

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Spectrométrie de Masse Bio-Organique de l'IPHC (LSMBO-DSA-IPHC, CNRS UMR 7178-Université de Strasbourg)

Contact : Sarah Cianférani ; email : sarah.cianferani@unistra.fr ; Tél : 03 68 85 26 79

Sujet de Master : Mise au point d'une approche spectrométrie de masse top-down pour le séquençage d'anticorps monoclonaux et d'immunoconjugués intacts.

Résumé et objectifs :

Ces 15 dernières années les anticorps monoclonaux (mAbs) et dérivés (biosimilaires) ont démontré leur efficacité thérapeutique et constituent la classe de principes actifs qui connaît le plus fort taux de développement actuel dans le domaine biotechnologique et pharmaceutique (1). Plus récemment une nouvelle classe de molécules, les anticorps immunoconjugués (encore appelés ADC pour Antibody-Drug-Conjugates) ont fait leur apparition sur le marché et rencontrent un succès grandissant, notamment en oncologie (2). Ces composés sont constitués d'un couplage covalent entre un agent cytotoxique et un mAb. Cette association drogue/mAb permet de conférer à des drogues (trop toxiques pour une utilisation en solo) une sélectivité pour les cellules tumorales, tout en renforçant l'activité anti-tumorale du mAb.

La caractérisation physico-chimique de ces ADCs reste délicate du fait de leur complexité et hétérogénéité : l'ADC final est un mélange de composés possédant un nombre différents de conjugaisons. Parmi toutes les techniques biophysiques, la SM s'est imposée comme une méthode de référence pour la caractérisation des protéines recombinantes, et plus particulièrement des mAbs.

Développements méthodologiques:

Le LSMBO a acquis une solide expérience dans la caractérisation des mAbs et ADCs par SM native (3-5). Dans le cadre de ce travail de master, l'objectif sera de développer de nouvelles méthodologies en SM pour déterminer directement sur l'ADC intact les sites de conjugaison des cytotoxiques, i.e. d'identifier sur quel acide aminé le cytotoxique est fixé. Pour cela une approche novatrice de détermination des sites de conjugaison par séquençage direct de l'ADC intact par un mode de fragmentation original : l'ETD (Electron Transfer Dissociation).

Ce travail sera mené en collaboration avec l'équipe du Dr. Alain Beck (Centre D'Immunologie Pierre Fabre, St-Julien-en-Genevois)

Références

- 1) A. Beck, T. Wurch, C. Bailly and N. Corvaia. Nature Reviews Immunology, 2010, 10, 345;
- 2) S. Ornes. Antibody-drug conjugates. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110, 13695;
- 3) A. Beck, S. Sanglier-Cianferani, A. Van Dorsselaer. Anal.Chem. 2012, 84, 4637;
- 4) F. Debaene, E. Wagner-Rousset, O. Colas, D. Ayoub, N. Corvaia, A. Van Dorsselaer, A. Beck A, S. Cianferani. Anal. Chem. 2014, 86, 10674;
- 5) J. Marcoux, T. Champion, O. Colas, E. Wagner-Rousset, N. Corvaia, A. Van Dorsselaer, A. Beck, S. Cianférani, S. Protein Sci. 2015 Aug;24(8):1210-23.