

EA4245 Transplantation, Immunologie, Inflammation (T2I)



Projet de Création UMR Inserm - 1^{er} Janv 2024
(Vague C – Evaluation 2022-2023)

Ischemia

Membrane Signalling and Inflammation in reperfusion injuries

Porteur : Pr S. Roger (PU Physiologie, Membre honoraire de l'IUF) – sebastien.roger@univ-tours.fr

Co-porteur: Pr. D. Angoulvant (PU-PH Cardiologie) – denis.angoulvant@univ-tours.fr

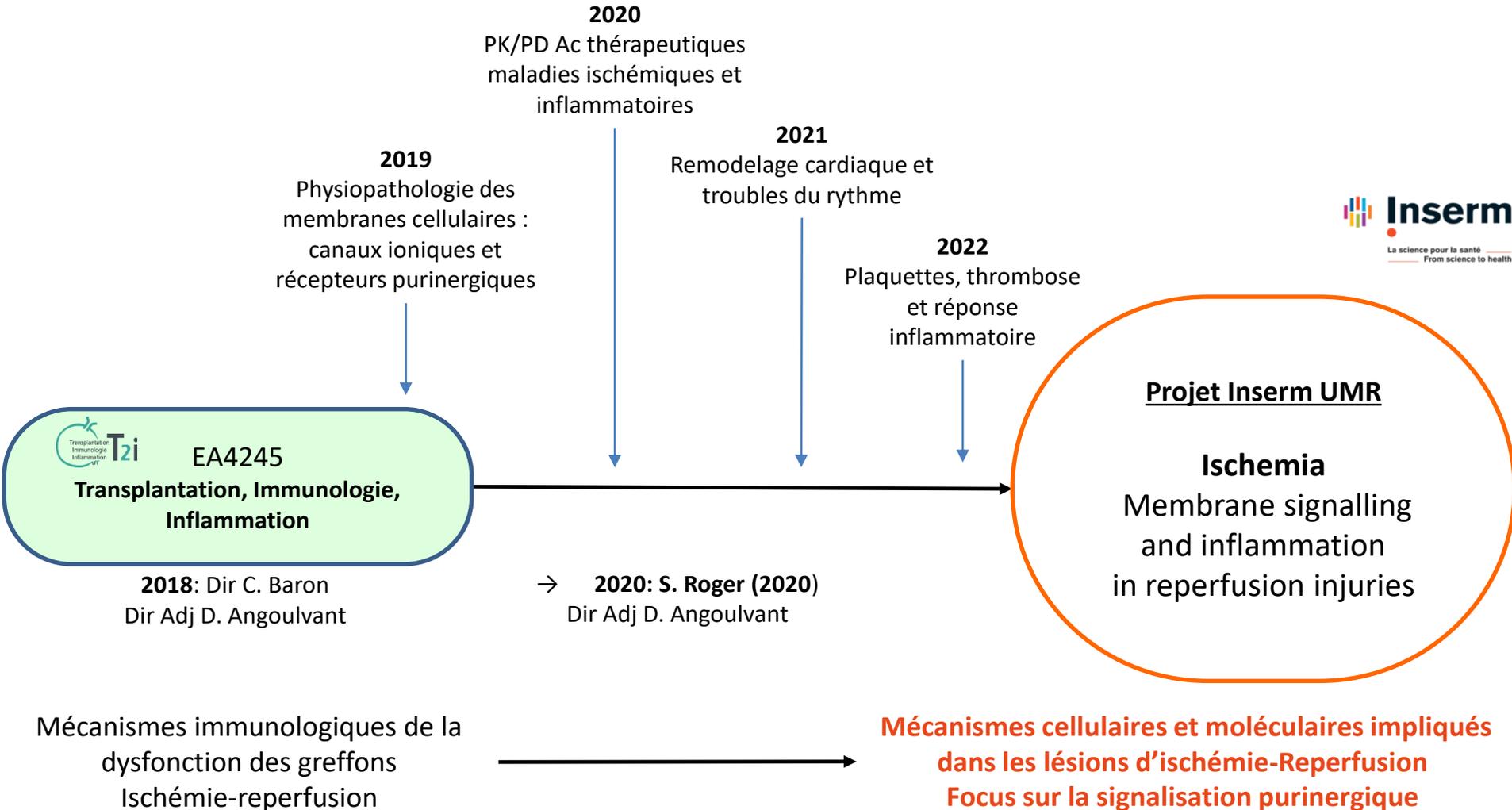
1 – Historique et évolution des thématiques



