

**DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **4 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l’auteur : **SIVADO Eva**

Titre de la thèse : « Nouveaux subtrats Q-tag pour le développement d’ADCs site spécifique par activité enzymatique transglutaminase».



**Résumé**

Les ADCs (Antibody-Drug Conjugates) correspondent à une nouvelle stratégie thérapeutique anti-tumorale particulièrement prometteuse. Néanmoins, les ADCs actuellement utilisés en clinique sont obtenus par conjugaisons chimiques, resultant en des mixtures hétérogènes impactant négativement leurs pharmacocinétiques et leurs performances in vivo.

Récemment, différentes strategies de couplage site-spécifique ont été développées afin de réduire cette hétérogénéité. Dans cette thèse, nous rapportons le développement d’une nouvelle technologie CovIsoLink™ (Covalently Isopeptide Crosslinking) permettant la génération d’ADCs par utilisation de nouveaux peptides glutamine Q-Tag présentant des affinités optimisées par rapport à des peptides disponibles (ZQG, LLQG) pour une enzyme bactérienne la transglutaminase (mTG).

La preuve de concept de cette technologie a été réalisée par insertion de ces peptides Q-Tag en C-ter de la région codant pour la chaine lourde des anticorps anti-HER2 (Trastuzumab). Nous avons ainsi pu démontrer la conjugaison homogène et reproductible de différentes drogues sans contamination par des chaines d’anticorps non conjuguées. Nous avons pu montrer que l’immunoréactivité et la capacité d’internalisation de ces ADCs n’étaient pas altérées par la conjugaison et qu’ils présentaient *in vitro* et *in vivo,* des propriétés de lyse de cellules tumorales similaires au Trastuzumab emtansine (Kadcyla®), actuellement en clinique. Par ailleurs, afin de généraliser notre technologie à différents formats d’anticorps nous avons générés des fragments Fab et scFv et évalué leur fonctionnalité.

Ainsi, nous avons pu prouver que l’utilisation de nouveaux peptides optimisés Q-Tag substrat de la transglutaminase permettait une stratégie de couplage alternative plus homogène par couplage de différentes molécules sans espèce contaminante non couplée.