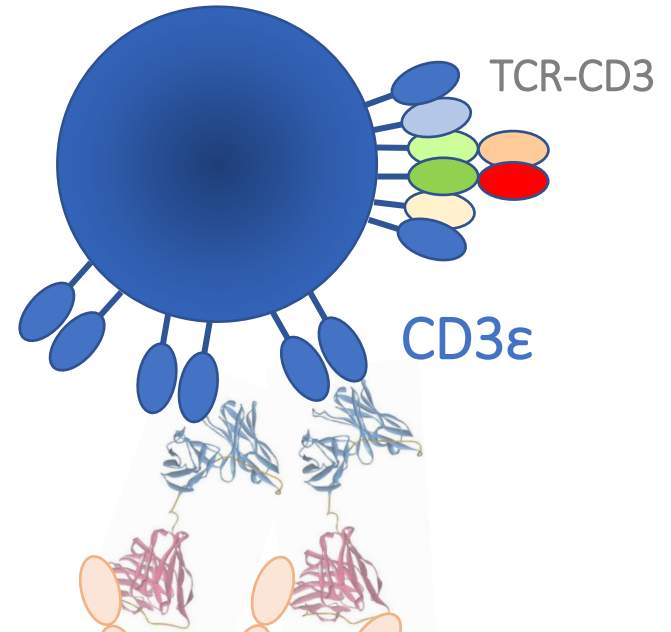
Création d'anticorps bispécifiques recrutant des lymphocytes T afin de les activer (*T cell engagers*) : redirection antitumorale des lymphocytes T du patient

blinatumomab

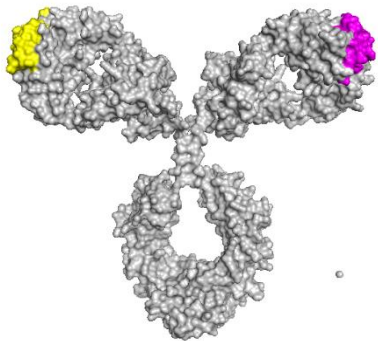
scFv en tandem anti-CD3 x anti-CD19
le premier *T cell engager*.



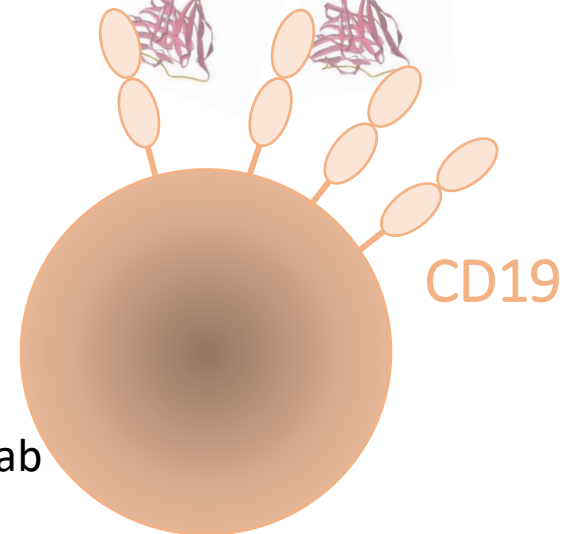
Weidle UH *et al.*
Cancer Genomics and Proteomics 2013; 10: 7



***T cell engagers* maintenant sous un format IgG1**



- CD3xCD20** : mosunétuzumab, epcoritamab, glofitamab
- CD3xBCMA** : téclistamab, elranatamab
- CD3xGPC5D** : talquétamab



Renforcer le pouvoir cytotoxique des anticorps antitumoraux

1

Ingénierie de la portion Fc (glycoingénierie, ingénierie peptidique) pour renforcer la capacité de l'anticorps antitumoral à recruter et à activer des cellules exprimant les FcγRIIIA (CD16)

2

Couplage chimique d'agents cytotoxiques libérables après endocytose (ADC), ou couplage de radioisotopes (RIT), sur des anticorps antitumoraux

3

Création d'anticorps bispécifiques recrutant des lymphocytes T afin de les activer (*T cell engagers*) : redirection antitumorale des lymphocytes T du patient

4

Manipulation génétique ex vivo de lymphocytes T afin de leur faire exprimer des anticorps fusionnés à des éléments de signalisation (cellules CAR-T, médicaments de thérapie innovante)

Ciblage du microenvironnement

Ciblage de l'angiogénèse :

bévacizumab, ramucirumab

Ciblage du remodelage osseux :