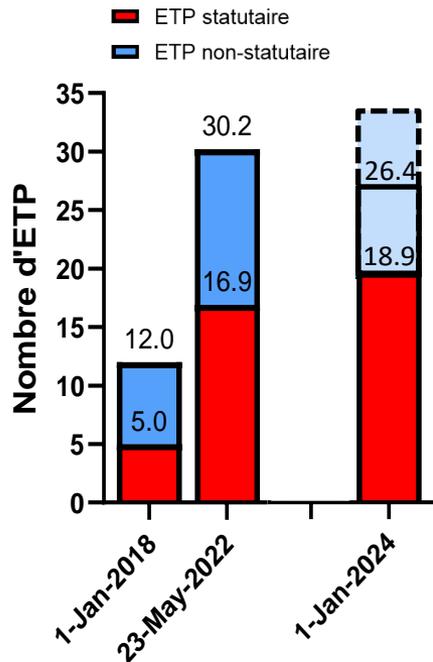
LabEx MAbImprove : Improved Antibodies, development and use
2011-2020 → 2020-2024



FHU SUPPORT : SURvival oPtimization in ORgan Transplantation
2014-2022 → 2022-2026



2 – Moyens humains et financiers



Forte attractivité du projet

→ Rééquilibrer le ratio chercheurs cliniciens/non cliniciens

→ Renforcement équipe technique

**29 EC : 19 MCU/PU-PH et 10 MCU/PU
+ 1 Chercheur 100% (PhD-HDR, CHU Tours)**

→ 21 HDR

7 personnels techniques

1 personnel administratif

2 chercheurs post-doctorants

12 doctorants

1 PU-PH Emerite, 2 chercheurs internationaux invités

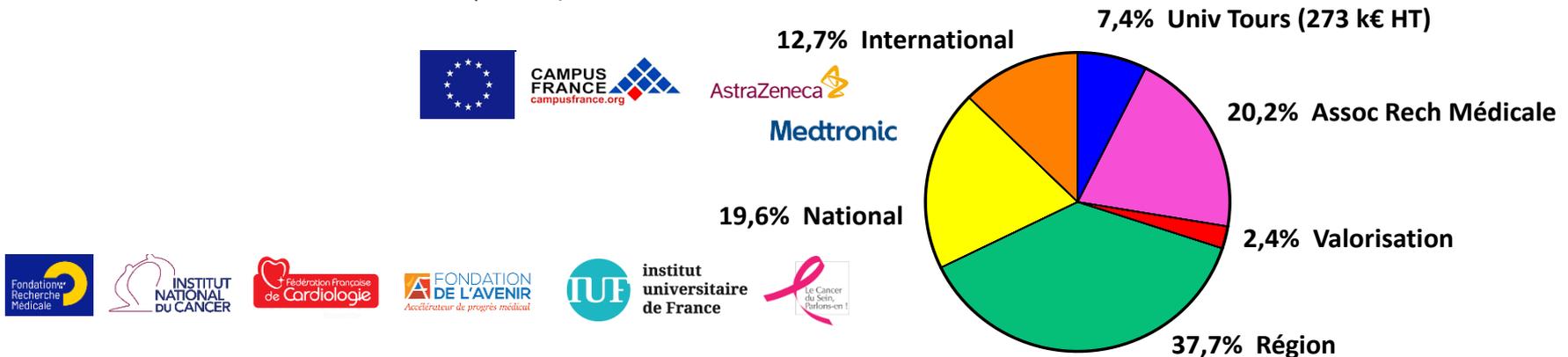


Objectif : Accueil chercheur(se)s EPST

Souhait de mobilité entrante CR CNRS

Budget total (Période 2016 – 2021) : 3 730 k€ HT

(hors salaires statutaires, PHRC et financements hospitaliers)



