

Curriculum Vitae

2019-2025	Doctorat en sciences pharmaceutiques	Université Laval
2020-2022	Microprogramme de développement de produits pharmaceutiques	Université Laval
2016-2019	Maîtrise en chimie	Université du Québec à Trois-Rivières
2012-2016	Baccalauréat en chimie (profil criminalistique)	Université du Québec à Trois-Rivières

Bourses

2021	Bourse de formation au doctorat - FRQS	Fonds de recherche du Québec - Santé
2019	Bourse de formation Desjardins	Fondation du CHU de Québec
2019	Bourse de formation au doctorat	Fonds d'enseignement et de recherche (FER) de la Faculté de pharmacie
2018	Bourse d'excellence de 2 ^e cycle (chimie)	Fondation de l'UQTR

Prix et distinctions

2024	Prix Whit Matthews de l'AFPC pour la meilleure présentation par affiche au congrès annuel CPERC 2024	Conseil de formation pharmaceutique continue (CFPC)
------	--	---

Publications scientifiques

Ouellette, V.; Bouzriba, C.; Chavez Alvarez, A. C.; Hamel-Côté, G.; Fortin, S. Design, synthesis and biological evaluation of N-pyridinyl ureidobenzenesulfonates and their hydrochloride salts as novel water-soluble dihydroorotate dehydrogenase inhibitors inducing differentiation of acute myeloid leukemia cells. *Eur. J. Med. Chem.* Soumis pour publication le 28 janvier 2025.

Bouzriba, C.; Chavez Alvarez, A. C.; **Ouellette, V.;** Gagné-Boulet, M.; Hamel-Côté, G.; Bastien, D.; Laverdière, I.; Fortin, S. N-Phenyl ureidobenzenesulfonates, a novel class of human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors inducing differentiation and apoptosis in acute myeloid leukemia cells. *Biomed. Pharmacother.* **2024**, *181*, Article 117717.

Ouellette, V.; Bouzriba, C.; Chavez Alvarez, A. C.; Bruxelles, Q.; Hamel-Côté, G.; Fortin, S. Pyridinyl 4-(2-oxoalkylimidazolidin-1-yl)benzenesulfonates and their hydrochloride salts as novel water soluble antimitotic prodrugs bioactivated by cytochrome P450 1A1 in breast cancer cells. *RSC Medicinal Chemistry.* **2024**, *15*, 3728-3745.

Chavez Alvarez, A. C.; Bouzriba, C.; Bernier, L.; **Ouellette, V.;** Gagné-Boulet, M.; Pilote, S.; C.-Gaudreault, R.; Simard, C.; Fortin, S. Development of an UHPLC-UV method for quantification of three phenyl 4-(2-oxo-3-alkylimidazolidin-1-yl)benzenesulfonates in CD-1[®] IGS female mouse plasma. *J. Anal. Chem.* **2024**, *79* (4), 456-463.

Bouzriba, C.; Gagné-Boulet, M.; Chavez Alvarez, A. C.; **Ouellette, V.;** Laverdière, I.; Fortin, S. Design, synthesis and biological evaluation of new 2,6-difluorinated phenyl 4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)benzenesulfonates as new antimicrotubule agents. *Bioorg. Chem.* **2024**, *146*, Article 107299.

Ouellette, V.; Bouzriba, C.; Chavez Alvarez, A. C.; Hamel-Côté, G.; Fortin, S. Modification of the phenyl ring B of phenyl 4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)benzenesulfonates by pyridinyl moiety leads to novel antimitotics targeting the colchicine-binding site. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *105*, Article 129745.

Chavez Alvarez, A. C.; Bouzriba, C.; Moreau, E.; Auzeloux, P.; Besse, S.; **Ouellette, V.;** Zarifi Khosroshahi, M.; Côté, M.-F.; Pilote, S.; Miot-Noirault, E.; Chezal, J.-M.; Simard, C.; C.-Gaudreault, R.; Fortin, S. Homologation of the alkyl side chain of antimitotic phenyl 4-(2-oxo-3-alkylimidazolidin-1-yl)benzenesulfonate prodrugs selectively targeting CYP1A1-expressing breast cancers improves their stability in rodent liver microsomes. *J. Med. Chem.* **2023**, *66* (4), 2477-2497.

Ouellette, V.; Chavez Alvarez, A. C.; Bouzriba, C.; Hamel-Côté, G.; Fortin, S. 4-(3-Alkyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-phenylbenzenesulfonamide salts: Novel hydrosoluble prodrugs of antimitotics selectively bioactivated by the cytochrome P450 1A1 in breast cancer cells. *Bioorg. Chem.* **2023**, *140*, Article 106820.

Bouzriba, C.; Chavez Alvarez, A. C.; Gagné-Boulet, M.; **Ouellette, V.;** Lacroix, J.; Côté, M.-F.; C.-Gaudreault, R.; Fortin, S. Branched alkyl of phenyl 4-(2-oxo-3-alkylimidazolidin-1-yl)benzenesulfonates as unique cytochrome P450 1A1-activated antimitotic prodrugs: Biological evaluation and mechanism of bioactivation. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *229*, Article 114003.

Ouellette, V.; Côté, M.-F.; C.-Gaudreault, R.; Tajmir-Riahi, H.-A.; Bérubé, G. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 660-666.

SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

Vincent Ouellette

Lundi 3 mars 2025

13 h

Salle VND-2770

Pavillon Ferdinand-Vandry

1050, avenue de la Médecine

Université Laval

Québec



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie

TITRE : Conception, synthèse, caractérisation physicochimique et évaluation biologique de nouveaux agents anticancéreux et leurs sels ciblant les cancers du sein et les leucémies myéloïdes aiguës

RÉSUMÉ

Le cancer est un enjeu majeur de santé publique et représente la première cause de mortalité au Canada. Malgré les avancées thérapeutiques, le cancer demeure une maladie difficile à traiter et à pronostic sévère tuant encore aujourd'hui nécessitant le développement de nouveaux traitements pour lutter contre cette maladie. C'est pourquoi mon projet de doctorat porte sur le développement de deux nouvelles familles d'agents anticancéreux : 1) les promédicaments antimicrotubules ciblant les cellules cancéreuses du sein exprimant le cytochrome P450 1A1 nommés AIMZs et 2) les inhibiteurs de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) ciblant les cellules leucémiques de type myéloïde aiguë nommés PUB-SOs. L'un des problèmes prédominant lors du développement de nouveaux médicaments est l'hydrosolubilité des nouvelles molécules préparées et malheureusement, nos composés n'échappent pas à cette règle. La formation de sels est une stratégie incontournable utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour améliorer cette propriété. Ainsi, nous avons proposé que la formation de sels augmente l'hydrosolubilité de nos composés sans altérer leurs propriétés biologiques. L'objectif principal de mon programme de recherche doctoral était donc de concevoir, de préparer et d'évaluer les propriétés physicochimiques et biologiques de nouveaux AIMZs et PUB-SOs et leurs sels afin d'optimiser leurs propriétés biopharmaceutiques. Il est divisé en 3 phases principales : 1) conception, préparation et caractérisation des AIMZs et des PUB-SOs et leurs sels, 2) évaluation de leurs propriétés physicochimiques et biologiques en utilisant différents essais biofonctionnels et 3) évaluation pharmacocinétique des deux meilleurs candidats chez un modèle murin. À cet effet, plus de 100 nouveaux dérivés et analogues des AIMZs et des PUB-SOs ont été conçus et préparés en ajoutant une fonction ionisable au niveau de leur architecture moléculaire afin de former leurs sels. Les nouveaux sels des deux familles présentent une solubilité supérieure par rapport à leur composé correspondant neutre sans altérer leur activité biologique. Les nouveaux AIMZs et leurs sels présentent une puissante activité antiproliférative de l'ordre du nanomolaire au bas micromolaire et une sélectivité importante sur les cellules cancéreuses mammaires exprimant le CYP1A1. De plus, les composés les plus puissants arrêtent la progression du cycle cellulaire en phase G2/M, inhibent la polymérisation des microtubules et perturbent le cytosquelette en se liant au site de liaison de la colchicine. Ils sont également bioactivés par N-désalkylation via le CYP1A1 en leurs puissants dérivés antimittotiques et présentent un profil de propriétés physicochimiques et de stabilité hépatique *in vitro* adéquat pour des études *in vivo*. De leur côté, les nouveaux PUB-SOs et leurs sels montrent une activité antiproliférative allant de la centaine de nanomolaire au bas micromolaire sur des lignées cellulaires LMA. Les composés les plus puissants arrêtent le cycle cellulaire en phase S et induisent la phosphorylation de l'histone H2AX, un marqueur de stress réplicatif. Ils inhibent l'activité de la DHODH, induisent la différenciation des cellules leucémiques et présentent un profil de propriétés physicochimiques et de stabilité hépatique sur des microsomes de foie murin et humain appropriés pour des études chez les animaux. Finalement, les deux meilleurs sels des dérivés PUB-SOs ont été évalués dans un modèle murin pour déterminer leur demi-vie ($t_{1/2}$) montrant des $t_{1/2}$ se situant dans la dizaine de minutes. Somme toute, mon projet a permis de préparer de nouveaux analogues AIMZs et PUB-SOs et leurs sels avec une solubilité aqueuse améliorée en conservant leur activité biologique. Ces résultats mettent en lumière que la formation de sels est une stratégie appropriée afin d'améliorer l'hydrosolubilité et de faciliter la formulation de ces composés. Néanmoins, des études plus poussées devront être réalisées afin de comprendre et améliorer leur faible $t_{1/2}$. En somme, mes travaux contribueront ultimement à l'optimisation de thérapies plus efficaces et moins toxiques pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancers mammaires et leucémiques.

Faculté de pharmacie

Soutenance de thèse de

Vincent Ouellette

Programme de doctorat
en sciences pharmaceutiques

Président

Dr Benoît Drolet
Directeur des programmes de maîtrise et de
doctorat en sciences pharmaceutiques

Examineurs

Dr Sébastien Fortin, directeur de recherche
Faculté de pharmacie

Dr Éric Biron, examinateur
Faculté de pharmacie

Dr Donald Poirier, examinateur
Faculté de médecine

Dr Charles Gauthier, examinateur externe
Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie
Institut national de la recherche scientifique
(INRS)