

Sujet de la thèse:

Développement à l'aide d'un nouvel anticorps monoclonal anti PF4/héparine (5B9) d'un biomédicament innovant pour le traitement des Thrombopénies Induites par l'Héparine

Programme de thèse sur 3 ans:

Résumé en français

Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont une complication rare et très grave des traitements par l'héparine. La thrombopénie est secondaire au développement d'anticorps d'isotype IgG spécifiques de complexes associant l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (FP4). Ces anticorps induisent une forte activation cellulaire en se fixant aux récepteurs FcγRIIIa exprimés par les plaquettes, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles. Cette activation multicellulaire est responsable aussi des thromboses présentes dans plus de 50% des patients avec TIH.

Le traitement de cette complication est difficile et nécessite un arrêt immédiat de l'héparine et l'administration d'un autre médicament anti thrombotique efficace.

Le projet de cette thèse est de développer un biomédicament innovant pour le traitement des TIH, permettant de cibler la délivrance d'un puissant anti agrégant plaquettaire à proximité des cellules activées.

Dans ce but, nous utiliserons un anticorps (Ac) monoclonal (5B9) spécifique du FP4 complexé à l'héparine, récemment développé dans le laboratoire. L'un des objectifs de la thèse est de définir en résonance plasmonique de surface l'affinité de 5B9 pour le FP4 complexé à l'héparine. L'aptitude des fragments F(ab')₂ issus de 5B9 à inhiber l'activation cellulaire induite par 5B9 ou par des anticorps humains de TIH sera étudiée par des tests d'agrégation plaquettaire, de libération de sérotonine radiomarquée et d'activation sur sang total mesurant l'expression du facteur tissulaire monocyttaire.

En collaboration avec l'équipe MC Viaud (EA 6306 Innovation Moléculaire et Thérapeutique), nous développerons un 'Antibody-Drug-Conjugate' (ADC) en couplant notre Ac 5B9 à un antiagrégant plaquettaire par l'intermédiaire d'un bras clivable par les sérine-protéases stockées dans les granules des cellules mononuclées et libérées lors de l'activation cellulaire induite par les Ac de TIH.

L'efficacité de ce nouvel ADC à inhiber l'activation cellulaire induite par les Ac de TIH sera étudiée *in vitro* avec les mêmes méthodologies que celles utilisées dans la première partie de ce travail. De plus, nous étudierons l'efficacité de notre ADC sur un modèle de souris transgénique exprimant les protéines FcγRIIIa et FP4 humaines, en collaboration avec l'équipe de Steve McKenzie (Jefferson university, Philadelphia, USA USA).

Contact

Equipe 1 , GICC (Génétique Immunothérapie Chimie et Cancer)

Université François-Rabelais de Tours (LabEx MAbImprove : ANR_10LABX_53_01)

Contact: Claire Pouplard <pouplard@med.univ-tours.fr>

Tel : 02 47 47 46 72, Fax : 02 47 47 59 04