→ Forte capacité à obtenir des financements de recherche extérieurs (3 430 k€ HT)

Objectif : ↑ la proportion de financements nationaux et internationaux



3 – Production scientifique (période 2016-2021)

Publications scientifiques

478 articles:

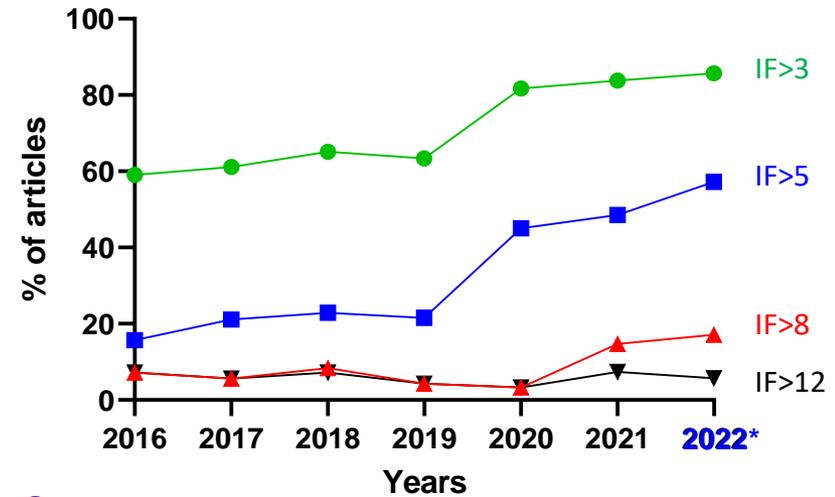
254 articles scientifiques originaux (54%)

79 revues et lettres à l'éditeur (16,5%)

141 articles cliniques (29,5%)

Objectif :

↑ la proportion d'articles scientifiques, ↑ la proportion IF> 5 et >8



Déclaration d'invention

" Nouveaux anticorps monoclonaux thérapeutiques humains et utilisations "

FR 19/11722 fait le 18/10/2019 - PCT/EP2020/079208 fait le 16/10/2020

Cohortes

CARIM (CARdioprotection in Myocardial Infarction) –NCT02967965

HIBISCUS-STEMI (CoHorort of Patients to Identify biological and imaging markersof cradiovascular outcomes in ST elemation Myocardial infarction) – NCT03070496

Biocollections

BioSUPPORT (FHU Suport) – NCT03997253

DNA collection - DC2013-1780

Serum collection CePiBAc (CRB-T)

13 thèses et 4 HDR soutenues

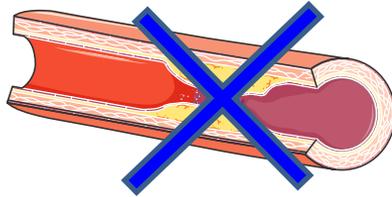
Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les lésions des tissus ischémiques

