

Avis de Soutenance

Madame Ana NOVAK

Biologie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Développement et caractérisation d'anticorps à domaine unique contre le récepteur à la sérotonine 5-HT7 pour des applications thérapeutiques et pharmacologiques

dirigés par Madame Séverine MORISSET-LOPEZ

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 03 novembre 2025** à 14h00

Lieu : CNRS, Délégation régionale, 3E avenue de la recherche scientifique, 45071 Orléans

Salle : Amphithéâtre Sadron

Composition du jury proposé

Mme Séverine MORISSET-LOPEZ	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS - Orléans	Directrice de thèse
Mme Miriam STOEGER	Faculty of Medicine University of Geneva	Rapporteuse
M. Laurent PRÉZEAU	L'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF, UMR 5203, U1191)	Rapporteur
Mme Sandra LECAT	Institut de recherche de l'Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg	Examinatrice
M. Frederic Jean ALPHONSE	UMR 7247 INRAE/CNRS	Examinateur
M. JOSEF HAMACEK	Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS - Orléans	Examinateur

Mots-clés : sérotonine, récepteur 5-HT7, VHH, RCPG, nanobody, anticorps à domaine unique

Résumé :

Dans notre laboratoire, nos recherches se concentrent sur le dernier membre découvert de la famille des récepteurs à la sérotonine, le récepteur 5-HT7. Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs), qui constitue l'une des cibles pharmacologiques les plus intensivement étudiées. Au cours de la dernière décennie, ce récepteur est devenu une cible prometteuse pour le traitement des troubles neuropsychiatriques, des troubles du sommeil et du rythme circadien, ainsi que de la douleur pathologique. En raison de certaines limites des molécules de synthèse (manque de biodisponibilité, de sélectivité), le développement de nouveaux outils pharmacologiques basés sur des fragments d'anticorps correspondant au domaine variable des anticorps à chaîne lourde (VHH), a émergé. Les VHH sont de petites protéines (~15 kDa) dotées d'une haute affinité et sélectivité. Grâce à leur forme convexe, ils sont particulièrement intéressants pour cibler des épitopes enfouis, tels que ceux présents dans les poches de liaison des récepteurs. Au cours de cette thèse, nous avons identifié le premier VHH puissant ciblant le récepteur humain 5-HT7. Par la suite, nous avons caractérisé le VHH sélectionné, nommé A11, par une approche multi-échelles allant des études moléculaires et cellulaires jusqu'à des tests in vivo de biodistribution. Nous avons également démontré son potentiel thérapeutique dans des modèles précliniques chez la souris. Par ailleurs, nous avons mené dans cette étude un phénotypage approfondi des souris knockout (KO) pour le récepteur 5-HT7. À ce jour, aucune étude n'avait réalisé une caractérisation phénotypique à large spectre couvrant des domaines comportementaux critiques, notamment les soins maternels, le comportement anxieux, la cognition, les interactions sociales et les stéréotypies motrices. Le développement de ce VHH, combiné aux connaissances acquises grâce au phénotypage des souris KO pour le 5-HT7R, vont permettre d'améliorer notre compréhension de la biologie du récepteur 5-HT7 et de son rôle dans diverses conditions physiologiques et pathologiques.