

10-12
MAI
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large



Potentiel thérapeutique d'un anticorps à domaine unique augmentant l'activité de la protéine S dans la drépanocytose

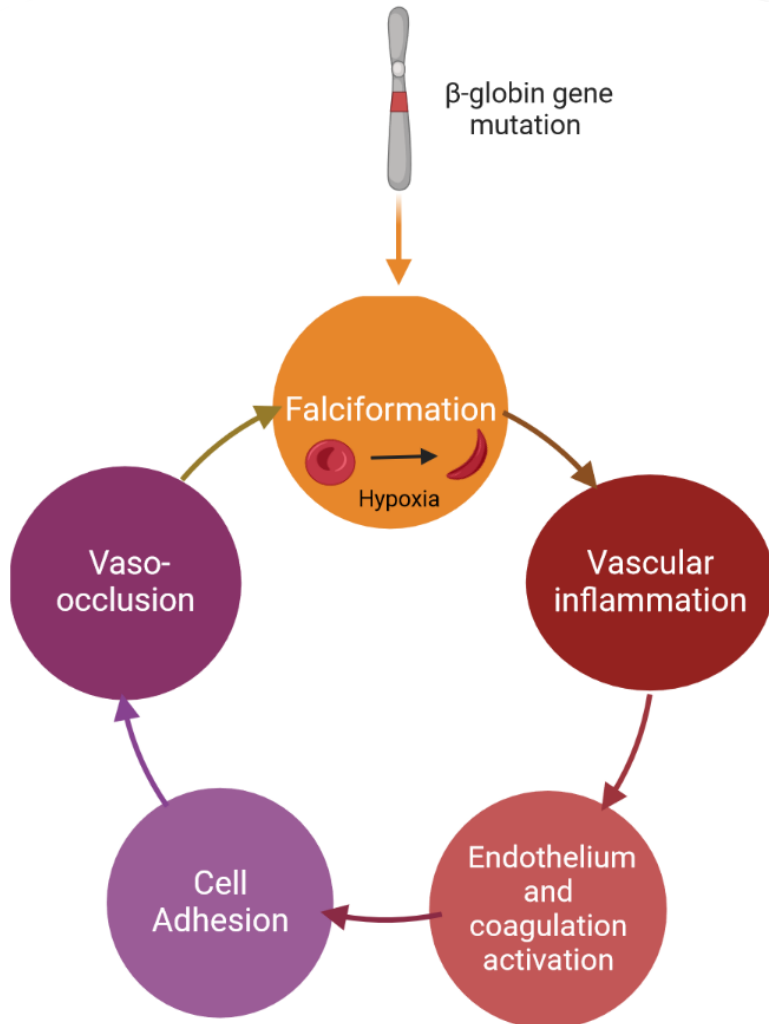
Claire Auditeau

Claire Auditeau

Research funded by the Agence Nationale de la Recherche (ANR)

Research funded by CSL Behring

Drépanocytose et protéine S



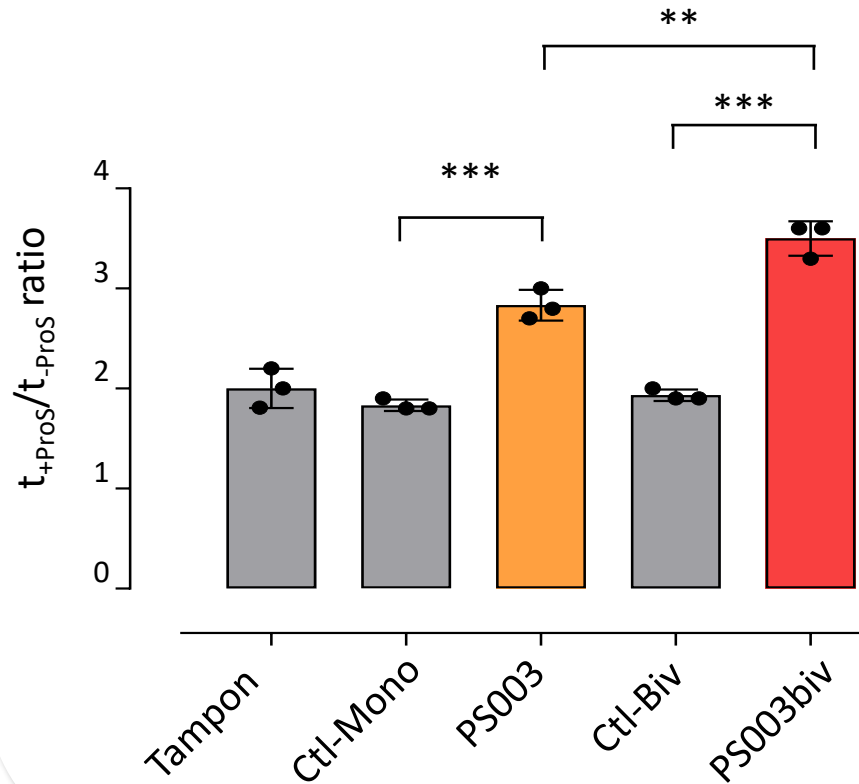
	Control (n = 25)	SCD (n = 25)	P value
Baseline TAT (ng mL ⁻¹)	2.3 ± 1.1	10.2 ± 9.5	0.0004
phosphatidylserine+ RBCs (%)	0.26 ± 0.25	4.8 ± 4.0	<0.0001
Protein C (% activity)	126 ± 32	81 ± 21	0.0036
Protein S (% activity)	88 ± 18	53 ± 20	0.0005
Protein S (% free antigen)	81 ± 17	58 ± 18	0.0003
Factor V (% activity)	89 ± 21	97 ± 29	0.3027
Factor VIII (% activity)	112 ± 25	179 ± 45	0.0003
TFPI (% antigen)	86 ± 33	83 ± 24	0.6659

