

# Les immunoconjugués en oncologie

Chaque année, la France compte plus de 350 000 nouveaux cas de cancers et près de 150 000 décès dus à cette pathologie. Les traitements classiques que sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ont montré au fil des ans leur efficacité mais aussi leurs limites. En particulier, les chimiothérapies classiques agissent préférentiellement sur les cellules cancéreuses en division dans l'organisme tout en endommageant aussi les cellules saines, entraînant le plus souvent des effets secondaires sérieux, dont les manifestations les plus connues sont la chute des cheveux et les vomissements.

Depuis le début des années 2000, l'utilisation de molécules cytotoxiques cent à mille fois plus puissantes que les molécules de chimiothérapie classique, conjuguées à des anticorps utilisés comme agents de ciblage des cellules cancéreuses, a conduit à une nouvelle classe thérapeutique appelée immunoconjugués [1].

## Les immunoconjugués et leur mode de fonctionnement

Les immunoconjugués sont des prodrogues, obtenues par liaison covalente entre une molécule cytotoxique et un anticorps *via* un agent de liaison chimique, qui exercent leur mode d'action en trois étapes (*figure 1*). La première étape consiste en la fixation de l'anticorps sur son antigène cible à la surface de la cellule cancéreuse. S'ensuit l'internalisation du complexe immunoconjugué-antigène par un mécanisme d'endocytose, puis l'immunoconjugué est transporté par des vésicules jusqu'aux lysosomes, dans lesquels sa partie protéique est dégradée. La drogue active est alors relarguée dans le cytoplasme et peut ainsi rencontrer sa cible et induire la mort de la cellule. Ce déroulement conduit, en théorie, à la libération de la drogue hautement active uniquement à l'intérieur de la cellule cancéreuse porteuse de l'antigène et il est communément admis qu'après injection intraveineuse, l'immunoconjugué ciblera spécifiquement celle-ci, contribuant ainsi à l'augmentation de la fenêtre thérapeutique par rapport à un agent de chimiothérapie non ciblé.

## Les premiers traitements sur le marché

Le premier immunoconjugué à avoir été enregistré en 2000 aux États-Unis est le Mylotarg® (*figure 2*) pour le traitement des leucémies aigües myéloïdes (LAM). Celui-ci est constitué d'un anticorps humanisé anti-CD33 couplé à un dérivé de la calichéamycine, une molécule cytotoxique provoquant des cassures dans la double hélice d'ADN ; il a été retiré du marché en 2010 pour le traitement de l'ensemble des patients atteints de LAM, mais est toujours en cours d'évaluation dans des études de phase III chez certaines sous-populations de ces patients.

Plus récemment, deux autres immunoconjugués ont été enregistrés : Adcetris® en 2011 pour le traitement du lymphome hodgkinien et Kadcyla® en 2013 pour le traitement du cancer du sein métastatique Her2-positif. Le premier est constitué d'un anticorps dirigé contre l'antigène CD30 couplé

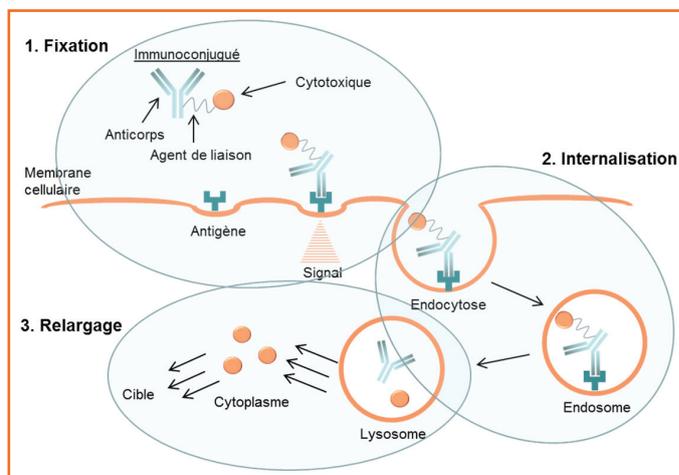


Figure 1 - Mode d'action d'un immunoconjugué.

