

Projet de thèse

Titre : Ingénierie et développement pré-clinique d'un anticorps thérapeutique anti-prominin2 dans le traitement des mélanomes métastatiques.

Laboratoire : UMR_S942, Inserm Université Paris 7 Université Paris 13, équipe 2.

Adresse : UFR SMBH rue Marcel Cachin 93000 Bobigny.

Directeur de thèse : Guilhem Bousquet

E-mail : guilhem.bousquet@aphp.fr

Contexte scientifique

Le mélanome est une maladie dont l'incidence augmente en France depuis 20 ans, en raison d'une exposition solaire accrue. Les immunothérapies, un anti-CTLA4 ipilimumab et deux anti-PD1 nivolumab et pembrolizumab, ont transformé le pronostic des patients métastatiques. La combinaison de nivolumab et d'ipilimumab en première ligne métastatique permet un contrôle de près de 75% des patients avec 19% de répondeurs complets et long survivants. Par contre, plus de 50% des patients développeront une résistance. Il apparaît donc nécessaire d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'U1165 (actuelle U942, équipe BOUSQUET) a conduit une étude préliminaire sur des métastases ganglionnaires de mélanomes de 98 patients ayant ou non développés des métastases à distance, y compris des métastases cérébrales. Une analyse transcriptomique des cellules tumorales micro-disséquées a permis d'identifier le gène *prominin 2 (PROM2)* comme biomarqueur du risque métastatique et en particulier de la survenue de métastases cérébrales. La surexpression de la protéine PROM2 dans les métastases ganglionnaires était le seul facteur significativement associé au risque métastatique cérébral, et à une survie diminuée. Ces résultats ouvrent des perspectives pour utiliser PROM2 comme marqueur pronostique et comme cible thérapeutique.

PROM2 est une glycoprotéine membranaire de la famille des prominines et un paralogue de PROM1 qui co-localise avec PROM1 dans les cellules épithéliales. Elle est localisée à tous les niveaux de la membrane plasmique, et comme pour PROM1, les cellules exprimant PROM2 sont enrichies en protrusions membranaires plasmatiques, favorisant l'adhésion et la migration cellulaire. Par ailleurs, PROM1 ou CD133 est un marqueur classique de cellules souches cancéreuses, associé à un mauvais pronostic et à une résistance aux traitements conventionnels. Chez les patients et dans des modèles de xénogreffes dérivées de métastases de cancer du sein et de cancer du rein de patients, nous avons précédemment démontré l'implication des cellules souches cancéreuses exprimant CD133 dans la résistance aux traitements. Nous avons aussi démontré que le ciblage des cellules souches permettait la réversion de la résistance acquise aux traitements.

Nous faisons l'hypothèse que *PROM2* est un marqueur de cellules souches de mélanomes et qu'il est une cible thérapeutique efficace au stade de maladie métastatique. Dans ce programme de Thèse, nos objectifs sont de démontrer que *PROM2* est un marqueur de cellules souches et de développer un anticorps thérapeutique spécifique anti-PROM2. L'efficacité de l'anticorps anti-prom2 sera étudiée *in vitro* et *in vivo*.

Ce programme de Thèse se fera en collaboration avec deux Unités de recherche avec lesquelles nous collaborons depuis plus de 5 ans : l'Unité du Dr Mabondzo au CEA pour l'ingénierie des anticorps, et le Laboratoire pharmacologique de Tours du Pr Paintaud pour le dosage des anticorps.