- **Déficit modéré en protéine S** chez les patients drépanocytaires
- **Cause** : Consommation? Implication dans la physiopathologie?
- **Conséquence** : participe à l'activation chronique de la coagulation

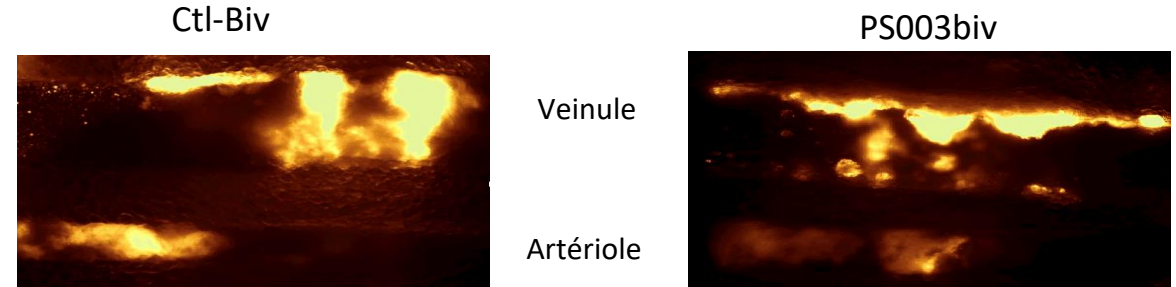
Mortal *et al*, Lancet 2013
 Sunnd *et al*, Annu Rev Pathol 2019
 Whelihan *et al*, JTH 2019
 Figure created with Biorender

PS003biv : un anticorps à domaine unique agoniste de la protéine S

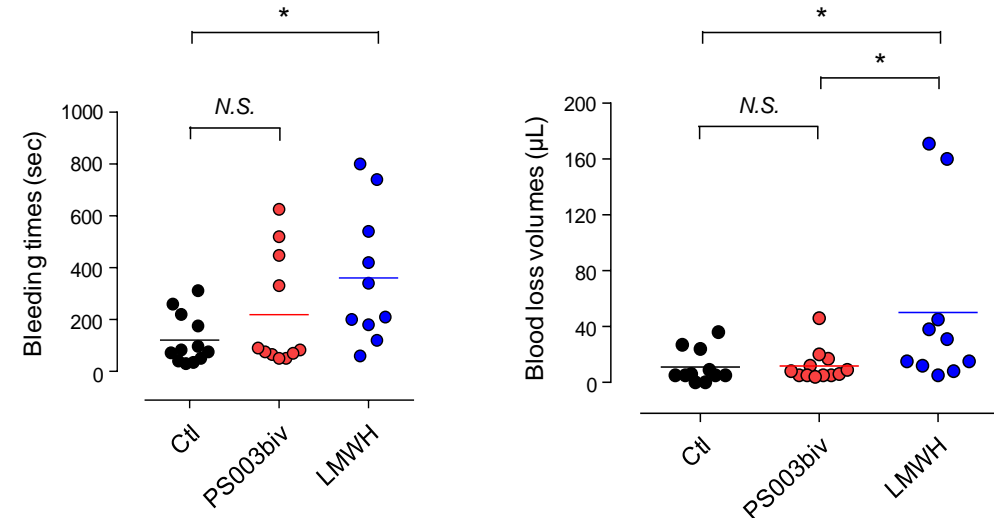
Activité cofacteur de la protéine C activée de la protéine S