Recherche translationnelle *Bed to Bench, and Back*

différents contextes physiopathologiques

Recherche *Transversale*

Ischémie



durée ± longue
vs. intermittente

Privation
nutritive

Hypoxie

Lésions aiguës de l'organe → Nécrose

Reperfusion

Permanente vs. partielle

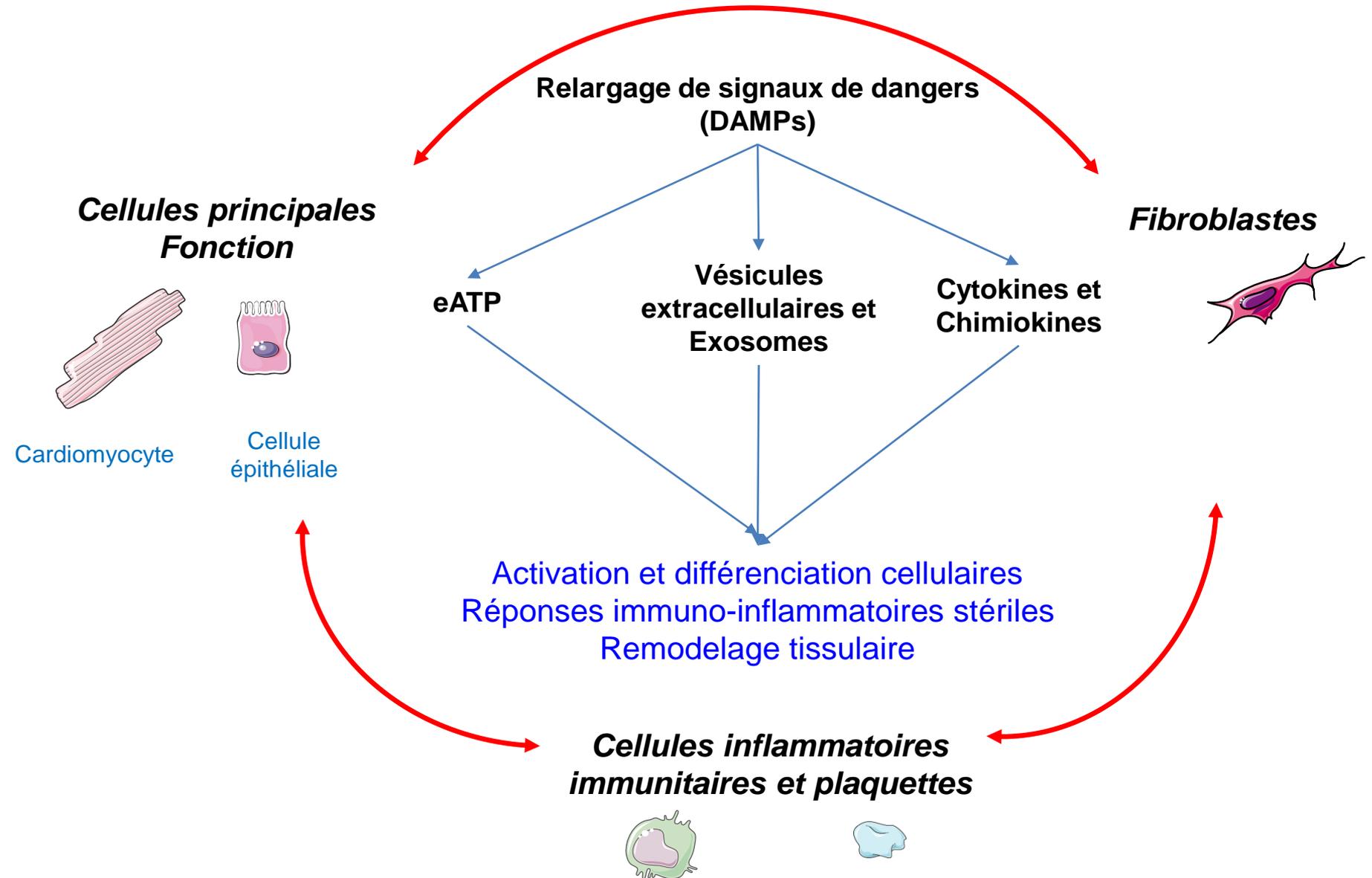
Lésions de reperfusion

Variabilité inter-
individuelle

Perte de fonction de l'organe

Implication
de canaux ioniques et récepteurs
membranaires

Implication de canaux ioniques et récepteurs membranaires



Bilan Scientifique : EA4245 T2I (2016-2021)

3 axes:

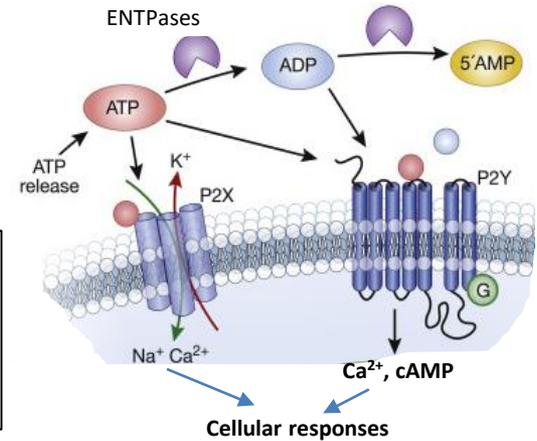
1 - Signalisation purinergique dans les lésions d'ischémie-reperfusion