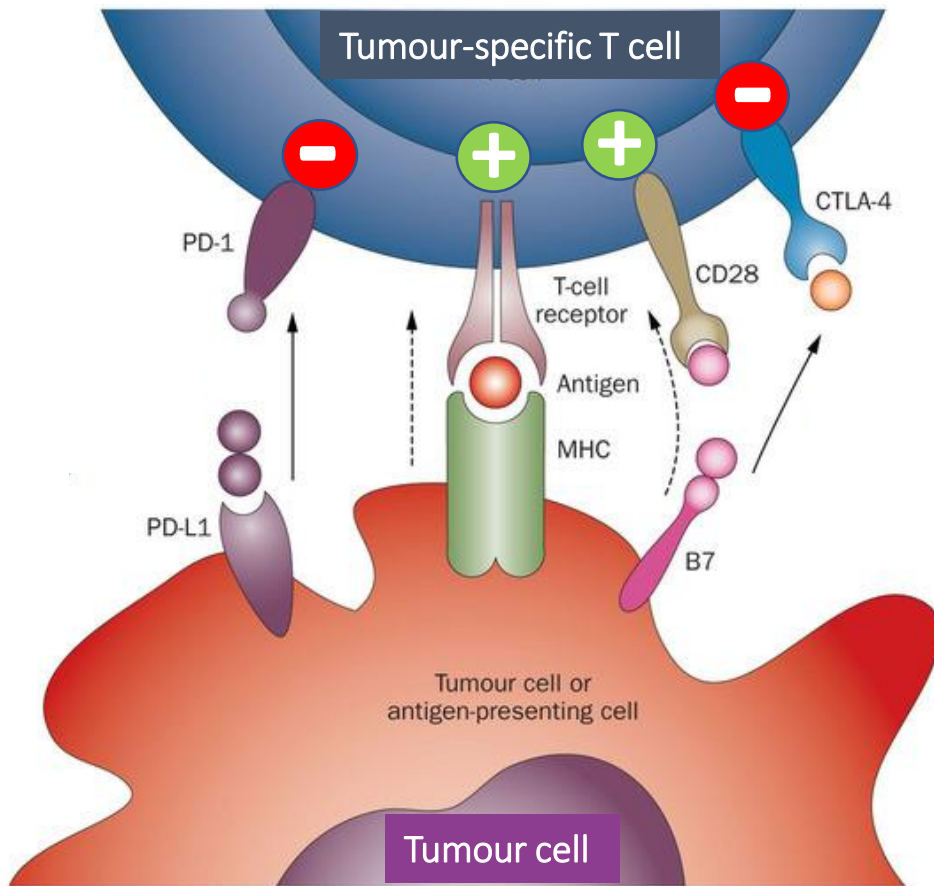
dénosumab

Ciblage du système immunitaire

L'immunothérapie par « inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité »

pembrolizumab, nivolumab, atézolizumab, etc.

Les inhibiteurs des points de contrôle



Les tumeurs se protègent du système immunitaire en activant les points de contrôle de l'immunité

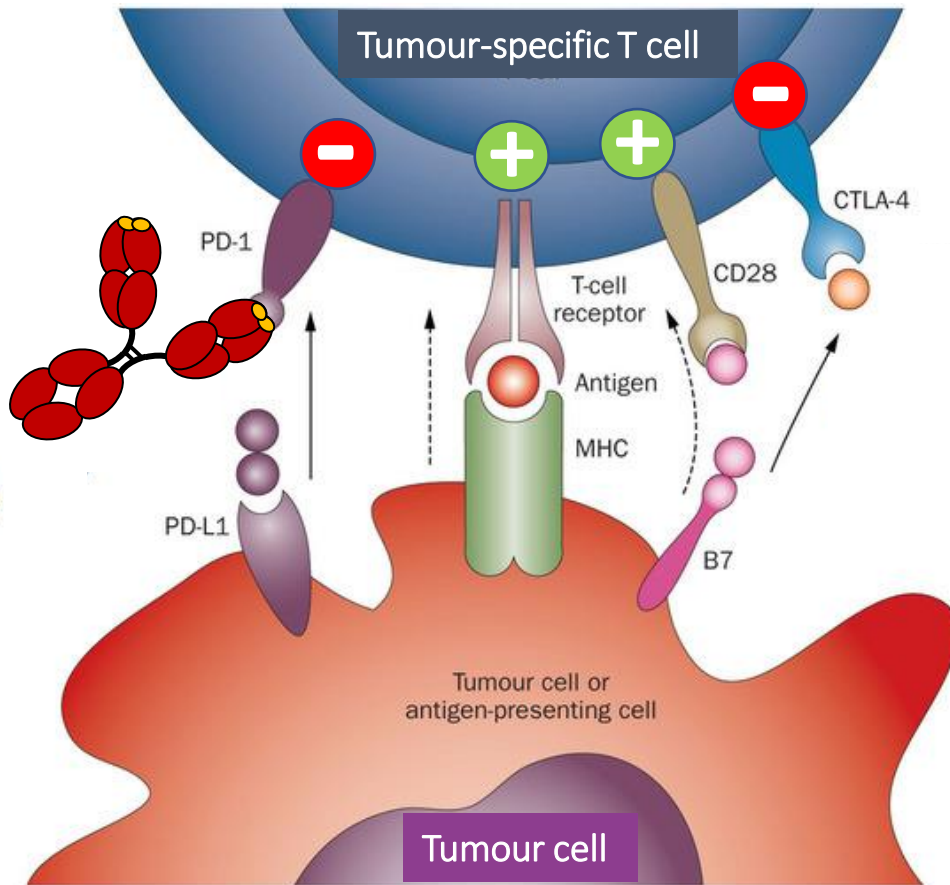
2018 Prix Nobel
James Allison & Tasuku Honjo