Montre un effet anti-thrombotique *in vivo*



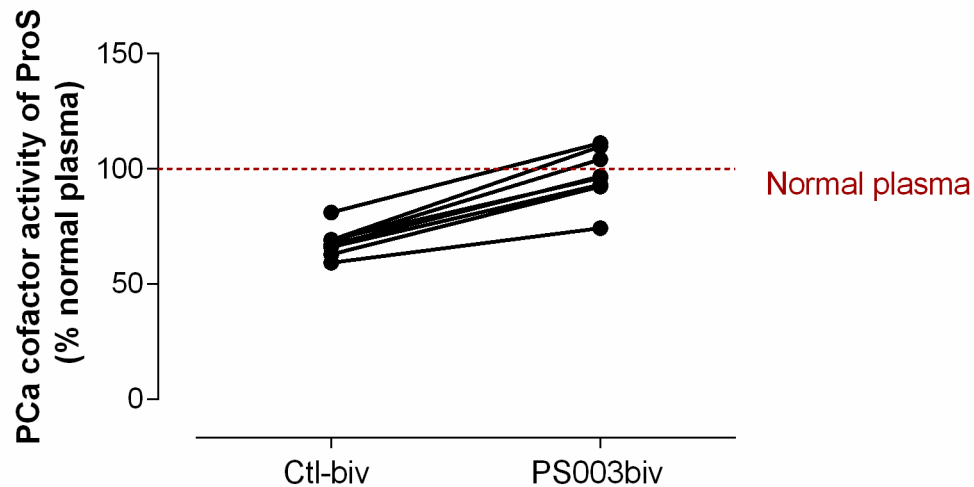
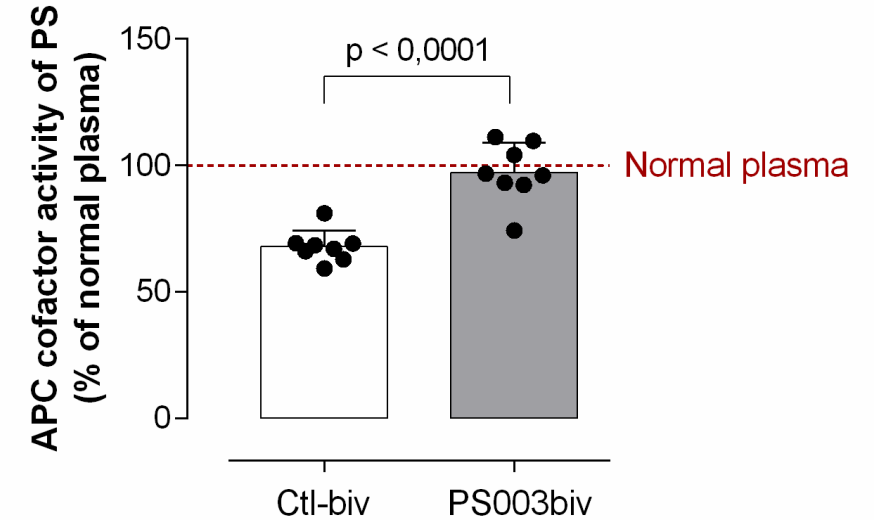
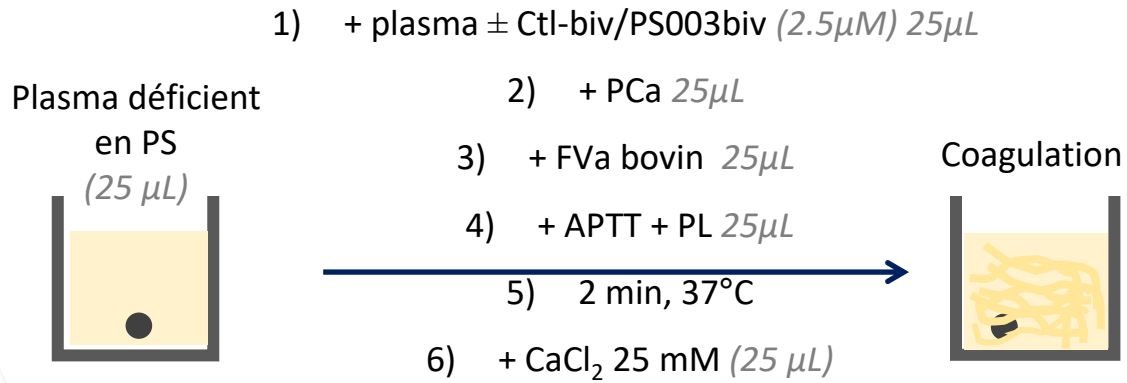
Sans perturber l'hémostase physiologique



Quel est le potentiel thérapeutique de PS003biv dans la drépanocytose?

PS003biv augmente l'activité cofacteur de la protéine S *in vitro* chez des patients drépanocytaires

Staclot Protein S (Stago®)



En moyenne PS003biv permet d'augmenter l'activité de la **PS de 29.8 +/- 5.1%**

Modèle *in vivo* de crises vaso-occlusives

Approche expérimentale

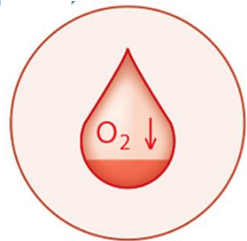


Souris Townes (HbSS)

Mutations knock-in: α -globine humaine et β -globine S humaine
Caractéristiques **phénotypiques, hématologiques et immuno-histologiques** de la drépanocytose

