



HAL
open science

Structure des anticorps bispécifiques et mécanismes d'action

Thierry Chardès

► **To cite this version:**

Thierry Chardès. Structure des anticorps bispécifiques et mécanismes d'action. Horizons Hémato, 2024, Grand Angle - Dossier: Anticorps bispécifiques, 14 (4), pp.141-144. hal-04887160

HAL Id: hal-04887160

<https://hal.science/hal-04887160v1>

Submitted on 14 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Structure des anticorps bispécifiques et mécanismes d'action

Structure of bispecific antibodies and mechanisms of action

Auteur:

Thierry Chardès

Docteur en Pharmacie et Docteur en Biotechnologie-Immunologie, Directeur de recherche (DR1) au CNRS, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), INSERM U1194-Institut régional du Cancer de Montpellier Val d'Aurelle-Université de Montpellier
Membre de la Société Française d'Immunologie, du LabEx MAbImprove (ANR-10-LABX-53-01) et du PEPR BBIT Accredia (ANR-22-PEBI-0009)



Domaines d'expertises:

Equipe "Cancer du sein, Microenvironnement et Immunociblage", IRCM, INSERM U1194
Anticorps, Antibody-Drug Conjugate, Récepteurs Tyrosine Kinase, Protéases, Protéines Matricellulaires, Cancer, Microenvironnement tumoral, études *in vitro*, modèles pré-cliniques *in vivo*

Liens d'intérêt

Participation à des réunions scientifiques et activités de conseil auprès de deux sociétés de biotechnologie

Adresse de correspondance :

Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (<https://www.ircm.fr/>), INSERM U1194, 208 avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5

thierry.chardes@inserm.fr

<https://orcid.org/0000-0002-1836-7439>

Résumé

Les anticorps bispécifiques ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hémopathies malignes. Leur structure originale, co-ciblant un récepteur présent sur les cellules tumorales et un récepteur présent sur les lymphocytes T, les cellules Natural Killer ou les macrophages, assure le pontage cellule/cellule conduisant à l'activation du système immunitaire pour éradiquer les cellules cancéreuses. Huit anticorps bispécifiques sont approuvés pour le traitement des hémopathies malignes alors qu'un est en demande d'enregistrement et sept en phases cliniques II ou III.

Bispecific antibodies have revolutionized the therapeutic management of patients with hematological malignancies. Their original structure, co-targeting a receptor expressed on tumor cells and the other located on T lymphocytes, Natural Killer cells or macrophages, ensures cell bridging, leading to activation of the immune system to eliminate tumor cells. Eight bispecific antibodies have been approved for the treatment of hematological malignancies, while one is in regulatory reviews and seven in clinical phases II or III.

Structure des anticorps bispécifiques

Par définition, les anticorps bispécifiques (BsAbs) reconnaissent 2 épitopes, soit sur un même antigène (Ag), soit sur des Ag différents (**figure 1**). Ils se répartissent en deux catégories, (i) BsAbs « *Ig-like* » possédant une région Fc, construits sur une base d'anticorps classique comprenant 2 chaînes lourdes H et 2 chaînes légères L (**figure 1**), reliées par des ponts disulfure (ex: mosunetuzumab; **figure 2A**), ou (ii) BsAbs « non-*Ig-like* » sans région Fc, constitués uniquement des parties variables VH et VL (scFv) se liant à l'antigène (**figure 1**) et reliées par un lien peptidique (ex: blinatumomab; **figure 2A**). Ces derniers, de taille plus petite, possèdent une capacité accrue de pénétration dans les tissus, mais présentent une élimination rénale plus rapide conduisant à une demi-vie plasmatique plus courte. A ce jour, plus de 200 BsAbs différents sont testés dans environ 300 essais cliniques, dont 25% traitent des hémopathies malignes⁽¹⁾. 75% des BsAbs ciblant les hémopathies malignes sont des BsAbs dits « *T-cell Engagers* » (TCE) alors qu'environ 15% sont dits « *Innate Cell Engagers* » (ICE), dans lesquels sont classés les « *NK cell Engagers* » (NKCE). Les autres BsAbs (10%) ciblant les hémopathies malignes sont encore en phase pré-clinique (« *Dual Immune Checkpoint Inhibitors* », « *Dual Signalling Inhibitors* »)⁽¹⁾ et ne seront pas présentés dans cette revue.

