

---

## MARCHÉS PUBLICS DE PRESTATIONS INTELLECTUELLES

---

EVALUATION PRECLINIQUE IN VITRO ET IN VIVO SUR MODELE MURIN DE DEUX  
PEPTIDES DANS LE CANCER DU REIN A CELLULES CLAIRES

---

### N° de marché

*(À compléter par le pouvoir adjudicateur)*

1	8	M	S	0	7	P	I	/	P	J	2	0	1	7	-	0	7	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

---

## CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIÈRES

---

### À RENSEIGNER

**Important :** Les candidats sont informés que l'information aux candidats non retenus (rejet de la candidature ou rejet de l'offre) pourra être effectuée par voie dématérialisée sous la forme d'un courrier signé électroniquement, ce quelle que soit la modalité de remise des plis par le candidat, au moyen du profil acheteur : <http://ast-innovations.com/marches-publics/>

Aussi, il est précisé que les candidats doivent obligatoirement renseigner ci-après une adresse de messagerie électronique valide à laquelle seront envoyés ces courriers :

@

Cette adresse est également susceptible d'être utilisée pour une éventuelle notification du marché par voie électronique, que l'offre retenue soit électronique ou papier.

: Siège social  
: Bâtiment A31, 3ème étage  
: 351 cours de la Libération  
: 33405 TALENCE Cedex  
: Tél. : 05 33 51 43 00

: Établissement secondaire  
: Avenue de l'Université - BP 81121  
: 64011 PAU Cedex  
: Tél. : 05 40 17 52 92

## **CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIÈRES**

POUVOIR ADJUDICATEUR :

SATT AQUITAINE  
AQUITAINE SCIENCE TRANSFERT  
351 COURS DE LA LIBERATION  
BAT A31 - 3EME ETAGE  
33405 TALENCE CEDEX

OBJET DU MARCHÉ :

Le présent marché a pour objectif l'évaluation préclinique in vitro et in vivo sur modèle murin de deux peptides dans le cancer du rein à cellules claires.

MODE DE PASSATION ET FORME DE MARCHÉ :

Marché public passé en procédure adaptée, en application de l'article 27 du Décret N°2016-360 du 25/03/2016.

DATE LIMITE DE RECEPTION DES OFFRES :

---

***VENDREDI 07 DECEMBRE 2018 A 12H00***

---

## SOMMAIRE

---

MARCHÉS PUBLICS DE PRESTATIONS INTELLECTUELLES .....	1
Evaluation préclinique in vitro et in vivo sur modèle murin de deux peptides dans le cancer du rein à cellules claires .....	1
Article 1. Parties contractantes.....	4
Article 2. Objet du marché .....	4
Article 3. Forme du marché.....	4
Article 4. Durée du marché.....	4
Article 5. Pièces constitutives du marché.....	4
Article 6. Description de l'étude .....	5
Article 7. Modalités d'exécution .....	8
Article 8. Litiges.....	8

## ARTICLE 1. PARTIES CONTRACTANTES

---

### 1. 1. LE REPRESENTANT DU POUVOIR ADJUDICATEUR

Aquitaine Science Transfert est représentée par sa Présidente, Mme Maylis CHUSSEAU.

### 1. 2. LE TITULAIRE

Les attributaires du marché seront désignés ci-après comme les titulaires.

Dans l'hypothèse d'une cotraitance, les cotraitants sont solidaires, chacun est engagé financièrement pour la totalité du marché. L'un d'entre eux, désigné dans l'acte d'engagement comme mandataire, représente l'ensemble des cotraitants vis-à-vis d'Aquitaine Science Transfert. Si le marché ne désigne pas de cotraitant mandataire, celui qui est cité le premier dans l'acte d'engagement est considéré comme mandataire des cotraitants.

## ARTICLE 2. OBJET DU MARCHE

---

### 2. 1. OBJET DU MARCHÉ

Le présent marché a pour objectif l'évaluation préclinique in vitro et in vivo sur modèle murin de deux peptides dans le cancer du rein à cellules claires.

### 2. 2. NOMENCLATURE COMMUNAUTAIRE (CPV) :

73120000-9: Service de développement expérimental

## ARTICLE 3. FORME DU MARCHE

---

Marché public passé en procédure adaptée, en application de l'article 27 du Décret N°2016-360 du 25/03/2016.

Le pouvoir adjudicateur se réserve la possibilité de négocier.

## ARTICLE 4. DUREE DU MARCHE

---

Le présent marché est conclu pour une durée de 18 mois fermes.