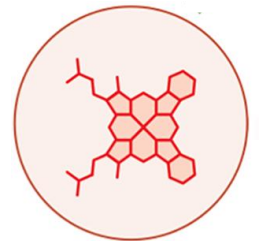
Hypoxie – Réoxygénation

Modèle **modéré**
Lésion **ischémie-reperfusion**
Stress **oxydant**



Injection d'hème

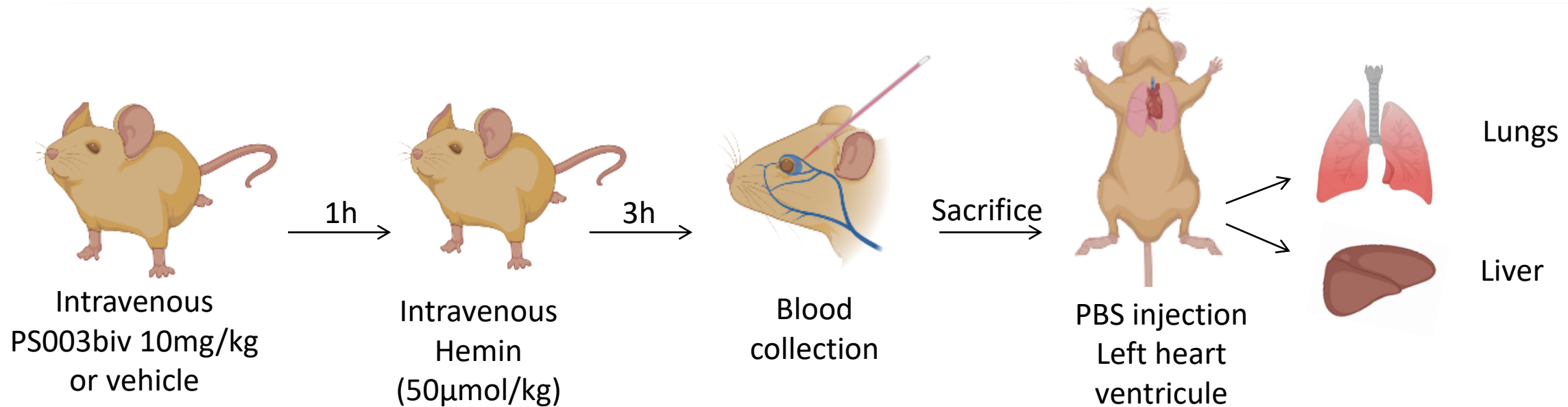
Modèle **sévère** : **syndrome thoracique aigu**
Mime une hémolyse massive
Stress oxydant
Activation de la coagulation



Modèle injection d'hème

Approche expérimentale

Deux groupes : **HbSS contrôle** (n=4) et **HbSS PS003biv** (n=4)



Modèle injection d'hème

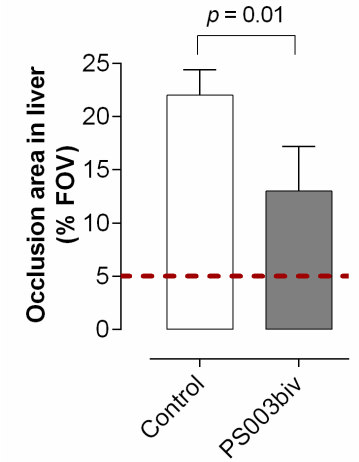
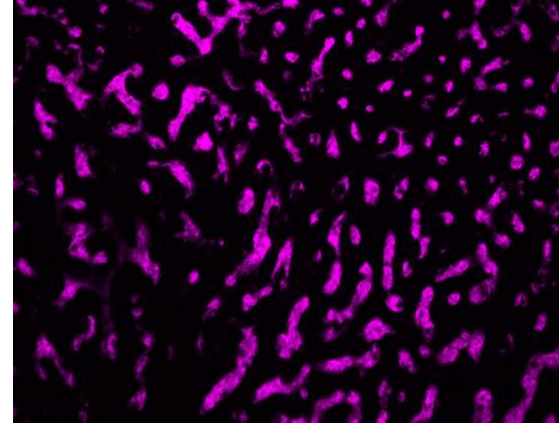
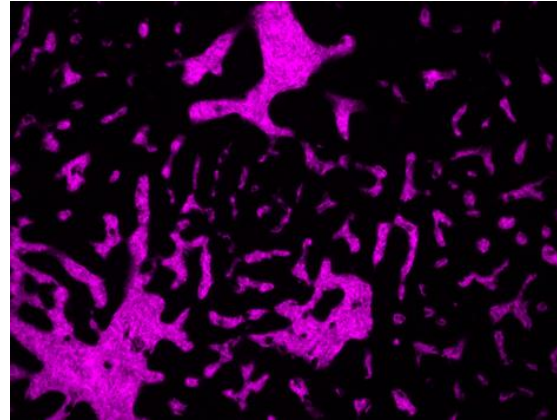
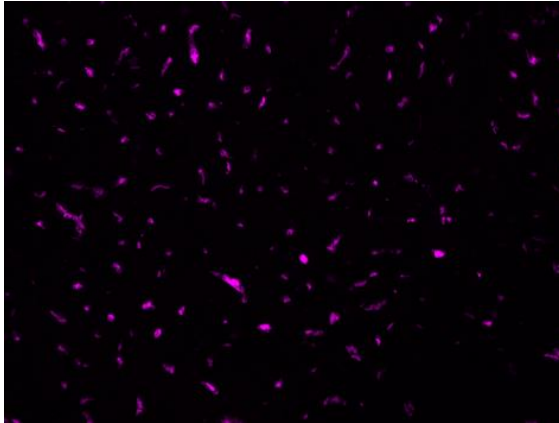
PS003biv diminue la vaso-occlusion dans le foie et les poumons

