

# Dim-HER

Détection de la dimérisation des récepteurs HER pour le diagnostic et la découverte de médicaments

## RÉSUMÉ :

Les récepteurs de la famille HER sont généralement surexprimés dans les cellules cancéreuses. La détection actuelle de leur surexpression se fait par immunohistochimie, méthode non quantitative. L'hypothèse à la base du projet est que HER2 ne possédant pas de ligand et ne pouvant être stimulé que sous la forme d'un hétérodimère, il devrait être détecté sous la forme de dimère plutôt que par sa simple surexpression. Ces dimères devraient permettre de classifier plus finement les patients. Un deuxième aspect du programme concerne l'étude de déstabilisation de ces dimères par des anticorps ou des inhibiteurs (RTKI), le but étant ici de mieux comprendre le mode d'action de ces substances. Un troisième aspect concerne le criblage des anticorps thérapeutiques ainsi que des bioessais non-isotopiques permettant d'explorer la pharmacologie et l'activation des récepteurs HER en mesurant leur phosphorylation.

## OBJECTIF :

Mise à la disposition des médecins, de la communauté scientifique et de l'industrie pharmaceutique de moyens analytiques pour suivre ou adapter les candidats médicaments ou la conduite thérapeutique en cancérologie.

## CARACTÈRE INNOVANT :

Utilisation de la fluorescence et du transfert d'énergie en temps résolu multiplexé comme moyen d'étude du statut d'activation des récepteurs de la famille HER.

## RÉSULTATS À DATE :

- Un essai TR-FRET sur lignée cellulaire a permis d'évaluer l'effet de thérapies sur les dimères HER1:HER2. Une combinaison de Cetuximab (anti-HER1) et Herceptine (anti-HER2) a montré une réduction de 72% des dimères confirmant les observations *in vivo* sur l'effet thérapeutique d'une combinaison d'anticorps.
- Un essai TR-FRET a été utilisé pour la quantification absolue de HER1 et HER2, de leurs homodimères et hétérodimères (HER1:HER2) dans 18 tumeurs du sein. Ce signal TR-FRET étant normalisé par la quantité de cellules (coloration Hoechst fluorescente). Un essai Tag-lite® permettant le criblage des anticorps thérapeutiques a été commercialisé. Les modèles développés ont permis d'illustrer les possibilités des réactifs HTRF, en particulier pour un test permettant la quantification de la phosphorylation des récepteurs HER1 et 2.

## FAITS MARQUANTS :

Les résultats obtenus ont permis à CISBIO de développer un nouveau programme dans le domaine de la médecine personnalisée. La quantification des récepteurs de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase dans les tissus natifs, initiée dans ce programme, a permis d'entreprendre le développement de la technologie Cryptag. Les études cliniques entreprises pour HER2 dans le cancer du sein avec l'institut Gustave Roussy et pour EGFR avec l'institut du cancer à Montpellier ont montré d'excellentes performances de la technologie. En particulier, deux biomarqueurs pronostic ont pu être identifiés et brevetés lors de ces études.



AAP : ANR

Date de début / de fin :  
mars 2008 / septembre  
2011

Budget global :  
2,3 M€

Aides publiques :  
1 M€

### Valorisation :

- 4 emplois créés
- 4 brevets
- 2 publications
- 3 communications à l'étranger

### Contact :

Eric Trinquet, Vice-président  
recherche et développement

[etrinquet@cisbio.com](mailto:etrinquet@cisbio.com)

## CONSORTIUM ET COMPÉTENCES CLÉS :

- **CISBIO bioassays** (porteur de projet): expertise dans le domaine analytique, la chimie de conjugaison et les tests de diagnostic
- INSERM U860, Immunociblage et radiobiologie en oncologie : production de modèles *in vitro* et l'immunociblage *in vivo* des récepteurs HER
- Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle/Paul Lamarque (CRLC) : expertise dans le domaine des marqueurs tumoraux et de la gestion des thérapies ciblées