## ARTICLE 5. PIECES CONSTITUTIVES DU MARCHE

---

Le marché est constitué des documents contractuels énumérés ci-après par ordre de priorité décroissante :

- L'Acte d'Engagement et ses annexes fournies par le candidat ;
- Le Cahier des Clauses Administratives Particulières TIC/PI (CCAP) ;
- Le présent Cahier des Clauses Techniques Particulières (CCTP), daté et signé dont l'exemplaire original conservé dans les archives de Aquitaine Science Transfert fait seul foi ;
- Un protocole détaillé de la prestation couvrant notamment le type de test *in vitro* mis en œuvre, la méthodologie d'optimisation de la séquence peptidique, les modalités *in vivo* pour mesurer l'activité et l'efficacité des deux peptides et la comparer aux gold standards
- Une offre tarifaire détaillée pour chaque workpackage.
- Une description de l'activité de la société et en quoi elle peut répondre à cette prestation (travaux déjà réalisés dans le domaine par exemple).

En cas de contradiction entre les clauses des différents documents contractuels du marché, la clause à retenir est celle figurant sur le document de priorité supérieure.

## ARTICLE 6. DESCRIPTION DE L'ETUDE

---

Aquitaine Science Transfert développe un nouveau candidat médicament peptidique pour le traitement du cancer du rein à cellules claires basé sur la découverte de deux peptides (32 acides aminés naturels).

La preuve de concept de l'utilisation de deux peptides comme agents anticancéreux a été effectuée en utilisant des cellules Renca exprimant de manière constitutive les deux peptides d'intérêt (transfection par lentivirus). *In vitro*, ces deux peptides ont une action sur la croissance tumorale, la mort cellulaire et la prolifération sur différentes lignées cellulaires tumorales du cancer du rein. Le mécanisme d'action a été investigué et passe par l'activation de la voie m-TOR (contrôle de la voie de signalisation AKT/ERK/mTOR) ce qui entraîne une inhibition de l'autophagie et la mort cellulaire. *In vivo*, sur un modèle murin (implantations de cellules tumorales exprimant les peptides d'intérêt) ces deux peptides inhibent la croissance tumorale.

Pour valider ces données expérimentales, Aquitaine Science Transfert désire réaliser la prestation suivante (en fournissant la quantité nécessaire des deux peptides) :

### **WP1 : Preuve de concept *in vitro***

**Objectif :** L'objectif est de valider la preuve de concept *in vitro* sur des lignées cellulaires de cancer du rein en comparaison avec des thérapies actuelles.

### **Méthode :**

- Evaluation *in vitro* des deux peptides et de trois molécules de référence dans le cancer du rein (sunitinib, everolimus, anticorps anti-PD-L1 ou PD1) sur trois lignées cellulaires (une lignée souris Renca et deux lignées humaines).
- Evaluation des deux peptides et des trois composés de références sur l'apoptose, la survie et la prolifération cellulaire. Détermination de l'IC<sub>50</sub> de tous les composés.
- Evaluation de la migration cellulaire (test de cicatrisation, haptotaxis).

- Etude de la modulation de la signalisation mTOR par les deux peptides (mesure de la modulation de pS6RP et pERK).

#### Résultats attendus :

Preuve de concept *in vitro* des deux peptides avec une efficacité démontrée aussi bonne que les thérapies utilisées actuellement dans le cancer du rein.

#### **WP2 : Profil ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion), PK (pharmacocinétique) et stabilité des peptides**

Objectif : Déterminer le profil ADME des deux peptides, évaluer la stabilité des peptides ainsi que la pharmacocinétique (PK). Ce WP nous permettra d'évaluer la stabilité des deux peptides, nécessaire avant d'aller démontrer une preuve de concept *in vivo* sur modèle murin.

#### Méthodes :

Développement d'une méthode bioanalytique LCMS/MS pour quantifier les deux peptides. Il est essentiel que les peptides puissent être détectables avec une sensibilité suffisante. Les analyses suivantes devront être réalisées :

- Etude physicochimique (stabilité et solubilité dans le PBS)
- Stabilité plasmatique (plasma humain et de souris)
- Liaison aux protéines plasmatiques (plasma humain et de souris)
- Stabilité métabolique (microsomes et/ou hépatocytes humain et de souris,  $t_{1/2}$ ,  $Cl_{int}$ )
- Etudes PK *in vivo* (2 PK dans les souris après dosage via un mode d'administration dans une formulation spécifique). Congélation des échantillons de plasma, foie et cerveau pour de futures analyses.

#### Résultats attendus :

Détermination des propriétés ADME des deux peptides en portant une attention plus particulière à la stabilité plasmatique et le demi-vie *in vivo*. Selon les résultats obtenus, deux cas de figures sont envisagés :

1. Si les peptides sont stables et avec une demi-vie suffisante → Preuve de concept *in vivo* sur modèle murin → WP4
2. Si les peptides ne sont pas stables ou avec une demi-vie extrêmement courte → optimisation du peptide (stabilité /formulation) → WP3

NB : Les études ci-dessous ne sont pas incorporées dans le WP3 mais sont à réaliser plus tard si nécessaire (chiffrage optionnel)

- Perméabilité (MDCK, Caco-2)
- Inhibition de l'activité CYP
- hERG (cardiotoxicité)
- Cytotoxicité *in vitro*
- Etudes de toxicité *in vivo* (dose maximum tolérée)
- Safety screening *in vitro* sur récepteurs (GPCR, canaux ioniques, transporteurs)

**WP3 (Optionnel) : Optimisation de la séquence peptidique par bio-informatique puis synthèse peptidique**

Objectif : Optimiser la séquence d'un des deux peptides sélectionné (stabilité-sélectivité) par bio-informatique puis synthèse peptidique.