HbSS – vehicle

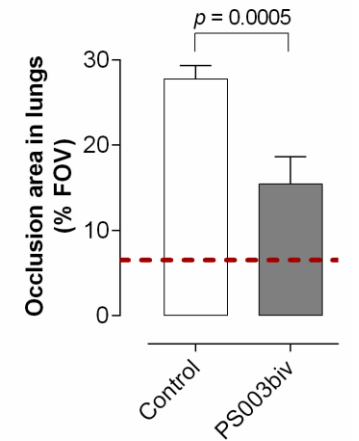
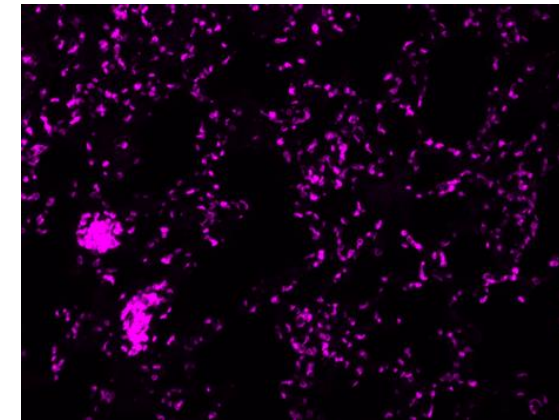
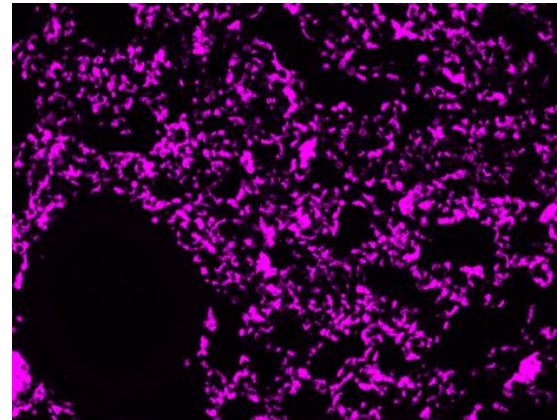
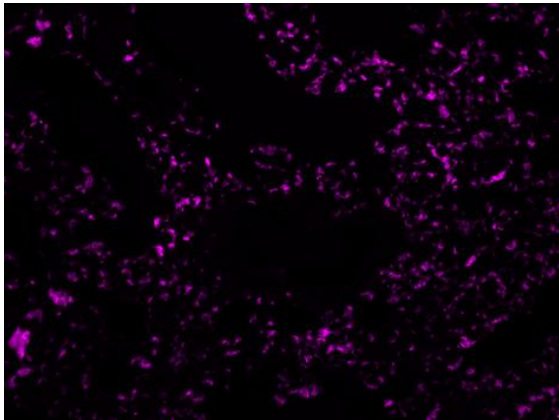
HbSS **Heme** - Vehicle