Technologies de construction des anticorps bispécifiques

Pour construire un BsAb, il faut associer un demi-anticorps, constitué d'une chaîne lourde H et d'une chaîne légère L ciblant l'Ag1, avec un autre demi-anticorps HL ciblant l'Ag2 (**figure 1**). Mais l'appariement des chaînes HL issues de 2 anticorps différents H2L2 conduit théoriquement à 16 combinaisons possibles dont une seule possède la bispécificité désirée⁽²⁾. Pour forcer l'hétérodimérisation correcte HL Ag1/HL Ag2, de nombreuses technologies ont été développées^(2,3) (**figure 1**). Ainsi l'assemblage correct des chaînes lourdes H/H est optimisé par des mutations dans le domaine CH3 du Fc, telles que la mutation T366Y/Y407T dite « Nœud dans la cavité » ou « *Knob-into Hole* » (KiH), ou la mutation K409R/F405L dite « *control Fab Arm Exchange* » (technologie *Duobody*), ou en introduisant des acides aminés complémentaires chargés (**figure 1**). L'assemblage optimisé des chaînes L peut être résolu en utilisant des chaînes légères identiques (technologies *Common Light Chain* et *Veloci-Bi*) ou en effectuant une rotation d'un domaine Fab (technologie *CrossMab*) (**figure 1**). Moduler l'affinité pour la Protéine A par les mutations H435F/Y436F permet de favoriser la purification des hétérodimères correctement appariés. Enfin la liaison aux récepteurs Fc des immunoglobulines (FcγR) est réduite ou annulée (Fc silent) en supprimant la glycosylation en position 297 (mutation N297G) ou en effectuant des mutations d'acides aminés dans la région charnière et le domaine CH2⁽¹⁾ ou en changeant complètement la partie constante de la chaîne lourde H (ex : changement de sous-classe IgG1 en IgG4), ceci permettant de diminuer les effets secondaires des BsAbs de type TCE liés à la fixation aux FcγRs. Au-delà des BsAbs approuvés ou en phases II/III, de nombreuses autres stratégies de constructions d'anticorps multispécifiques sont en cours de développement⁽⁴⁾.

Mécanismes d'action des anticorps bispécifique en onco-hématologie

Les BsAbs de type TCE se fixent simultanément, d'une part à un récepteur présent à la surface des cellules tumorales (ex : CD19, CD20, BCMA, GPRC5D, CD123, FcRH5), et d'autre part à une sous-unité CD3ε du complexe TCR à la surface des lymphocytes T (**figure 3**). Ainsi les BsAbs assurent le pontage cellule tumorale/cellule immunitaire (dénommé engagement cellulaire T) qui conduit à l'activation/prolifération des lymphocytes T avec libération de cytokines (IFNγ, TNFα, IL2, IL6, IL10) assurant le recrutement de lymphocytes T supplémentaires au niveau du site d'activation (**figure 3**). Ce pool de lymphocytes T activés sécrètent des granzymes et des perforines qui détruisent la membrane des cellules tumorales favorisant ainsi leur élimination^(1,2,4). Bien que nécessaire pour induire l'effet anti-cancéreux,

une activation immunitaire excessive peut conduire à un relargage massif de cytokines (syndrome de relargage de cytokines ou CRS) qui constitue l'effet secondaire majeur du traitement par des BsAbs de type TCE. Pour pallier à ce problème, il est possible de moduler l'affinité pour le récepteur CD3, de sélectionner une autre cible d'engagement sur les lymphocytes T (autre sous-unité du CD3, autre récepteur) ou de renforcer la sélectivité de ciblage du récepteur présent sur la cellule tumorale (ex: glofitamab, **figure 2A**).

