



ECOLE DOCTORALE SSBCV



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : **Dr Nicolas JOUBERT, MCU HDR**

Unité : **GICC UMR 7292 CNRS – Université de Tours**

Equipe (*si unité multi-équipes*): **IMT**

Filière de rattachement : **E**

Email de l'encadrant : **nicolas.joubert@univ-tours.fr**

Co-encadrant éventuel (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) : **xxx**

2a. Titre de la thèse : Anticorps armés avec délivrance contrôlée du principe actif dans le microenvironnement tumoral pour le traitement des cancers

3. Résumé :

La conception de chimiothérapies anticancéreuses innovantes avec une efficacité supérieure et une toxicité systémique réduite continue d'être un défi de nos jours. Il y a plus d'un siècle, Paul Ehrlich inventa un concept original connu sous le nom de "balle magique". Sa vision consista à lier une chimiothérapie cytotoxique à une entité possédant une affinité sélective pour une tumeur, dans le but d'obtenir une distribution sélective d'une chimiothérapie dans l'environnement tumoral et de réduire ainsi sa toxicité systémique. Bien que ce concept semble être assez simple, sa mise en œuvre est très complexe et toujours difficile aujourd'hui. Les anticorps armés (antibody-drug conjugates ou ADCs) semblent être la concrétisation de la vision de la "balle magique" de Paul Ehrlich, en combinant un agent cytotoxique puissant (drug) avec un anticorps monoclonal thérapeutique (mAb) par l'intermédiaire d'un bras espaceur (linker) construit judicieusement. Un ADC (mAb-linker-drug) est donc une chimiothérapie vectorisée, exploitant à la fois l'activité anti-tumorale élevée du principe actif et la spécificité du mAb pour sa cible. Actuellement, il y a 65 ADC en développement clinique. Récemment, le succès des Mylotarg[®], Adcetris[®], Kadcyla[®] et Besponsa[®] a fait des ADC de sérieux prétendants pour atteindre le statut envié de «balle magique» de Paul Ehrlich. Forts de ces succès, nous avons récemment mis au point 6 ADC à base de trastuzumab par couplage régiospécifique, en utilisant une méthode de bioconjugaison brevetée au laboratoire. Ces ADCs se sont révélés *in vitro* aussi actifs que le Kadcyla[®] (IC₅₀ = 17 pM) sur la lignée cellulaire de cancer du sein SK-BR-3 HER2+ (les IC₅₀ de nos ADCs sont toutes inférieures à 30 pM). Deux d'entre eux sont actuellement en cours d'évaluation *in vivo*.

Cependant, les ADCs ciblent classiquement les antigènes surexprimés et internalisants à la surface des cellules cancéreuses et sont associés à un ciblage insuffisant dans les tumeurs hétérogènes et à l'apparition de plusieurs mécanismes de résistance dans la cellule cancéreuse (recyclage du complexe antigène-ADC, régulation négative de l'antigène et altération de la puissance du médicament libéré en modifiant son trafic intracellulaire).

Dans ce contexte, notre équipe IMT (GICC, Tours), inspirés par des conceptions de promédicaments, va développer des ADCs de prochaine génération afin de contourner ces

limitations, dans lesquelles la molécule cytotoxique peut être sélectivement libérée par un stimulus extracellulaire dans le microenvironnement tumoral. Pour atteindre cet objectif, nous utiliserons une protéase bien caractérisée du microenvironnement tumoral. Pour libérer sélectivement le médicament par cette stratégie, nous allons construire chimiquement une gâchette (un déclencheur) peptidique sensible à la protéase par un design rationnel utilisant la modélisation moléculaire (collaboration: Dr Cédric Logé, IICiMed, EA1155, Nantes). Cette gâchette sera testée pour sa capacité à être clivée par la protéase et à libérer le principe actif (collaboration: Dr Baris Korkmaz: U1100 INSERM, Tours). Cette gâchette fonctionnelle sera ensuite incorporée dans le linker d'ADC, greffé au composé cytotoxique souhaité, pour générer une entité linker-drug, qui sera bioconjuguée sur un mAb d'intérêt pour donner l'ADC désiré. Nous avons déjà l'expertise de la conception, de la synthèse et de la caractérisation de cette classe de biomédicaments, aussi bien dans notre équipe qu'en collaboration (Dr Cyril Colas, ICOA, UMR7311 CNRS, Orléans). Une preuve de concept sera développée dans les cancers du sein avec des collaborations déjà actives (tests *in vitro* et *in vivo* : Dr Émilie Allard-Vannier, NMNS, EA6295, Tours, Dr Christel Larbouret, IRCM, U1194 INSERM, Labex MAbImprove, et Dr Sandrine Valsesia-Wittmann, Centre Leon Berard, Lyon ; nouvelle cible : Dr Emma Liaudet-Coopman, IRCM, U1194, Labex MAbImprove). Parallèlement, une approche sera développée avec une biomolécule bispécifique, dans le cadre des leucémies, en partenariat avec des experts de l'unité de recherche GICC (Team LNox: Pr Olivier Héroult et Team FRAME: Dr Valérie Gouilleux-Gruart) et le Dr Eric Reiter (BIOS, INRA, UMR7247, PRC, Nouzilly).