HbSS **Heme** – PS003biv

Liver



Lungs



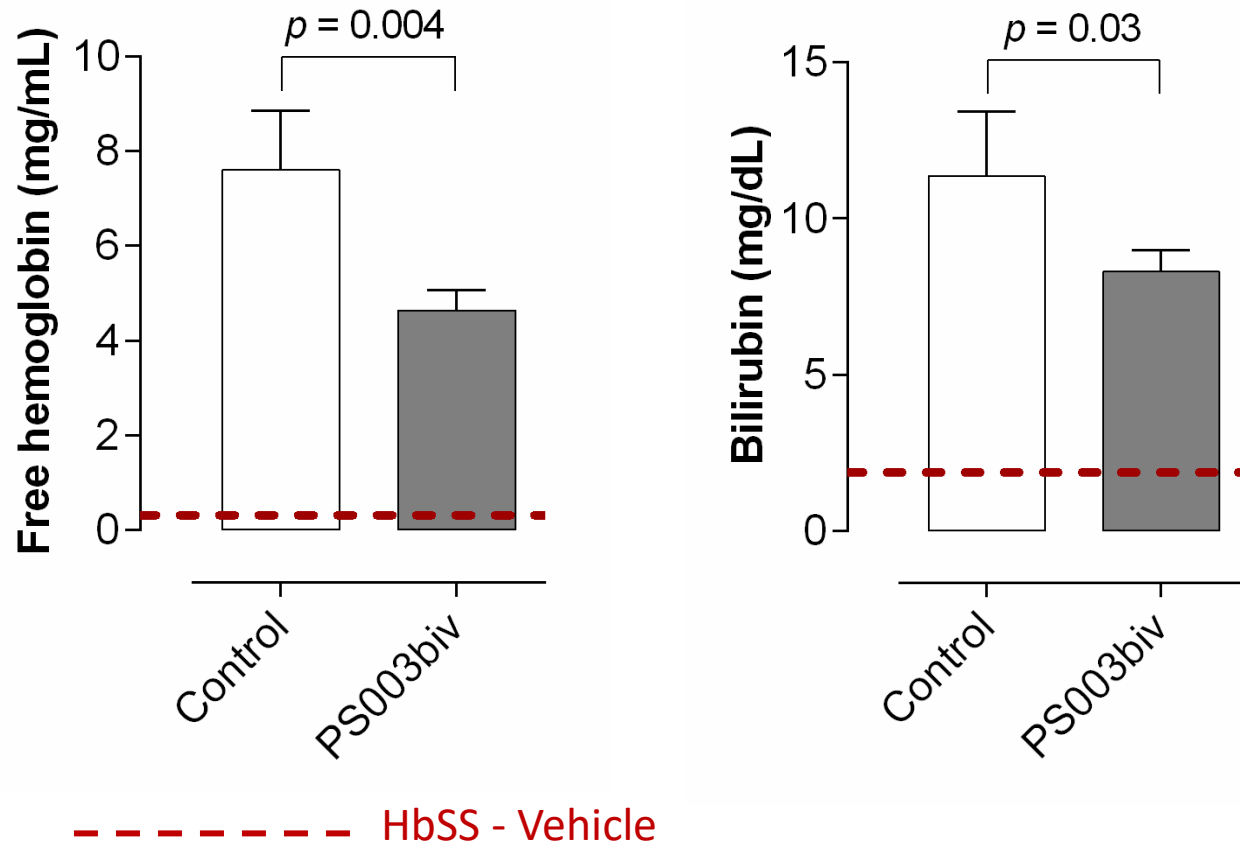
Light sheet microscopy : marquage TER 119