Concept astucieux :
"inhiber l'inhibiteur" pour réactiver/réveiller les lymphocytes T antitumoraux

Concept d'inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité
(Immune checkpoint inhibitors)

Ciblage de PD-1 : modèle d'inhibiteur de point de contrôle



4 Acs approuvés,
tous antagonistes de PD-1

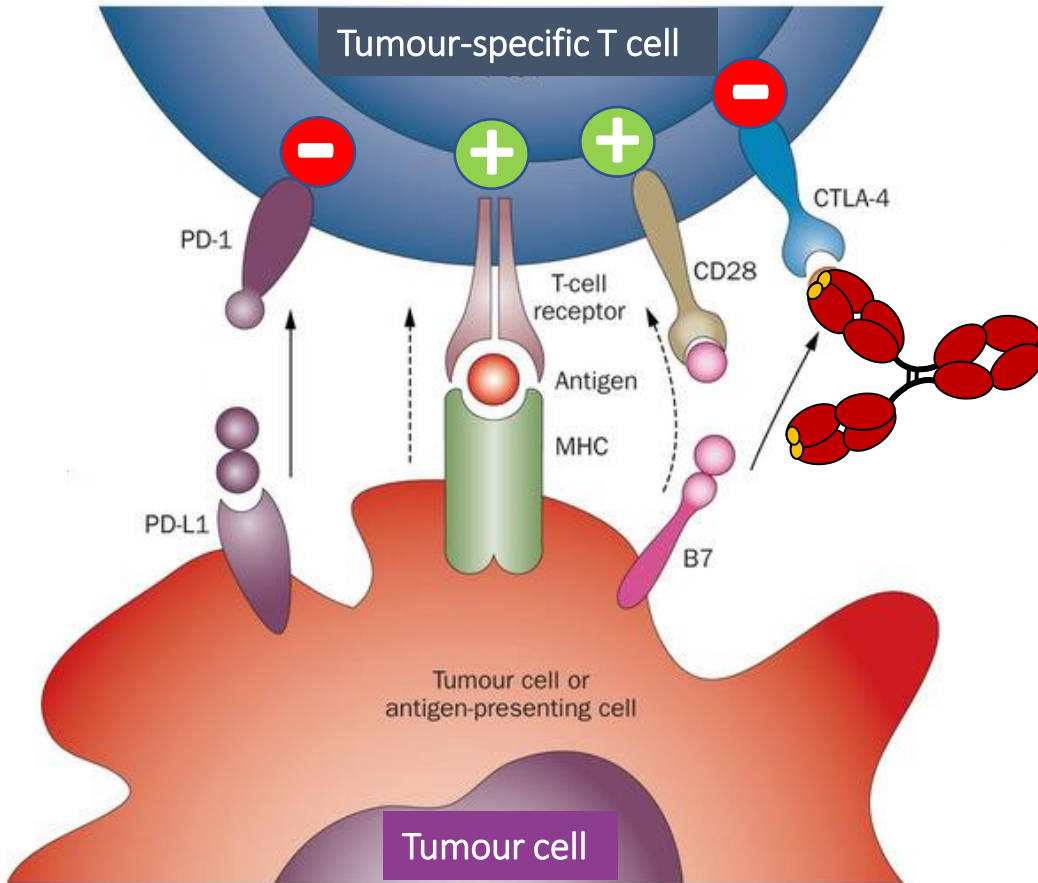
- pembrolizumab
- nivolumab
- cemiplimab
- dostarlimab

Ne pas tuer les lymphocytes T anti-tumoraux !!

