

Avis de Soutenance

Monsieur Rémy BOISGARD

RECHERCHES BIOMEDICALES Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Développement de molécules théranostiques à base de nanobodies pour cibler les cancers surexprimant la mésothéline

dirigés par Madame Brigitte KERFELEC

Soutenance prévue le **jeudi 23 octobre 2025** à 14h30

Lieu : Amphithéâtre Hexagone, 172 Av. de Luminy, 13009 Marseille, France

Salle : Amphithéâtre Hexagone

Composition du jury proposé


Mme Brigitte KERFELEC	AMU - Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM)	Directrice de thèse
Mme Sophie HERNOT	Université libre de Bruxelles	Rapporteuse
M. Thierry CHARDÈS	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM)	Rapporteur
M. Thomas MILLER	Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM)	Examinateur
M. Lars JORDHEIM	Université de Lyon - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon	Président

Mots-clés : Cancer,Théranostique,Nanobody,Mésothéline,Imagerie,Immunothérapie

Résumé :

En cancérologie, l'approche théranostique repose sur l'intégration de fonctions diagnostiques et thérapeutiques au sein d'un même système moléculaire ou d'un couple d'agents structurellement apparentés ciblant un antigène tumoral commun. Cette stratégie, inscrite dans le cadre de la médecine personnalisée, permet l'identification d'une cible, l'administration d'une thérapie ciblée et le suivi spatio-temporel de l'évolution tumorale. Pour de telles applications, les anticorps monoclonaux présentent des limitations, notamment une masse moléculaire élevée, une diffusion tissulaire restreinte et un potentiel immunogène non négligeable. En réponse à ces contraintes, les nanobodies, fragments monovalents dérivés des anticorps à chaînes lourdes uniques de camélidés, constituent une alternative. Leur faible taille, leur forte affinité, leur bonne pénétration tissulaire et leur flexibilité d'ingénierie permettent la conception de dispositifs théranostiques efficaces et modulables. Pour ce projet de thèse, la mésothéline a été sélectionnée comme cible en raison de sa surexpression dans plusieurs cancers agressifs et de sa faible expression dans les tissus sains. Deux nanobodies dirigés contre cet antigène tumoral, A1 et S1, ont été sélectionnés et caractérisés. Bien que leur affinité pour la mésothéline soit comparable, A1 reconnaît un épitope commun à celui reconnu par la mucine 16, principal ligand de la mésothéline, tandis que la liaison du nanobody S1 reste indépendante de cette interaction. À partir de ces deux nanobodies, des agents d'imagerie et

des engageurs de cellules immunitaires ont été ingénierés. Pour l'imagerie, plusieurs agents aux propriétés distinctes (format, taille, valence, demi-vie) ont été développés. Leur capacité de ciblage a été évaluée in vitro en 2D (bio-layer interferometry, cytométrie en flux) et en 3D (sphéroïdes tumoraux multicellulaires), ainsi qu'in vivo sur des modèles murins xéno greffés. Pour la thérapie, plusieurs molécules ciblant les lymphocytes T ou les cellules NK ont été développées. Leur affinité et leur capacité à induire une lyse tumorale et la sécrétion de cytokines ont été évaluées par bio-layer interferometry, cytométrie en flux, CellTiter-Glo, iCelligence et ELISA. Un modèle d'épuisement des lymphocytes T a été mis en place afin d'évaluer leur efficacité en contexte immunosuppresseur. En imagerie, les formats bivalents ont présenté une meilleure affinité fonctionnelle et une pénétration accrue dans les sphéroïdes. In vivo, l'ajout d'un module d'extension de demi-vie a permis une meilleure accumulation tumorale et une réduction du marquage hors tumeur. En thérapie, la position des nanobodies dans les formats collier de perles a influencé leurs propriétés, une position C-terminale a systématiquement induit une diminution des capacités de liaison. Les formats induisant une lyse tumorale accrue ont été associés à une sécrétion plus importante de cytokines. Ces travaux ont démontré la faisabilité d'une stratégie théranostique utilisant des nanobodies, identifié des paramètres structuraux clés de la performance fonctionnelle et ont fourni une base pour l'optimisation d'agents théranostiques en cancérologie.

LE DOYEN

Georges LEONETTI