Méthodes :

- Docking des conformations peptidiques actives décrites dans la littérature → base pour développer une étude de relation structure activité (SAR) et développer de nouveaux analogues
- Optimisation de la séquence par synthèse peptidique

Résultats attendus :

Séquence peptidique optimisée : très bonne sélectivité pour sa cible et stabilité plasmatique améliorée.

**WP4: Preuve de concept *in vivo* des deux peptides**

Objectif : L'objectif est de montrer une preuve de concept d'activité d'un des deux peptides comme suppresseur de tumeur du cancer du rein par administration du peptide dans un modèle murin (modèle tumorale).

Méthodes :

La preuve de concept *in vivo* par dosage chronique du peptide par voie i.p pendant 2 semaines avec les groupes suivants :

1. Véhicule (contrôle)
2. Peptide 1
3. Peptide 2
4. Sunitinib
5. Nivolumab

Tous les 2-3 jours, mesure de la grosseur de la tumeur. Au bout de deux semaines, prélèvement de la tumeur et mesure du volume et du poids. Congélation d'échantillons sanguins et des organes. Détermination de la concentration plasmatique en peptide. Mesure des taux de pS6RP ainsi que de pAKT ou pERK sur les lysats des cellules cancéreuses.

Résultats attendus :

Preuve de concept *in vivo* de l'utilisation de ces peptides dans le cadre du traitement du cancer du rein. Un des deux peptides sera choisi pour une étude d'efficacité en comparant avec des gold standard à savoir le sunitinib et le nivolumab.

**WP5: Etude de l'efficacité *in vivo* du peptide d'intérêt seul ou en combinaison avec le sunitinib et le nivolumab.**

Objectif : L'objectif est d'élargir la validation du rôle protecteur du peptide d'intérêt par un test d'efficacité *in vivo* sur un modèle murin avec des tumeurs de cellules Renca en administrant le peptide, seul ou en comparaison avec le sunitinib ou le nivolumab.

Méthodes : La mesure d'efficacité *in vivo* s'effectue par dosage chronique du peptide par voie i.p. pendant 2 semaines avec les groupes suivants :

1. Véhicule (contrôle)
2. Peptide
3. Sunitinib
4. Sunitinib + peptide
5. Nivolumab
6. Nivolumab + peptide

Tous les 2-3 jours, mesure de la grosseur de la tumeur. Au bout de deux semaines, prélèvement de la tumeur et mesure du volume et du poids. Congélation d'échantillons sanguins et des organes. Détermination de l'ED<sub>50</sub>.

Résultats attendus:

Situer l'efficacité du peptide par rapport aux deux gold standards sunitinib et nivolumab et déterminer si la combinaison des deux thérapies a un effet bénéfique.

La prestation comporte 5 étapes et ne peut pas être scindée.

L'objet de la prestation est protégé par un brevet : Brevet EP16306312

---

## ARTICLE 7. MODALITES D'EXECUTION

---

Le présent contrat est un contrat avec obligation de moyens. Les correspondances relatives au marché sont rédigées en français.

Le service « Transfert » du pouvoir adjudicateur est l'interlocuteur du titulaire pour la réalisation des prestations faisant l'objet du présent marché :

AQUITAINE SCIENCE TRANSFERT  
351, cours de la Libération  
Bâtiment A31 – 3ème étage  
33405 TALENCE Cedex

Il communiquera aux titulaires le nom de la personne chargée du suivi de l'exécution des prestations lors de la notification du marché.

---

## ARTICLE 8. LITIGES

---

Les litiges éventuels sont réglés par les lois et règlements du droit français. Tout litige pouvant intervenir au cours de l'exécution du marché et ne pouvant être traité à l'amiable sera de la compétence du Tribunal administratif de Bordeaux 9, rue Tastet, 33000 Bordeaux.

Les litiges pouvant naître de l'exécution du marché seront soumis aux chapitre 6 du CCAP-TIC/PI.



Les décisions peuvent, après un recours administratif préalable obligatoire, faire l'objet d'un recours contentieux dans le délai de deux mois qui suit la décision prise sur recours administratif. Cette décision sera déférée au tribunal administratif de Bordeaux par un recours de plein contentieux ouvert aux parties en cas de contestation dans l'exécution du marché.

Le candidat dont l'offre a été rejetée peut saisir le juge des référés par le biais d'un référé précontractuel (article L551-1 CJA) avant la signature du contrat ou sous 31 jours à compter de la notification du marché, par le biais d'un référé contractuel (L551-13 CJA) ou enfin exercer un recours de plein contentieux dans les deux mois suivant l'attribution. Ce recours peut être assorti le cas échéant d'un référé suspension (L521-1 CJA).

A,

Le

Le titulaire