

Avis de Soutenance

Madame Vittoria VENA

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Kits LEctPROFILE : vers un contrôle de qualité et de nouvelles applications potentielles
dirigés par Monsieur Ludovic LANDEMARRE

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **mardi 13 décembre 2022** à 14h00

Lieu : 3E Avenue de la Recherche Scientifique 45100 Orléans

Salle : Auditorium Charles Sadron - Campus CNRS

Composition du jury proposé

M. Ludovic LANDEMARRE	Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Annabelle VARROT	CERMAV-CNRS	Rapporteuse
Mme Chrystel LOPIN-BON	ICOA	Examinatrice
M. Ján TKAC	Institute of Chemistry- Slovak Academy of Sciences	Rapporteur
Mme Julie BOUCKAERT	Unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle	Examinatrice
M. Richard DANIELLOU	AgroParisTech	Invité

Mots-clés : lectines, biothérapeutiques, néoglycoprotéines, glycobiologie, antigène Galili, acide sialique

Résumé :

La glycosylation affecte les propriétés des molécules biothérapeutiques, des médicaments fabriqués dans des systèmes vivants comme les cellules de mammifères, les bactéries ou les levures. La sialylation dans les produits biothérapeutiques peut affecter la demi-vie sérique et accélérer son élimination de l'organisme et peut également modifier les fonctions effectrices des anticorps monoclonaux. La glycosylation des produits biothérapeutiques dépend strictement du système d'expression et du processus de production: l'utilisation d'un système d'expression hôte mammifère non humain est très pratique car elle donne aux médicaments un schéma de glycosylation proche de celui de l'homme, mais elle a ses inconvénients. Les cellules CHO n'expriment que des acides sialiques liés par une liaison α 2-3 et les cellules murines peuvent ajouter des épitopes glycaniques immunogènes tel que l'antigène Galili et également du Neu5Gc. Les principales techniques utilisées pour l'analyse des glycanes dans la production industrielle, comme la MS et l'HPLC, sont très précises, mais elles peuvent prendre du temps et exiger un haut niveau d'expertise. L'idée principale a été ici de développer un outil complémentaire, basé sur la technologie GLYcoPROFILE®, qui facilite au fabricant industriel le contrôle de la qualité d'une glycoprotéine recombinante thérapeutique au stade le plus précoce possible de la recherche, puis à chaque étape du développement et de la production pour établir un schéma de contrôle des glycosylations tout au long du développement, mais également de la production du futur biomédicament. Parmi les principales caractéristiques des kits LEctPROFILE, il y a la haute spécificité pour les glycanes d'intérêt: c'est un outil qui aide à discriminer les liaisons d'acide sialique et à distinguer les glycanes indésirables tels les motifs Galili et Neu5Gc. Ceci a été rendu possible grâce à la purification des lectines avec une haute sélectivité pour la partie du glycanne cible. En outre, le test doit être rapide, à haut débit et doit permettre à des chercheurs non spécialisés de réaliser l'analyse. Afin de développer ce type de test, nous avons synthétisé des néoglycoprotéines qui fonctionnent comme des sondes spécifiques pour l'étude des performances des kits. Nous avons établi un protocole de production par lots des cinq principales néoglycoprotéines d'intérêt, et nous avons démontré leur pureté, leur activité et leur spécificité vis-à-vis des lectines cibles. Ces molécules standard permettent d'établir des références relatives à la sélectivité des lectines, la limite de détection des kits et l'IC50 de différentes molécules de référence. Au cours de la thèse, l'idée d'application des kits s'est élargie: le même principe d'un screening rapide et facile à utiliser peut être appliqué à d'autres domaines. Par exemple, l'antigène Galili est un obstacle à la transplantation d'organes de porc chez l'homme. À ce jour, il n'existe pas de dépistage rapide et à haut débit capable de détecter la présence de l'antigène Galili sur les tissus et les organes transplantés. Cette lacune peut être comblée en construisant un réseau de lectines afin de détecter cet antigène sur les produits biothérapeutiques et les échantillons biologiques. L'altération de la sialylation peut conduire à des états pathologiques et qui est bien connue comme une caractéristique du cancer. De plus, le changement du rapport α 2-3/ α 2-6 est impliqué dans le tropisme des agents pathogènes. Un taux important de l'acide sialique Neu5Gc associé à la présence d'anticorps anti-Neu5Gc est également décrit pour certains types de cancer, y compris les carcinomes du côlon, les rétinoblastomes, les cancers du sein et les mélanomes. Les kits LEctPROFILE axés sur l'acide sialique peuvent donner une discrimination entre les deux liaisons ou entre Neu5Ac et Neu5Gc afin de fournir une semi-quantification et de disposer d'un outil rapide pour la découverte de biomarqueurs potentiels.