2 - Signalisation ionique, remodelage tissulaire et perte de fonction

3 – Réponse aux anticorps thérapeutiques dans des pathologies ischémiques et inflammatoires

1 - Signalisation purinergique dans les lésions d'ischémie-reperfusion

Zones **ischémiques / nécrotiques**: \uparrow **ATP extracellulaire**
 → activation des **récepteurs purinergiques membranaires**

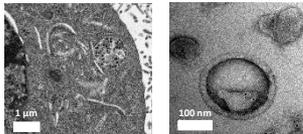


Modèles I/R :
 simulées *in vitro*,
 allogreffe cardiaque, ligature
 coronaire *in vivo*

Récepteurs P2X4 et P2X7

\uparrow **réponse inflammatoire**

- \uparrow **Expression/ activité en ischémie**
- \uparrow **différenciation mésenchymateuse**
- \uparrow **Autophagie**
- \uparrow **Production et libération d'exosomes**



Récepteur P2Y11

→ **activité immunosuppressive**

Réprimé en ischémie

- **Persistance inflammation**
- **Dommages tissulaires**

Inhibition de P2X4 et P2X7

Stimulation de P2Y11

Atténue la réponse immuno-inflammatoire stérile et la transition mésenchymateuse induites par l'I/R

(Roger et al., Biochim Biophys Acta. 2015)
 (Jiang et al., Cell Mol Life Sci. 2017)
 (Di Virgilio et al., Methods Enzymol 2019)
 (Jiang & Roger., Neural Regen Res 2020)
 (Mousawi et al., Stem cells 2020)
 (Brisson et al., Cancers 2020)
 (Jiang et al., Purinergic Signal 2021)
 (Chadet et al., Oncogene, 2022)
 (Duret et al., données préliminaires)

(Chadet et al., J Immunol 2015)
 (Lefort et al., J Mol Cell Cardiol 2018)
 (Bourguignon et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2019)
 (Benoist et al., Sci Rep 2019)
 (Danila et al., Eur J Pharmacol 2020) 8
 (Piollet et al., Int J Mol Sci 2021)

2 - Signalisation ionique, remodelage tissulaire et perte de fonction

Sodium et canaux sodiques Na_v1.5

Cardiomyocytes → Excitabilité cardiaque

↑ **Activité en hypoxie**

Arrhythmies post-infarctus et cardiomyopathies ischémiques

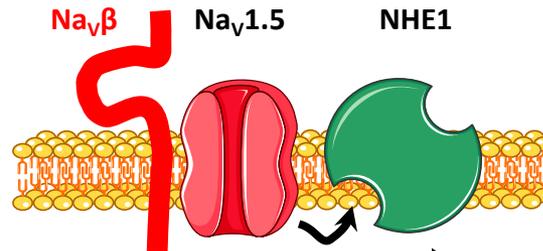
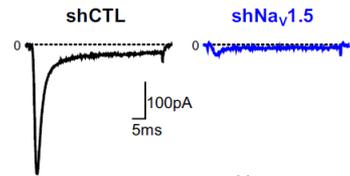
Expression dans les fibroblastes → fibrose liée à l'âge

(Fearon and Brown, BBRC 2004)

(Plant et al., Cell Rep 2020)

(Kang et al., JCI insight 2020)

(Derangeon et al., Cardiovasc Res 2017)



Co-transporteur Na⁺-Glucose de type 2

Inhibiteurs iSGLT2

Protègent de l'insuffisance rénale

↓ risque d'insuffisance cardiaque

(Zinman et al., NEJM 2015)

(Wanner et al., NEJM 2016)

(Neal et al., NEJM 2017)

(Wiviott et al., NEJM 2019)

(Perkovic et al., NEJM 2019)

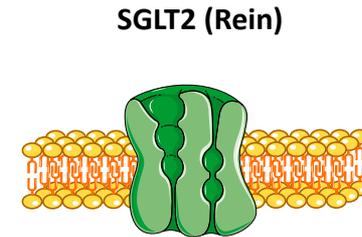
(McMurray et al., NEJM 2019)

(Packer et al., NEJM 2020)