Les BsAbs de type ICE se fixent simultanément, d'une part à un récepteur présent à la surface des cellules tumorales (ex: CD30, CD123), et d'autre part à un récepteur présent sur les macrophages et les cellules NK (ex: CD16A) et/ou présent surtout sur les cellules NK (ex: NKp46) (**figure 3**). Dans ce dernier cas, les BsAbs sont plus précisément dénommés NKCE^(5,6,7). Ces BsAbs orientent le pontage entre les cellules tumorales et les cellules NK ou les macrophages, favorisant la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (**figure 3**). Ce mécanisme principal d'activation permet le relargage de granules lytiques contenant des granzymes et des perforines conduisant à l'élimination des cellules tumorales. Le pontage via les macrophages permet d'induire la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) assurant la destruction des cellules tumorales. Les BsAbs de type ICE présentent un risque de CRS moindre que les BsAbs de type TCE. D'autres mécanismes d'action ont été décrits avec d'autres constructions d'anticorps multispécifiques en développement^(1,2,4).

Les anticorps bispécifiques en onco-hématologie : de la phase II-III à l'Autorisation de Mise sur le Marché

A ce jour (01/12/2024), huit BsAbs sont approuvés pour le traitement des lymphomes, des leucémies ou du myélome multiple (**figure 2A**) alors qu'un BsAb est en demande d'enregistrement et sept en phases cliniques II ou III (**figure 2B**). Une centaine de BsAbs sont en cours d'essais cliniques de phase I dans les hémopathies malignes^(1,2,4,8). Parmi les BsAbs approuvés, seul le blinatumomab anti-CD3/CD19, présentant un format BiTE « *non-Ig-like* », est utilisé dans la leucémie aiguë lymphoblastique, avec toutefois une pharmacocinétique défavorable nécessitant des infusions régulières. Quatre BsAbs « *Ig-like* » de type TCE co-engagent les récepteurs CD3 et CD20 pour traiter le lymphome folliculaire (mosunetuzumab, odronextamab) et/ou le lymphome diffus à grandes cellules B (glofitamab, epcoritamab, odronextamab). Le glofitamab présente une stoechiométrie 2:1 avec un ciblage possible de deux récepteurs CD20 assurant une meilleure sélectivité. Trois autres BsAbs sont approuvés dans le myélome multiple en co-ciblant soit les récepteurs CD3 et BCMA (elranatamab, teclistamab) avec une affinité optimisée pour le CD3, soit les récepteurs CD3/GPRC5D (talquetamab) (**figure 2A**). Le linvoseltamab, BsAb de type TCE anti-CD3/BCMA, est en demande d'enregistrement dans le myélome multiple (**figure 2B**). Cinq BsAbs de type TCE font l'objet d'essais cliniques de phases II ou III en monothérapie (Abbv-383 anti-CD3/BCMA dans le myélome multiple; vibecotamab anti-CD3/CD123 dans la leucémie aiguë myéloïde), en combinaison (Forimtamig anti-CD3/GPRC5D dans le myélome multiple, AZD0486 anti-CD3/CD19 dans le lymphome folliculaire) ou en consolidation de traitement CAR-T (cevastamab anti-CD3/FcRH5 dans le myélome multiple). Enfin les BsAbs de type ICE, tels que l'acimtamig anti-CD16A/CD30 ou le NKCE IPH6101 anti-CD16A/NKp46/CD123, émergent en phase II dans les lymphomes et les leucémies (**figure 2B**). Dans tous les cas, une pharmacologie clinique précise doit être mise en place en terme d'optimisation de dose, de voie de délivrance et de stratégie de traitement⁽⁹⁾.