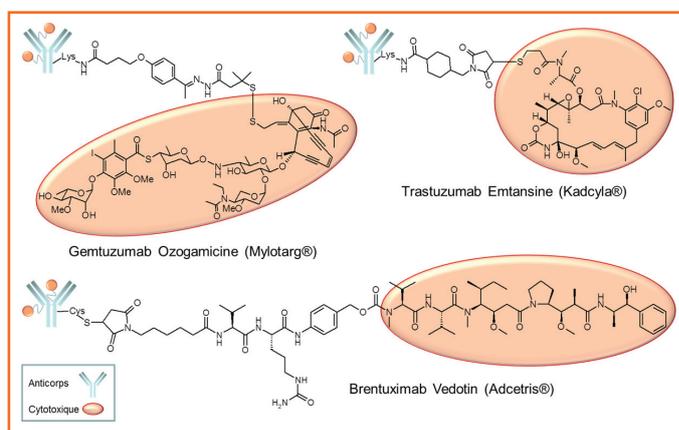


Figure 2 - Immunoconjugués ayant reçu une autorisation de mise sur le marché.

à un dérivé de l'auristatine, et le second d'un anticorps dirigé contre l'antigène HER2 couplé à un dérivé de la maytansine, les deux cytotoxiques étant inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline, protéine majeure du cytosquelette des cellules dont la polymérisation forme des filaments à l'intérieur du cytoplasme.

## Le rôle des agents de liaison

Si l'activité intrinsèque de l'immunoconjugué est directement liée au cytotoxique et le ciblage des cellules cancéreuses à l'anticorps choisi, le rôle de l'agent de liaison entre ces deux entités n'en est pas moins important. En effet, la stabilité plasmatique de l'immunoconjugué et la nature chimique de la drogue relarguée à l'intérieur de la cellule dépendent directement de celui-ci. C'est ainsi que les agents de liaison sont classés en deux familles : clivables et non clivables (*figure 3*) [2].

Dans le cas d'un agent de liaison non clivable, tel que celui porté par Kadcyla®, la drogue active au niveau cellulaire est issue de la dégradation de l'immunoconjugué dans

Agent de liaison	Immunoconjugué (prodrogue)	Drogue
<b>Non clivable</b> (Kadcyla®)		
<b>Clivable : hydrazone / disulfure</b> (Mylotarg®)		R-S-Cytotoxique
<b>Clivable : peptide sensible à la cathepsine B</b> (Adcetris®)		H <sub>2</sub> N-Cytotoxique

Figure 3 - Structures des drogues relarguées à l'intérieur de la cellule.

le lysosome [3] – un compartiment isolé dans le cytoplasme contenant de nombreuses enzymes et au pH acide (compris entre 3,5 et 5) – et reste liée à l'acide aminé sur lequel s'est effectuée la conjugaison. À l'opposé, Mylotarg® et Adcetris® portent chacun un agent de liaison clivable aux propriétés très différentes. En effet, les groupements hydrazone et disulfure du Mylotarg® rendent celui-ci particulièrement sensible à l'hydrolyse en milieu acide et aux milieux réducteurs, alors que la liaison peptidique d'Adcetris® est plus stable et permet la libération de la drogue dépourvue de son agent de liaison uniquement dans les lysosomes où se trouve la cathepsine B.

Au cours du temps, un panel plus étendu d'agents de liaison clivables a été étudié et proposé pour la conjugaison de différents cytotoxiques. En particulier, plusieurs agents de liaison de type disulfure [4], présentant des niveaux de stabilité à la réduction variés, ainsi que de nouveaux dérivés de la maytansine (DM), ont été synthétisés pour conjuguer celle-ci autrement que pour Kadcyla®. Et c'est le couple agent de liaison/cytotoxique « SPDB/DM4 », présentant une stabilité

intermédiaire à la réduction, qui a montré un effet antitumoral optimal *in vivo* pour ce cytotoxique et s'est donc imposé pour une évaluation clinique en conjugaison avec différents anticorps. Celle-ci est réalisée en deux étapes décrites figure 4, la formation de la liaison disulfure étant favorisée par le bon groupe partant pyridine 2-thiol, stabilisé sous forme de dihydro-pyridine-2-thione.