----- HbSS - Vehicle

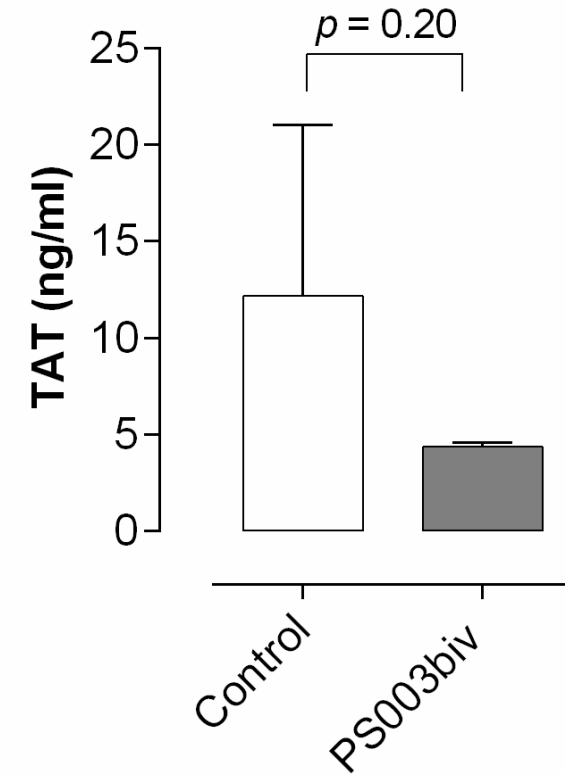
Injection d'hème

PS003biv diminue l'hémolyse et l'activation de la coagulation

Marqueurs d'hémolyse



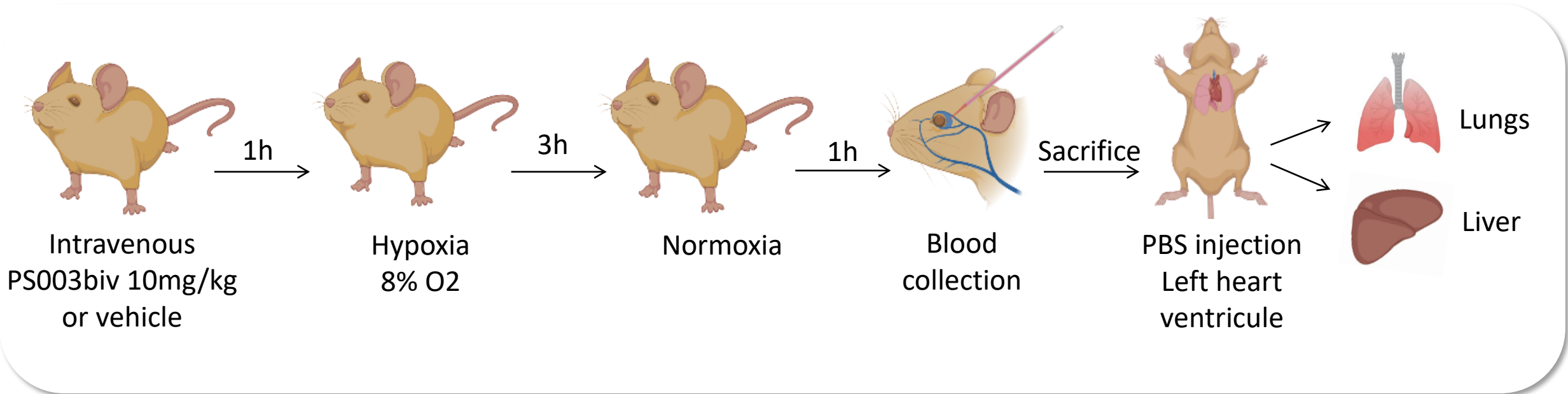
Activation de la coagulation



Modèle hypoxie/réoxygénation

Approche expérimentale

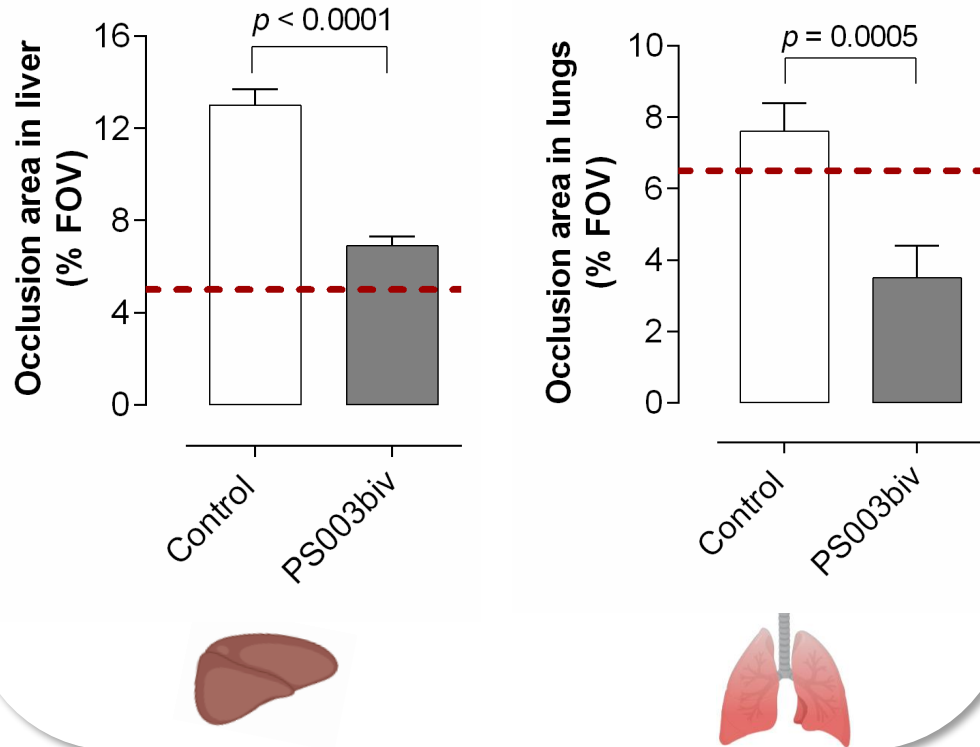
Deux groupes : **HbSS contrôle** (n=4) et **HbSS PS003biv** (n=4)