Mots-clés :

Anticorps bispécifique, structure, mécanisme d'action, hémopathies malignes
Bisppecific antibody, structure, mechanism of action, hematological malignancies

Ce qu'il faut retenir :

- Les anticorps bispécifiques en onco-hématologie co-ciblent un récepteur présent sur les cellules tumorales et un récepteur présent sur les cellules immunitaires
- Par le pontage cellule/cellule, les anticorps bispécifiques activent le système immunitaire pour éliminer les cellules cancéreuses
- Huit anticorps bispécifiques sont autorisés à ce jour pour traiter les hémopathies malignes

Références

1. Klein C, Brinckmann U, Reichert J, et al. *Nature Rev Drug Discov.* 2024, 23 : 301-319.
2. Brinckmann U, Kontermann RE. *MAbs* 2017, 9 : 182-212.
3. Krah S, Kolmar H, Becker S, Zielonka S. *Antibodies* 2018, 7 :28.
4. Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. *Nature Rev Clin Oncol.* 2024, 21 : 531-560.
5. Lejeune M, Köse MC, Duray E, Einsele H et al. *Front Immunol.* 2020, 11 : 762.
6. Pinto S, Pahl J, Schottelius A, Carter PJ et al. *Trends Immunol.* 2022, 43 : 932-946.
7. Fenis A, Demaria O, Gauthier L, Vivier E et al. *Nature Rev Immunol.* 2024, 24 : 471-486.
8. Tapia-Galisteo A, Alvarez-Vallina L, Sanz L. *J Hematol Oncol.* 2023, 16 : 83.
9. Lim KS, Zhu XS, Zhou D, Ren S et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2024, 116 : 315-327.

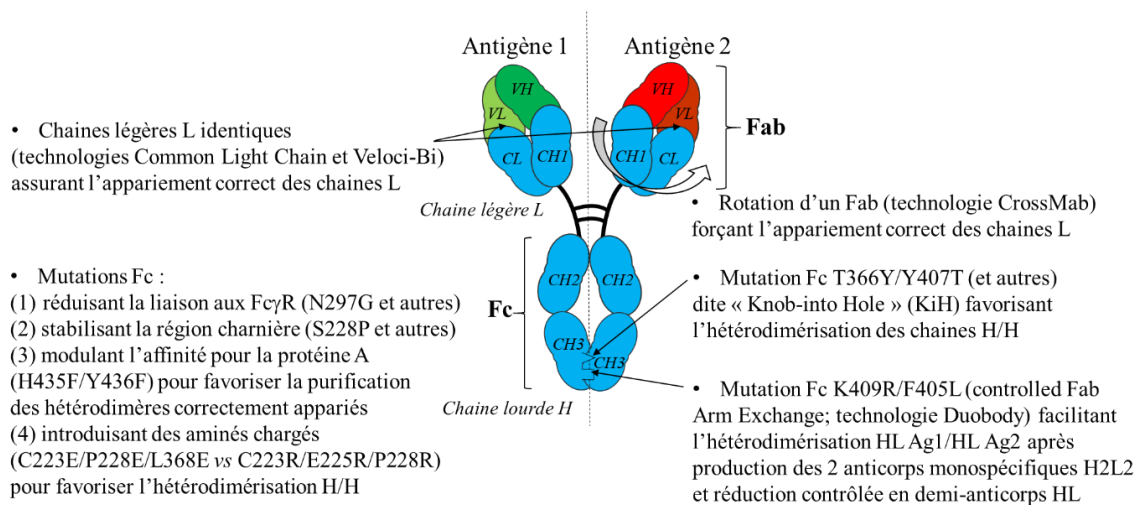
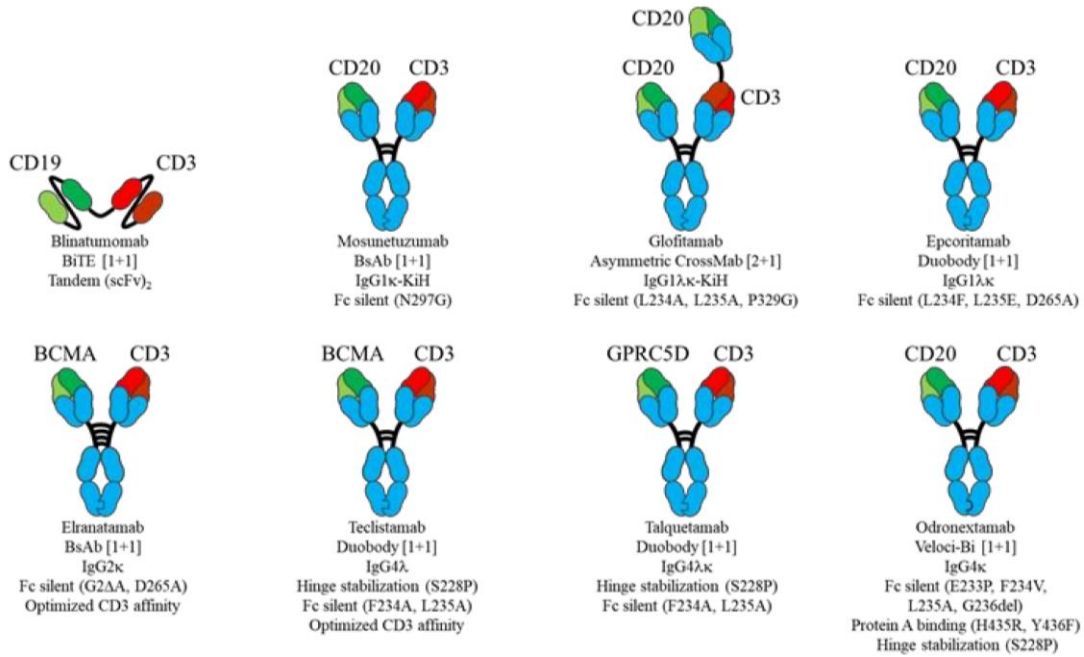


