

Proposition de sujet de thèse en synthèse organique

Titre : Synthèse de glycoconjugués comportant des analogues *C*-glycosidiques de l'antigène T_N pour l'immunothérapie antitumorale

Directeur de thèse : Dr Stéphane Guillarme (stephane.guillarme@univ-lemans.fr).

Co-encadrant : Dr Arnaud Nourry (arnaud.nourry@univ-lemans.fr).

Laboratoire : Equipe MSO – Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM) – UMR CNRS 6283 – Le Mans Université (<http://immm.univ-lemans.fr>).

Financement : Contrat doctoral Le Mans Université (oct. 2021 – oct. 2024).

Une approche de l'immunothérapie antitumorale est basée sur l'administration de vaccins antitumoraux contenant un antigène associé aux tumeurs dont le but est d'activer les cellules du système immunitaire et de produire des anti-corps spécifiques et dirigés contre ces antigènes. Les antigènes saccharidiques comme l'antigène T_N sont spécifiques de tumeurs car ils sont exprimés à la surface des cellules tumorales dans environ 90% des cancers humains. A l'inverse, ils ne sont pas ou peu détectables dans les cellules dites « normales ». C'est pourquoi ces antigènes sont une cible thérapeutique potentielle intéressante pour l'immunothérapie. Cependant, l'inconvénient majeur de ces antigènes saccharidiques est leur faible immunogénicité ne permettant pas d'induire une réponse immunitaire dépendante des cellules T, indispensable pour observer une bonne réponse immunitaire antitumorale. Pour obtenir une telle réponse, les antigènes saccharidiques sont généralement conjugués à une protéine ou un peptide, épitopes des cellules T.¹ Une limitation quant à l'utilisation de structures *O*-glycosidiques comme principe actif pourrait être la fragilité de la liaison osidique.

Dans le cadre de cette thèse, nous proposons de préparer des analogues *C*-glycosidiques de l'antigène T_N qui devraient être plus stables en milieu physiologique. Le premier objectif de ce travail de thèse sera la synthèse d'analogues *C*-glycosidiques contraints ou non de l'antigène T_N selon une méthodologie mise au point récemment au laboratoire.² Une étude complémentaire à ce travail consistera à déterminer la préférence conformationnelle de nos analogues et à étudier la reconnaissance par des lectines spécifiques de *N*-acétylgalactosylamine par des analyses RMN et de modélisation moléculaire. Enfin, les analogues *C*-glycosylés préparés seront conjugués à certains glycolipides connus pour leur capacité à activer une sous-population de lymphocytes T. L'antigénicité et l'immunogénicité de ces nouvelles compositions vaccinales seront évaluées.

Profil du/de la candidat(e) recherché(e) : Candidat(e) très motivé(e) par un projet de synthèse organique à l'interface chimie/biologie avec une expérience d'au moins 5 mois sous forme de stage en laboratoire de synthèse organique. Candidat(e) avec une bonne capacité à travailler en équipe, une curiosité scientifique et une expérience en synthèse multi-étapes/totale. Des connaissances en glycochimie seraient appréciées.

Candidature : les candidats intéressés par ce projet enverront aux deux contacts ci-dessus, une lettre de motivation et un CV avec le nom de deux personnes référentes.

¹ O. Ouerfelli, J. D. Warren, R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Expert Rev. Vaccines* **2005**, *4*, 677-685.

² a) F. Rouzier, R. Sillé, O. Montière, A. Tessier, M. Pipelier, G. Dujardin, A. Martel, A. Nourry, S. Guillarme *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6749–6757.