- Tous sont des IgG4 (G4e1), avec des fonctions effectrices naturellement réduites

On pourrait encore réduire les fonctions effectrices avec des IgG totalement silencieuses

CTLA-4 : une grosse exception



Deux anticorps anciens :
L'un difficilement approuvé
➤ trémélimumab (IgG2)
L'autre approuvé de longue date
➤ ipilimumab (IgG1)

Rappelle l'histoire des anti-EGFR
dans les cancers ORL
le cétuximab (IgG1) agit
le panitumumab (IgG2) non

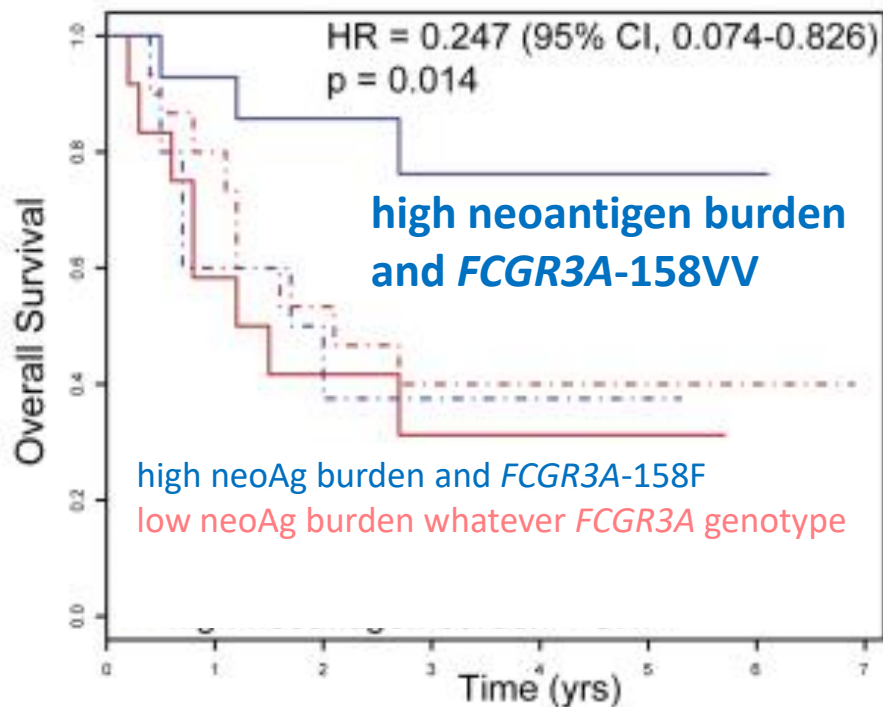
Les anti-CTLA-4 agissent en
tuant leur cible,

- Laquelle ?
- Comment ?

Le mécanisme d'action des anti-CTLA-4

Les **Treg** expriment constitutivement CTLA-4 et sont la cible privilégiée de l'ipilimumab

Du X *et al.* Cell Res. 2018; 28: 416



Ne faudrait-il pas développer des anti-CTLA-4 avec un Fc dopé ?

Arce Vargas *et al.* Cancer Cell. 2018 ;33 : 649-663.

Conclusion sur les anticorps ciblant le microenvironnement immunitaire

IMMUNOSTIMULATORY ANTIBODIES TARGETING ...

...INHIBITORY RECEPTORS OR THEIR LIGANDS EXPRESSED ON...

...TREGS

Anti-CTLA-4:
cytolytic antibodies

From heavy chains allowing effector cell recruitment (G1e0) to heavy chains favoring effector cell recruitment (G1e4, G1e5, G1e12, G1e13, etc.)?

...ANTITUMOR EFFECTOR T CELLS

**Anti-PD-1,
anti-LAG-3, anti-TIGIT, etc.:**
*antagonistic antibodies
(pure immune checkpoint inhibitors)*

From heavy chains nearly devoid of effector functions to heavy chains totally silenced to avoid T effector cell depletion (G4e1, G4e3, G1e7, G1e8, G1e9, etc.)

...TUMOR CELLS

**Anti-PD-L1,
anti-CD47, etc.:**
blocking antibodies

From heavy chains devoid of effector functions (G4e1, G1e7, G1e8, etc.) to heavy chains allowing effector cell recruitment and tumor cell lysis (G1e0, etc.)?

...ACTIVATORY RECEPTORS EXPRESSED ON...

...ANTITUMOR EFFECTOR T CELLS

Anti-CD40, anti-4-1BB, etc.:
agonistic antibodies

Heavy chains favoring antigen clustering without inducing effector functions



MAb^{ij}**improve**
LabEx | Tours Montpellier

« Better antibodies, better developed, better used »

<http://mabimprove.univ-tours.fr/>