Figure 1: Structure des anticorps bispécifiques et technologies de construction.

L: chaîne légère; H: chaîne lourde; VL: domaine variable de la chaîne légère; CL: domaine constant de la chaîne légère; VH: domaine variable de la chaîne lourde; CH1: domaine constant 1 de la chaîne lourde; CH2: domaine constant 2 de la chaîne lourde; CH3: domaine constant 3 de la chaîne lourde; Fab: fragment de liaison à l'antigène; Fc: Fragment cristallisable; Fc silencieux; FcγR: récepteur du Fc des IgG; N297G: mutation de l'Asparagine (N) en position 297 par la Glycine (G). Figure réalisée à partir d'images libres de droit Servier Medical Art et mises à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 3.0 France..

A



B

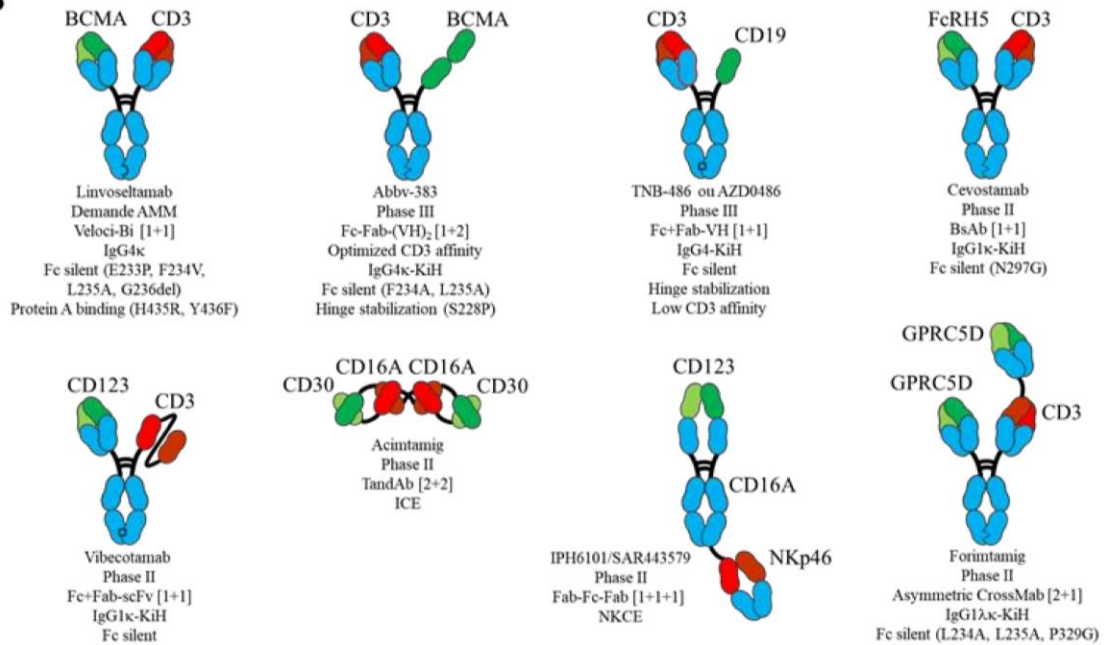