Modèle hypoxie/réoxygénation

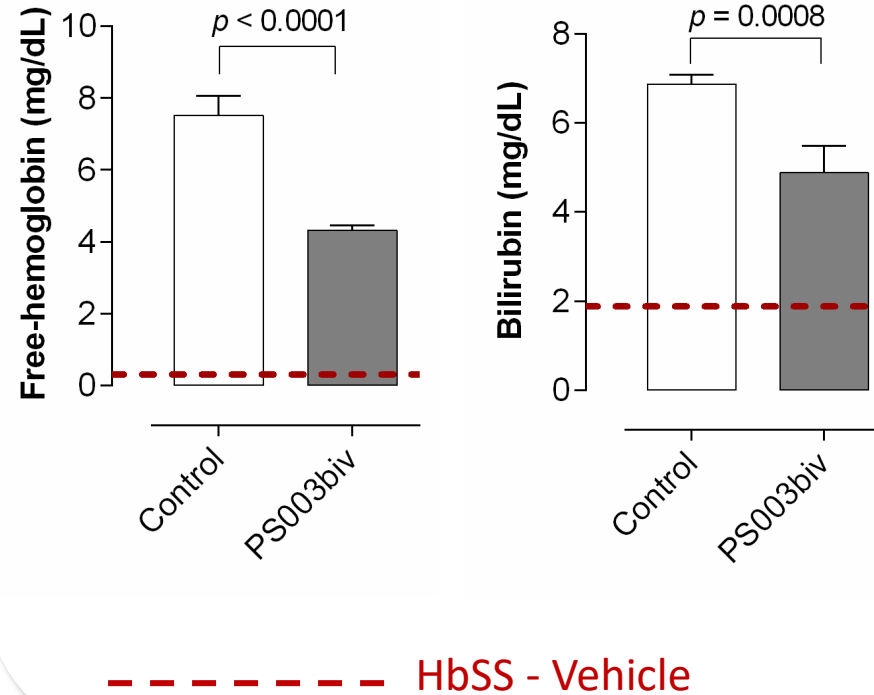
Résultats

Vaso-occlusion



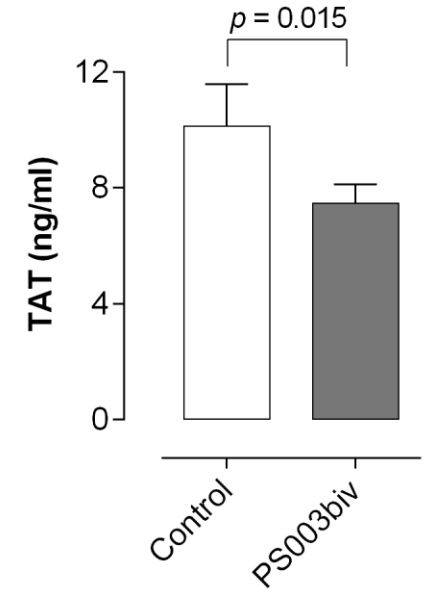
↘ vaso-occlusion dans le foie et les poumons

Marqueurs d'hémolyse



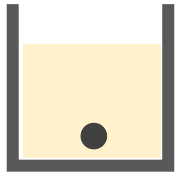
↘ des marqueurs d'hémolyse

Coagulation



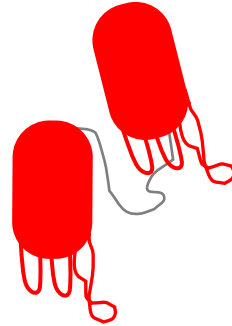
↘ activation de la coagulation

Conclusion



Plasma de patients drépanocytaires
 ➔ **activité cofacteur** de la protéine S

PS003biv

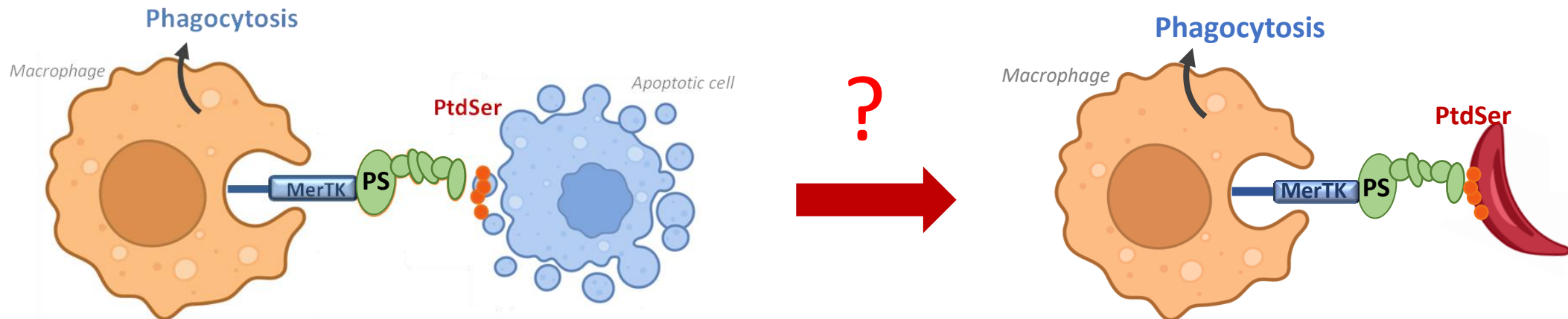


Souris drépanocytaires

- Diminution de l'activation de la **coagulation**, de **l'hémolyse**, et de la **vaso-occlusion**
- Dans **2 modèles** de CVO

Mécanisme d'action?

Effet de PS003biv sur les **propriétés cellulaires** de la **protéine S**?



Remerciements

Unité 1176

Delphine Borgel

François Saller

Elsa Bianchini

Mariem Khamari

Sophie Moog

Cécile Denis

Peter Lenting

Olivier Christophe



Institut Imagine : Thiago Maciel

U1134 : Camille Roussel, Aurélie Fricot,
Raphaël Gauthier

