

## Ingénierie d'un nanobody anti-mGluR2 comme agent thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie

Institut de Génomique Fonctionnelle – Montpellier – Equipe Pin/Prézeau

(<http://www.igf.cnrs.fr/index.php/fr/h-teams-fr/h-pin-prezeau-fr>)

Encadrants : Philippe Rondard et Julie Kniazeff

Contacts : [philippe.rondard@igf.cnrs.fr](mailto:philippe.rondard@igf.cnrs.fr) et [julie.kniazeff@igf.cnrs.fr](mailto:julie.kniazeff@igf.cnrs.fr)

Projet de thèse :

Le récepteur couplé aux protéines G (RCPG) mGluR2, activé par le glutamate, est une cible thérapeutique peu exploitée pour le traitement de la schizophrénie, un trouble psychotique chronique qui touche 1% de la population mondiale. Les molécules testées sont de petites molécules peu spécifiques de mGluR2, souvent hydrophobes et avec des effets indésirables, ce qui a conduit à l'arrêt d'essais cliniques.

Les anticorps thérapeutiques dirigés contre les RCPG constituent de nouvelles molécules pour traiter des pathologies du cerveau. Nous avons récemment développé des anticorps à domaine unique de camélidés (nanobodies) dirigés contre mGluR2. Parmi eux, DN13 a un intérêt thérapeutique : il active mGluR2 i) en système hétérologue, ii) en système natif (tranches d'hippocampe) et iii) in vivo chez l'animal.

L'objectif de cette thèse est d'**optimiser le nanobody DN13 pour un usage in vivo dans des modèles animaux de** la schizophrénie. Pour cela trois étapes ont été définies :

1- **Augmentation de l'affinité du nanobody** afin de limiter les doses à administrer. Pour cela, nous construirons des DN13 multivalents ou bi-spécifiques.

2- **Ingénierie du nanobody pour une utilisation in vivo.** La courte demi-vie des nanobodies dans l'organisme sera augmentée soit en accroissant leur taille, soit en fusionnant DN13 à un nanobody anti-sérum albumine. Pour faciliter le passage de la barrière hémato-encéphalique, DN13 sera couplé à des protéines qui traversent cette barrière par transcytose.

3- **Evaluation dans des modèles murins de schizophrénie.** L'effet des nanobodies optimisés, après injection intra-péritonéale ou intra-veineuse, sera mesuré sur l'interaction sociale et la locomotion de souris traitées à l'adolescence au phencyclidine.