



PHD PROJECT / PROJET DE THESE 2014

INNOVATIVE STRATEGIES FOR BIOCONJUGATION TOWARDS THERAPEUTIC AND IMAGING APPLICATIONS

Stratégies innovantes pour la bioconjugaison d'anticorps vers des applications thérapeutiques et en imagerie.

Contact:

Nicolas JOUBERT, Maître de Conférences
EA 6306 Innovation Moléculaire et Thérapeutique,
Fédération de Recherche UMR 7292 CNRS Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer
UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Tours,
31 Avenue Monge, 37200 **TOURS**.
nicolas.joubert@univ-tours.fr
Phone : 33 (0)2 47 36 72 28
Website: <http://gicc.cnrs.univ-tours.fr>

Offer type: PhD thesis / thèse de doctorat

Financing: Public: Labex SYNORG PhD grant (ANR related)

Skill area: Chemistry – Organic chemistry

Posting date: 4/1/2014

Application deadline: 6/1/2014

The scientific activity of our laboratory, the Federation GICC (Genetics, Immunology, Chemistry and Cancer), is based on an interdisciplinary approach, combining biologists and chemists, and was evaluated A-ranked in the last AERES evaluation. The Federation GICC includes 40 permanent staff. It is in this context that our team of organic chemists, EA 6306 IMT (Molecular and Therapeutic Innovation), also evaluated A-ranked in the last AERES evaluation, plays a unifying strategic role. Moreover, our team (13 people) is part of the Labex SYNORG, and we collaborate through several scientific programs featuring antibodies with the Labex MAbImprove.

Our main theme of research is molecular and therapeutic innovation in the fields of heterocyclic and medicinal chemistry. It aims to develop innovative heterocyclic architectures to advance methodological aspects of chemistry, including developing new bioconjugation techniques, but also to contribute to the elucidation and understanding of basic mechanisms of cell growth, particularly in the context of the fight against cancer.

Subject of the thesis:

A PhD funding from the Labex SYNORG is available in our team of organic chemists directed by Pr. Marie-Claude Viaud-Massuard in Tours. The PhD will start from September-October 2014, and will be supervised by Dr. Nicolas Joubert. The work will focus on developing original antibody-drug conjugates (ADC). ADC is a targeted therapy, allowing selective delivery of a cytotoxic agent, thereby limiting usual systemic toxicity. Fluorescent probes can also be grafted to antibody to make ADC for imaging. But all ADC feature a heterogeneous molecular loading (various numbers, various locations), making control of its formulation very difficult. Actually, attempts to handle this heterogeneity require structural modification of each monoclonal antibody (MAb) of interest. We propose to optimize ADC construction, using a judiciously designed linker, which allows attachment to a native MAb through an original bioconjugation technique able to control regiospecific grafting on the native MAb (application for patent). New ADC will be characterized and evaluated by us and via MAbImprove collaborations. Our team will design and synthesize versatile linkers, through a modular methodology, enabling innovative methods for bioconjugate chemistry, to obtain original ADC for imaging or targeted therapy applications. This scientific program will be achieved by focusing on our own chemical know-



how for handling various heterocyclic skeletons, short peptidic sequence and mastering bioconjugation techniques including analytical expertise. Complementary expertise of MABImprove Labex partners in handling and evaluating biomolecules will be mandatory to achieve the objectives of this interdisciplinary scientific program, and to answer to SynOrg and MABImprove bottlenecks and challenges in Life Sciences.

Sujet de thèse:

Un financement de thèse du Labex SYNORG a été accordé à notre équipe de chimistes organiciens dirigée par le Pr. Marie-Claude Viaud-Massuard à Tours. La thèse débutera en Septembre-Octobre 2014, et sera supervisée par le Dr. Nicolas Joubert. Les travaux se concentreront sur le développement de conjugués anticorps-médicament originaux (antibody-drug conjugates ou ADC). Un ADC est une thérapie ciblée, qui permet de délivrer sélectivement un agent cytotoxique, limitant ainsi la toxicité systémique habituelle. Les sondes fluorescentes peuvent également être greffées aux anticorps pour obtenir un immunoconjugué pour l'imagerie. Mais tout ADC possède un greffage hétérogène de molécules (nombres de molécules variables, divers emplacements), ce qui rend le contrôle de sa formulation très difficile. Dans la littérature, les techniques pour contrôler cette hétérogénéité nécessite une modification structurale de chaque anticorps monoclonal (MAb) d'intérêt. Nous proposons d'optimiser la construction des ADC, à l'aide d'un bras espaceur judicieusement conçu, qui permet la fixation au MAb natif (non modifié au préalable) par une technique de bioconjugaison originale, en mesure de contrôler le greffage régiospécifique sur le MAb d'origine (dépôt de demande de brevet 2013). Chaque ADC sera caractérisé et évalué par nous et par des collaborations au sein de MABImprove. Notre équipe va concevoir et synthétiser des bras espaceurs polyvalents, grâce à une méthodologie modulable, permettant des méthodes innovantes pour la chimie de bioconjugaison, pour obtenir un ADC original pour l'imagerie ou des applications en thérapie ciblée. Ce programme scientifique sera réalisé en se concentrant sur notre propre savoir-faire chimique pour la synthèse des différents squelettes hétérocycliques, de séquence peptidique courte et la maîtrise des techniques de bioconjugaison y compris l'utilisation de techniques analytiques. L'expertise complémentaire des partenaires du Labex MABImprove dans la manipulation et l'évaluation des biomolécules sera obligatoire pour atteindre les objectifs de ce programme scientifique interdisciplinaire, afin de répondre aux défis en sciences de la vie proposés par les Labex SynOrg et MABImprove.

Publications liées au sujet de la thèse:

Joubert, N.; Viaud-Massuard, M.-C. Antibody-Drug Conjugates: Historical Developments and Mechanisms of Action. Book Chapter. Ed. Future Science, 2014. Accepted.

Joubert, N.; Viaud-Massuard, M.-C., Respaud, R. Nouveaux conjugués anticorps-médicament et leur utilisation en thérapie. Demande de dépôt de brevet 2013.

Baslé, E.; Joubert, N.; Pucheault, M. Protein Chemical Modification on Endogenous Amino Acids. Chem. Biol. 2010, 17, 213-227.

Souffrin, A.; Croix, C.; Viaud-Massuard, M.-C. Efficient and General protocol for Sonogashira cross-coupling reactions of maleimides. Eur. J. Org. Chem. 2012, 2499-2502.

Viaud-Massuard, M.-C.; Guillard, J.; Bigot, Y.; Auge-Gouillou, C. Molecules including a bis(heteroaryl)maleimide skeleton, and their use in inhibition of DDE/DDD enzymes. PCT Int. Appl. 2009, WO2009098206.

Profil des candidats:

Le candidat doit avoir une bonne connaissance de la chimie organique, et être titulaire d'un Master 2 en chimie organique ou chimie bio-organique. Une expérience en chimie médicinale sera très appréciée. Connaissances en biologie, biochimie et / ou en bioconjugaison seront les bienvenues. Le candidat doit également être autonome, démontrer un haut degré de motivation pour travailler sur un projet interdisciplinaire, et maîtriser à la fois les techniques utilisées dans la synthèse organique et les techniques d'analyse usuelles en chimie.

Keywords: [cancer](#), [organic chemistry](#), [analytical chemistry](#), [chemical biology](#), [bioconjugation](#), [heterocyclic chemistry](#)