4. Résumé en anglais :

Towards Antibody-Drug Conjugates with Controlled Drug Delivery in the Tumor Microenvironment for Cancer Therapy

The design of innovative anticancer chemotherapies with superior antitumor efficacy and reduced toxicity continues to be a challenging endeavor. More than a century ago, Paul Ehrlich, came up with an original concept known as “the magic bullet”. His vision was to link a cytotoxic payload to an entity with selective affinity for a tumor, with the aim of achieving selective delivery of chemotherapeutic agents in the tumor environment and reducing systemic toxicity. Although this concept seems to be quite simple, its fine-tuning is fairly elaborate and still challenging nowadays. Antibody-drug conjugates (ADCs) appear to be the ideal embodiment of Paul Ehrlich’s “magic bullet” vision; the combination of a potent cytotoxic agent (drug) with a therapeutic monoclonal antibody (mAb) via a suitably constructed spacer arm (linker). An ADC (or armed antibody) is thus a vectorized chemotherapy, harnessing both the high potency of the drug against the malignancy, and the high specificity of the mAb for its target. Currently, there are 65 ADCs in clinical development. Recently, the success of Mylotarg[®], Adcetris[®], Kadcyra[®] and Besponsa[®] made ADCs serious contenders to reach the envied status of Paul Ehrlich’s “magic bullet”. Driven by these successes, we recently developed 6 site-specific trastuzumab-based ADC, which were *in vitro* as active as Kadcyra[®] (IC₅₀ = 17 pM) on SK-BR-3 HER2+ breast cancer cell line (all IC₅₀ are below 30 pM). Two of them are currently under *in vivo* evaluation.

However, ADCs classically target overexpressed and internalizing antigens at the surface of cancer cells, and are associated with insufficient targeting in heterogeneous tumors and appearance of several resistance mechanisms in the cancer cell (recycling of the antigen-ADC complex, downregulation of the antigen and alteration of the potency of the released drug by modifying its intracellular trafficking).

In this context, in our IMT team (GICC, Tours), inspired by previously described prodrug designs, next generation ADCs will be developed to circumvent these limitations, in which the drug can be selectively released by an extracellular stimulus in the tumor microenvironment. To achieve such goal, we will use a well characterized protease of the tumor microenvironment. To release selectively the drug by this strategy, we will chemically build a protease-sensitive peptidic trigger by rational design using molecular modeling (collaboration: Dr Cédric Logé, IICiMed, EA1155, Nantes). This trigger will be tested for its ability to be cleaved by the protease and free the drug (collaboration: Dr Baris Korkmaz: U1100 INSERM, Tours). This functional trigger will be then incorporated in the ADC linker, grafted to the desired drug, to generate a linker-drug entity, which will be bioconjugated to a mAb to give the desired ADC. We already have the expertise of design, synthesis and characterization of this class of biomedicine, both in our team and in collaboration (Dr Cyril Colas, ICOA, UMR7311 CNRS, Orléans). A proof of concept will be developed in breast cancers with already active collaborations (*in vitro* and *in vivo* testing: Dr Emilie Allard-Vannier, NMNS, EA6295, Tours, Dr Christel Larbouret, IRCM, U1194 INSERM, Labex MAbImprove, and Dr Sandrine Valsesia-Wittmann, Centre Leon Berard, Lyon; new targets: Dr Emma Liaudet-Coopman, IRCM, U1194 INSERM, Labex MAbImprove). In parallel, another approach will be developed with a bispecific biomolecule targeting the leukemic niche, in partnership with experts from the GICC research unit (Team LNox: Pr Olivier Hérault and Team FRAME: Dr Valérie Gouilleux-Gruart) and Dr Eric Reiter (BIOS, INRA, UMR7247, PRC, Nouzilly).