

Ecole Doctorale Carnot-Pasteur

Proposition de sujet de thèse

Intitulé français du sujet de thèse proposé :

Conjugaison de plateformes trivalentes modulaires sur des anticorps pour l'imagerie et/ou la thérapie de cancers.

Intitulé en anglais du sujet de these proposé :

Conjugation of modular trivalent platforms on antibodies for cancer imaging and/or therapy

Unité de recherche : ICMUB (UMR CNRS 6302)

Nom, prénom et courriel du directeur (et co-directeur) de thèse :

DENAT Franck, franck.denat@u-bourgogne.fr

POTY Sophie, sophie.poty@u-bourgogne.fr

GONCALVES Victor, victor.goncalves@u-bourgogne.fr

Domaine scientifique principal de la thèse :

Chimie

Domaine scientifique secondaire de la thèse :

Médecine nucléaire

Description du projet scientifique :

Les anticorps monoclonaux sont des vecteurs biologiques de choix pour délivrer spécifiquement des charges thérapeutiques sur des cellules tumorales exprimant une cible reconnue par l'anticorps. Ainsi, les ADC (antibody-drug conjugates) sont devenus un outil essentiel dans l'arsenal thérapeutique pour lutter contre les cancers. La molécule cytotoxique d'un ADC peut être remplacée par un radioélément émetteur β^- (e.g. ^{177}Lu) ou α (e.g. ^{225}Ac) pour la radiothérapie interne vectorisée (RIV). L'utilisation d'un radioisotope émetteur de positons (e.g. ^{89}Zr) permet quant à elle l'imagerie de l'anticorps par TEP, pour la stratification des patients et le suivi de l'efficacité du traitement, dans une approche dite radiothéranostique. Les premières générations d'ADC consistaient à greffer de manière aléatoire la charge thérapeutique sur l'anticorps, conduisant à une forte hétérogénéité et une efficacité moindre des conjugués obtenus. Les nouvelles générations de bioconjugués utilisent des méthodes de conjugaison dites site-spécifiques, permettant de contrôler le nombre et la position sur le biovecteur des charges thérapeutiques. Par ailleurs, l'introduction de plusieurs fonctionnalités sur un même anticorps peut augmenter le potentiel de ces conjugués, en associant par exemple une molécule cytotoxique et un radioélément imageant (ADC imageable) ou thérapeutique

(combinaison ADC-RIV), ou encore deux modalités d'imagerie (nucléaire et fluorescence), ou bien encore deux agents chélatants pour le radiomarquage par deux radioisotopes différents pour des applications théranostiques.

L'objectif des travaux de thèse sera la synthèse et la conjugaison sur des anticorps (*e.g.* panitumumab, labetuzumab, trastuzumab) de plateformes trivalentes contenant une fonction de conjugaison, un agent chélatant de radioélément, et une fonction permettant une fonctionnalisation ultérieure (de préférence par chimie « click ») du conjugué. Une alternative consiste à introduire sur la plateforme deux groupes permettant la double fonctionnalisation après conjugaison par des méthodes orthogonales (*e.g.* chimie « click » et assemblage supramoléculaire), offrant encore davantage de modularité. Ces plateformes seront conjuguées aux anticorps de manière site-spécifique, en utilisant des stratégies de « rebridging » des ponts disulfures ou par voie enzymatique (MTGase). L'évaluation des conjugués comprendra la réactivité des fonctions de chimie click, les études de radiomarquage (^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{161}Tb , ^{89}Zr), l'étude de la stabilité des radioconjugués obtenus. Une attention particulière sera portée à l'impact des différentes briques constituant cette plateforme trivalente ainsi que des approches de bioconjugaison sur la résistance du bioconjugué à la radiolyse. Enfin, nous évaluerons également l'influence de cette plateforme sur les propriétés biologiques (*in vitro* et *in vivo*) des conjugués les plus prometteurs.

Connaissances et compétences requises :

Le/la candidat.e devra avoir de solides connaissances, théoriques et pratiques, en synthèse organique et en méthodes d'analyse et de caractérisation moléculaires (techniques chromatographiques, spectroscopie RMN, spectrométrie de masse, ...). Des connaissances en radiochimie et/ou bioconjugaison seront appréciées. Le/la candidat.e devra présenter un intérêt particulier pour des travaux de recherche interdisciplinaires à l'interface chimie - biologie - applications médicales.