

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : 50% CDE
Titre de la thèse : C4BP, un nouvel acteur des interactions entre la coagulation et la voie du complément.		3 mots-clés : complément, thrombose, fibrinolyse.
Unité/équipe encadrante : UMR 1304, GETBO		
Directeur de thèse : Dr Catherine Lemarie		N° de tél : 02 98 01 69 56 Mail : catherine.lemarie@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La thrombose veineuse profonde est caractérisée par la formation d'un caillot de sang dans les veines profondes des membres inférieurs. Elle peut aboutir à des complications telles que l'embolie pulmonaire, responsable de 10 à 20 000 décès par an en France. Un certain nombre de facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique ont été identifiés comme la chirurgie, le cancer, la grossesse, la contraception orale, et les facteurs génétiques ; parfois aucun facteur n'est identifié, on qualifie alors la maladie veineuse thrombo-embolique comme idiopathique (ou encore non provoquée). Dans le cas des thromboses idiopathiques, le risque de récurrence est élevé, environ 10% l'année suivant le premier épisode de thrombose. La maladie veineuse thromboembolique engendre également des séquelles (syndrome post-thrombotique, hypertension pulmonaire) qui affectent considérablement la qualité de vie des patients. Les anticoagulants (héparine, anti-vitamine K, inhibiteurs de la thrombine ou du facteur Xa) sont très efficaces dans la phase aiguë de la maladie surtout pour réduire les risques d'embolie pulmonaire mais le risque de récurrences ou de séquelles pulmonaires demeure élevée. Ces traitements sont associés à des risques d'hémorragie non négligeables. La découverte de biomarqueurs ou de nouvelles cibles thérapeutiques permettraient de ne pas traiter indéfiniment tous les patients sans connaître leur risque de récurrence et d'exposer les patients ayant un faible risque aux traitements au long court.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Les interactions moléculaires entre les systèmes de la coagulation et du complément sont connues depuis longtemps. Cependant, le rôle précis du complément dans la régulation de la thrombose veineuse reste encore inconnu. Grâce à des études de séquençages des exons dans une famille Bretonne, nous découvrons un variant dans l'une des protéines régulant l'activation de la voie du complément, C4BP, qui pourraient expliquer pourquoi ces patients présentent un phénotype fort de maladie veineuse thromboembolique en l'absence de thrombophilies connues. L'hypothèse de ce projet est que la perte de fonction de C4BP participe aux mécanismes physiopathologiques de la maladie veineuse thrombo-embolique. Ce projet permettra de déterminer en particulier le rôle du variant mis en évidence dans notre famille Bretonne (F300) grâce à la mise en place de nouveaux modèles expérimentaux et à la validation clinique des résultats dans les cohortes de patients établies à Brest par l'UMR1304 et plus globalement de mettre en évidence le rôle du complément dans la thrombose veineuse.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> L'objectif principal est d'étudier comment la perte de fonction de C4BP favorise la survenue d'évènements thrombotiques veineux. La thèse se déroulera en deux grandes étapes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Déterminer la fonction du variant de C4BP découvert dans la famille F300. Des techniques de biologie moléculaires et cellulaires seront utilisées pour exprimer le variant dans des cellules. Des tests de coagulation et de fibrinolyse seront ensuite réalisés. 2. Déterminer le rôle de C4BP dans la maladie veineuse thrombo-embolique. Pour cela des modèles précliniques seront utilisés pour tester la fonction de C4BP in vivo. 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Si possible, le candidat devra avoir des connaissances dans les modèles animaux d'étude des pathologies vasculaires et des connaissances sur la voie du complément.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Maria Y. Najem, Ryan N. Rys, Sandrine Laurance, François-René Bertin, Virginie Gourdou-Latyszenok, Lénaïck Gourhant, Lauriane Le Gall, Rozenn Le Corre, Francis Couturaud, Mark D. Blostein and Catherine A. Lemarié. Extracellular RNA induce neutrophil recruitment via endothelial TLR3 during venous thrombosis after vascular injury. En revision JAHA. o Bertin FR, Rys RN, Mathieu C, Laurance S, Lemarié CA, Blostein MD. Natural killer cells induce neutrophil extracellular trap formation in venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2019 Feb;17(2):403-414. o Laurance S, Bertin FR, Ebrahimian T, Kassim Y, Rys RN, Lehoux S, Lemarié CA, Blostein MD. Gas6 Promotes Inflammatory (CCR2hiCX3CR1lo) Monocyte Recruitment in Venous Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Jul;37(7):1315-1322. 		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Ce projet innovant bénéficiera de collaborations avec les unités Inserm de Génétique (1078) et d'Immunologie (1227) de Brest. Au niveau national, des collaborations déjà établies avec les unités Inserm 1062 de Marseille (Pr Pierre-Emmanuel Morange) et 1219 de Bordeaux (Pr David-Alexandre Trégouët) seront renforcées. L'équipe d'accueil fait également partie d'un réseau national (F-CRIN INNOVTE, coordonné par le Pr Francis Couturaud) et d'un réseau international (INVENT, coordonné par le Pr Marc Rodgers) travaillant sur la maladie veineuse-thromboembolique.</p>		