

Discipline : Immunothérapie des cancers

Sujet : Évaluation in vivo des effets antitumoraux de nouvelles immunocytokines

Acronyme : NICO (Nano Immuno Cytokines in Oncologie)

Mots clés : Immunothérapie, vecteurs AAV, nanocorps (ou nanobody), récepteurs purinergiques, cancer

Direction de thèse : Adriouch Sahil

Unité de recherche : UMRs 1234 PANTHER (Physiopathologie, Autoimmunité et Immunothérapie)

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 100% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : sahil.adriouch@univ-rouen.fr

Les cytokines antitumorales sont connues depuis plus de 50 ans et peuvent jouer un rôle pivot dans l'immunogénicité et le rejet durable des cancers. Malgré leurs effets majeurs, leur utilisation en clinique s'est heurtée à des effets secondaires et une toxicité importante lorsque ces cytokines ont été injectées par voie systémique. En revanche, les études ont maintenant établi, dans notre laboratoire et ailleurs, qu'il était possible par différentes méthodes de favoriser la rétention de ces cytokines dans l'espace intra- et péri-tumoral. Ces méthodes d'administration permettent non seulement d'éviter les effets secondaires systémiques, mais aussi de promouvoir de manière active le rejet des tumeurs établies. Sur la base de ces résultats très encourageants, nous proposons dans ce projet d'évaluer de nouvelles molécules thérapeutiques constituées d'un anticorps et d'une cytokine antitumorale, connus sous le nom d'immunocytokines. Ces immunocytokines offrent de nombreux avantages par rapport aux cytokines conventionnelles. Elles permettent en effet une meilleure rétention intratumorale, prolongeant leurs effets bénéfiques antitumoraux, et facilitant la réduction des doses nécessaires. Par ailleurs, les anticorps qui constituent ces immunocytokines peuvent additionnellement être choisis pour cibler des voies biologiques que les cellules cancéreuses manipulent pour éviter les réponses immunitaires. En ciblant ces voies, et en restaurant les réponses immunitaires, les immunocytokines agissent alors sur différentes voies biologiques majeures, assurant alors un traitement double concentré dans une seule et même immunothérapie. Ce projet a pour objectif d'évaluer différentes immunocytokines et de sélectionner celles qui présentent la meilleure efficacité thérapeutique antitumorale et le meilleur potentiel à être développées ensuite pour une utilisation clinique, au service des patients.

Antitumor cytokines have been known for over 50 years and can play a pivotal role in the immunogenicity and durable rejection of cancers. Despite their significant effects, their clinical use has been hindered by severe side effects and toxicity when administered systemically. However, studies, including those conducted in our own laboratory, have now established that it is possible to promote the retention of these cytokines in the intra- and peri-tumoral

space using various methods. These administration methods not only avoid systemic side effects but also actively promote the rejection of the established tumors. Based on these very encouraging results, we propose in this project to evaluate new therapeutic molecules composed of an antibody and an antitumor cytokine, known as immunocytokines. These immunocytokines offer numerous advantages compared to conventional cytokines. Specifically, they enable better intratumoral retention, prolonging their beneficial antitumor effects and reducing the necessary doses. Furthermore, the antibodies that constitute these immunocytokines can also be selected to functionally target biological pathways that cancer cells manipulate to evade immune responses. Hence, by targeting these pathways and restoring the immune responses, immunocytokines act on multiple major biological pathways, thereby ensuring a dual treatment concentrated into a single immunotherapy. This project aims to evaluate various immunocytokines and select those that demonstrate the best antitumor therapeutic efficacy and the greatest potential for further development into clinical applications to benefit patients.