

Développement d'un immunoconjugué cytotoxique ciblant le récepteur de l'IGF-1.

Jean-François HAEUW^{a,*}, Barbara AKLA^a, Matthieu BROUSSAS^a, Alain BECK^a,
Mariya PAVLYUK^b, Eric CHETAILLE^b, Nathalie CORVAÏA^a

^a Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre d'Immunologie, Saint-Julien-en-Genevois

^b Institut de Recherche Pierre Fabre, Toulouse

Le récepteur du facteur de croissance IGF-1 (IGF-1R) est fortement impliqué dans la tumorigénèse mais, bien qu'il soit surexprimé dans de nombreux tissus tumoraux, les approches thérapeutiques basées sur les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase dirigées contre l'IGF-1R ont montré un faible bénéfice clinique à ce jour. Nous avons développé un nouvel immunoconjugué cytotoxique - Antibody-Drug Conjugate ou ADC, en anglais - ciblant l'IGF-1R et conçu pour délivrer sélectivement aux cellules tumorales surexprimant l'IGF-1R un agent cytotoxique puissant. L'anticorps monoclonal 208F2 utilisé pour générer l'immunoconjugué W0101 a été sélectionné pour ses propriétés de liaison spécifique à l'IGF-1R et d'internalisation du récepteur. Le composé cytotoxique a été couplé, après réduction ménagée, sur les résidus Cystéine de cet anticorps engagés dans les ponts disulfure interchaines. Les propriétés structurales et fonctionnelles de l'immunoconjugué W0101 purifié ont été évaluées à l'aide de différentes méthodes d'analyse, incluant la chromatographie, la spectrométrie de masse et la cytométrie de flux. La conjugaison n'ayant pas modifié les propriétés de liaison et d'internalisation de l'anticorps, l'activité antitumorale de l'immunoconjugué a ensuite été évaluée dans des modèles biologiques précliniques. W0101 induit *in vitro* une cytotoxicité dépendante du niveau d'expression du récepteur sur les cellules tumorales, mais n'affecte pas les cellules normales. Des études d'efficacité sur plusieurs modèles de xénogreffe ont permis de déterminer la sensibilité des tumeurs *in vivo*. W0101 induit une régression tumorale dans plusieurs modèles et cette activité antitumorale est corrélée avec le niveau d'expression de l'IGF-1R déterminé par immunohistochimie. Dans un modèle de cancer du sein présentant une expression élevée d'IGF-1R, une unique injection de W0101 à 3 mg/kg entraîne une forte (> 90%) inhibition de la croissance tumorale. W0101 offre donc une nouvelle option thérapeutique pour les patients dont les cellules tumorales surexpriment l'IGF-1R et fait actuellement l'objet d'un premier essai clinique chez l'homme.

Mots Clés : Immunoconjugué cytotoxique, Récepteur de l'IGF-1, Inhibition de croissance tumorale, Modèles précliniques.