

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Ecole doctorale n° 605, Biologie-Santé

Par

Mathieu CINIÉ

Développement et positionnement de la technologie des Nanofitines comme solution immunothérapeutique innovante

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 19 janvier 2024

Unité de recherche : Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologies, Nantes Université, CNRS, UMR
6286, F-44000 Nantes

Rapporteurs avant soutenance :

Séverine PADIOLLEAU
Pierre LAFAYE

Professeure, Université de Technologie de Compiègne
Directeur plateforme ingénierie des anticorps, Institut Pasteur, Paris

Composition du Jury :

Président(e) :

Rapporteurs : **Catherine ETCHEBEST**
Agathe URVOAS
Véronique GUIDICELLI
Examineurs : **Séverine PADIOLLEAU**
Pierre LAFAYE
Cyrille GRANDJEAN

Professeure, Université Paris cité
Professeure, Université Paris-Saclay
Ingénieure de recherche, Université de Montpellier
Professeure, Université de Technologie de Compiègne
Directeur plateforme ingénierie des anticorps, Institut Pasteur, Paris
Directeur de recherche, Nantes Université

Titre : Développement et positionnement de la technologie des Nanofitines comme solution immunothérapeutique innovante

Mots clés : Affilogic, Médecine de précision, Charpentes alternatives, Nanofitines

Résumé : Dans les enjeux de santé du 21^e siècle, la question de la médecine de précision est de plus en plus prégnante, avec pour objectif le développement de composés thérapeutiques permettant d'intervenir le plus fidèlement possible sur les causes de la pathogenèse. Si l'avènement des anticorps monoclonaux a constitué une première pierre à cet édifice, le champ de l'immunothérapie s'est mué ces dernières années, avec une diversification des formats développés visant à s'adapter à l'indication visée. Cette diversification vise à répondre tant aux problématiques d'accessibilité tissulaire, avec des formats alternatifs de plus faible poids moléculaire, qu'au besoin de cibler simultanément plusieurs voies indépendantes de pathogenèse avec des formats multispécifiques. Sur ces dix dernières années, mes travaux de recherches au sein de la société Affilogic se sont concentrés sur le développement de la technologie propriétaire des Nanofitines pour répondre aux enjeux de santé actuels

Les Nanofitines représentent une charpente de protéines d'affinité alternative aux anticorps, se différenciant par son faible poids moléculaire (7 kDa, 20 fois plus petit qu'un anticorps), son extrême stabilité en conditions de stress physicochimiques (gamme de pH de 0 à 13, $T_m > 70^\circ\text{C}$...) et sa modularité permettant son assemblage en série pour générer des composés multispécifiques à spectre de propriétés étendu. Dans mon mémoire, je présente différentes activités de recherche menées au rythme de l'évolution de la société, que ce soit en développement interne ou par le biais d'un encadrement de thèses CIFRE ou de stagiaires (licence et master), et s'appuyant dans chacun des cas sur les paramètres intrinsèquement différenciant de la technologie pour adresser in fine des problématiques de santé. Enfin, je conclus ce mémoire sur les perspectives envisagées pour ces axes de recherches.

Title : Development and positioning of the Nanofitin technology as an innovative immunotherapeutic solution

Keywords : Affilogic, Precision medicine, alternative scaffold, Affinity proteins, Nanofitins

Abstract : In the health challenges of the 21st century, the issue of precision medicine is increasingly prominent, aiming to develop therapeutic compounds that can intervene as accurately as possible in the causes of pathogenesis. While the advent of monoclonal antibodies laid the foundation for this endeavor, the field of immunotherapy has evolved in recent years, diversifying formats to adapt to the targeted indication. This diversification aims to address both issues of tissue accessibility, with alternative formats of lower molecular weight, and the need to simultaneously target multiple independent pathways of pathogenesis with multispecific formats, as well as other pertinent challenges in the field. Over the past decade, my research at Affilogic has focused on developing the proprietary Nanofitin technology to address current health challenges.

Nanofitins represent an alternative affinity protein scaffold to antibodies, distinguished by their low molecular weight (7 kDa, 20 times smaller than an antibody), extreme stability under physicochemical stress conditions (pH range from 0 to 13, $T_m > 70^\circ\text{C}$), and modularity allowing the generation of multispecific Nanofitin assemblies with an extended range of properties. In my manuscript, I present several research activities conducted in sync with the company's evolution, whether through internal development or through the supervision of CIFRE theses or interns (undergraduate and master's level). In each case, I leverage the intrinsically distinguishing parameters of the technology to ultimately address health issues. Finally, I conclude this manuscript with the envisioned perspectives for these research axes.