S'il est clair que l'objectif des immunoconjugués est de maximiser le ratio dose toxique/dose active des cytotoxiques, leur absorption tumorale reste faible en regard de leur distribution. Alors qu'une amélioration de cet aspect est peut-être à trouver du côté de l'agent de ciblage ou du mode d'administration, la conception de la partie chimique des immunoconjugués n'en reste pas moins primordiale et suppose une analyse approfondie du devenir de ceux-ci dans les milieux biologiques. Une telle appréhension du problème engage ainsi le chimiste médicinal à proposer des solutions innovantes pour la liaison des cytotoxiques aux anticorps afin de trouver le meilleur compromis entre stabilité plasmatique et délivrance efficace d'une quantité suffisante d'agents cytotoxiques à l'intérieur de la cellule cancéreuse, tout en assurant un niveau de tolérance acceptable pour le patient.

- [1] Vigne E., Sassoon I., La montée en puissance des immunoconjugués en oncologie, *Médecine/Sciences*, **2014**, 30, p. 855.
- [2] Ducry L., Stump B, Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies, *Bioconjugate Chem.*, **2010**, 21, p. 5.
- [3] Erickson H.K., Park P.U. *et al.*, Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing, *Cancer Res.*, **2006**, 66(8), p. 4426.
- [4] Kellogg B.A., Garrett L. *et al.*, Disulfide-linked antibody-maytansinoid conjugates: optimization of *in vivo* activity by varying the steric hindrance at carbon atoms adjacent to the disulfide linkage, *Bioconjugate Chem.*, **2011**, 22, p. 717.

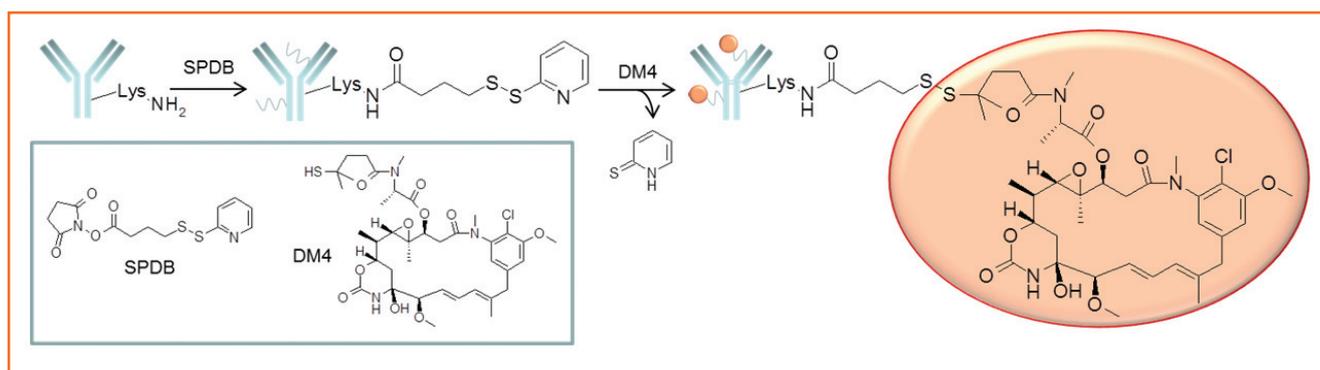


Figure 4 - Anticorps conjugué à « SPDB/DM4 ».

Cette fiche a été préparée par **Laurence Gauzy-Lazo**, responsable Peptides & Conjugates, Groupe ChemBio, Département Recherche en thérapie moléculaire, Sanofi R & D, Chilly-Mazarin (laurence.gauzy@sanofi.com).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bléneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11](http://www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11).