

Discipline : Oncologie

Sujet : Développement d'un ADC couplé à une combinaison de thérapies ciblées dans les cancers de l'ovaire

Acronyme : SignADC

Mots clés : Cancer de l'ovaire, voies de signalisation de survie, famille Bcl-2, ADC (Antibody-drug conjugate), stratégies thérapeutiques ciblées

Direction de thèse : Marie Villedieu

Unité de recherche : Inserm U1086 Anticipo (Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers)

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 50% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : marie.villedieu@unicaen.fr

Le développement de stratégies thérapeutiques innovantes représente un enjeu majeur pour améliorer la prise en charge des cancers de l'ovaire, première cause de décès par cancer gynécologique.

Nos travaux ont mis en lumière l'efficacité de différentes combinaisons de thérapies ciblées, incluant des inhibiteurs de voies de signalisation de survie cellulaire, pour induire la mort des cellules cancéreuses ovariennes. Toutefois, la toxicité de ces traitements combinatoires est difficilement compatible avec un transfert vers la clinique. Le développement d'un ADC (Antibody-Drug Conjugate) permettant de vectoriser ces molécules pourrait constituer une piste intéressante afin de lever cet obstacle. Un ADC est un anticorps couplé à une molécule cytotoxique, qui reconnaît préférentiellement les cellules cancéreuses en se liant à un antigène cible à leur surface, et qui leur délivre sélectivement l'agent cytotoxique, épargnant ainsi les cellules saines.

Ce projet de thèse vise à développer le premier ADC couplé à une combinaison de thérapies ciblées. Il s'agira tout d'abord de sélectionner (i) la combinaison d'inhibiteurs optimale à greffer sur l'anticorps, par évaluation de l'effet anti-cancéreux de différentes combinaisons de ces molécules dans des modèles précliniques représentatifs des tumeurs de patientes, les PDT0 (Patient-Derived Tumor Organoid), et (ii) l'antigène cible de l'ADC le plus pertinent, par étude comparative du niveau d'expression membranaire de cibles candidates dans une collection d'échantillons tumoraux de patientes. L'ADC conçu sera alors synthétisé par une équipe de chimistes avec laquelle l'équipe a établi une collaboration. Nous évaluerons enfin l'efficacité anti-cancéreuse de cet ADC dans les modèles de PDT0 cités ci-dessus.

Cette étude novatrice pourrait ainsi ouvrir la voie au développement clinique d'un nouvel ADC.