Figure 2. Caractéristiques des anticorps bispécifiques approuvés (A) ou en phases II/III/demande d'enregistrement (B) en onco-hématologie.

BiTE: bispecific T-cell Engager; 1+1: valence anticorps; BsAb: bispecific antibody; KiH: Knob-into Hole; Fc silent: Fc silencieux; Hinge: charnière; Optimized CD3 affinity: affinité optimisé pour le CD3; Optimized protein A binding: optimisation de la liaison à la protéine A; N297G: exemple de mutation du Fc; ICE: Immune Cell Engager; NKCE: NK cell Engager. Figure réalisée à partir d'images Servier Medical Art.

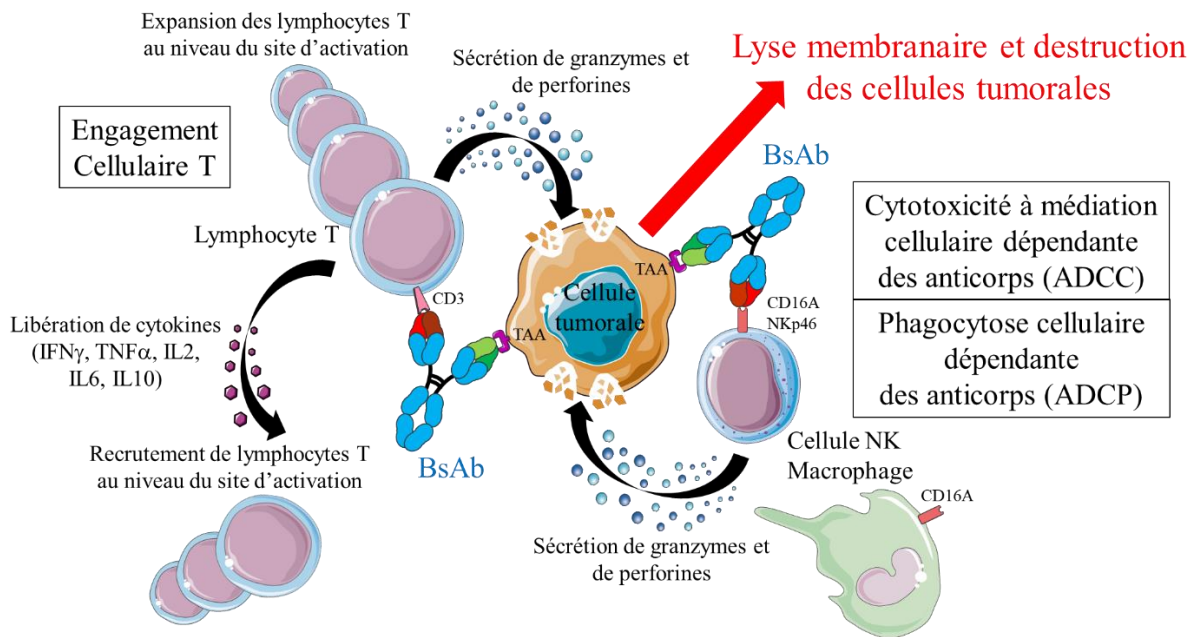


Figure 3. Mécanismes d'action des anticorps bispécifiques approuvés ou en phases II/III/demande d'enregistrement en onco-hématologie.

TAA: Antigène Associé aux Tumeurs tel que CD19, BCMA, CD20, GPCR5D, CD123, CD30 ou FcRH5. Figure réalisée à partir d'images Servier Medical Art.