(Valensi et al., Diabetes Res Clin Pract. 2021)

(Sarafidis et al., J Hypertens. 2021)

(Njomnang Soh et al., Diabetes Metab. 2016)



(Uthman et al., Cardiovasc Res 2019)

(Philippaert et al., Circulation 2021)

Cellules cancéreuses:

↑ **activité Na_v1.5**

↑ **activité NHE1**

Soutient métabolisme glycolytique en **hypoxie**

Stimule transition mésenchymateuse

Dégradation de la matrice extracellulaire

Intérêt de le ciblage pharmacologique

(Brisson et al., Oncogene 2011)

(Brisson et al., J Cell Sci 2013)

(Driffort et al., Mol Cancer 2014)

(Bon et al., Nat Comm 2016)

(Dumas et al., Semin Cancer Biol. 2017)

(Dutta et al., Bioorg & Med Chem. 2018)

(Gradek et al., Sci Rep 2019)

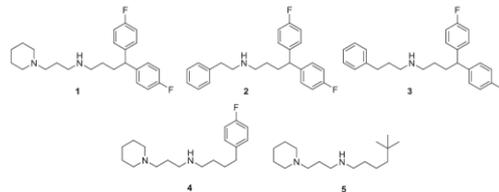
(Poisson et al., Sci Rep 2020)

(Lopez-Charcas et al., iScience 2020)

(Doray et al., Cells 2021)

(Lopez-Charcas et al., Cancers 2022)

(Al Hajj et al., Cell Immunol 2022)



Effets Off-target
des iSGLT2

Modèle *in vitro* de syndrome Cardio-Rénal avec I/R

Dapagliflozine (iSGLT2)

→ augmente la survie des cardiomyocytes à l'I/R

→ augmente la survie des cellules rénales à l'I/R

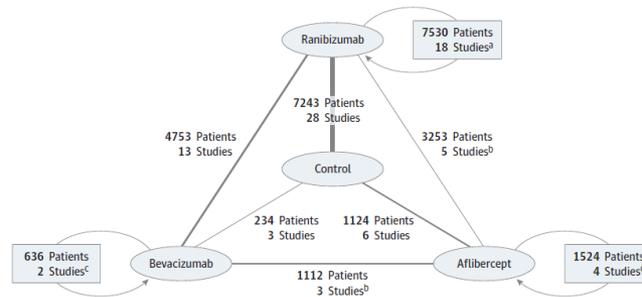
(Guilbert et al., preliminary data)

3 – Réponse aux Anticorps thérapeutiques prescrits dans le cadre du traitement des pathologies ischémiques et inflammatoires

Méta-Analyses effets des Ac thérapeutiques dans les pathologies ischémiques et inflammatoires

Ex : Effets indésirables des Ac anti-VEGF intra-vitréens dans les maladies ischémiques vasculaires ophtalmologiques

Network of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) Studies



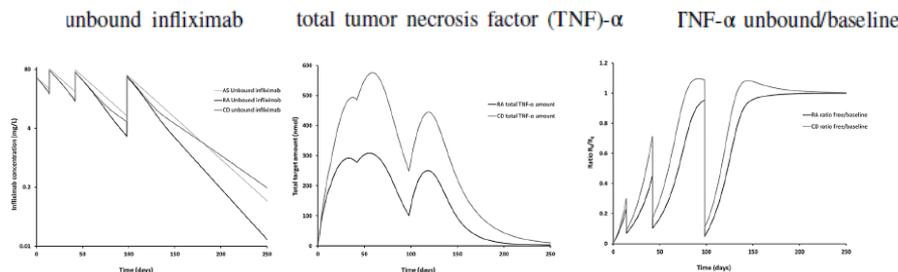
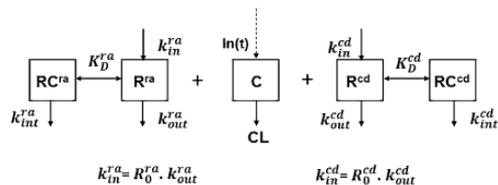
(Grenet et al, Diabetes Metab 2019)
 (Grenet et al, Plos One 2019)
 (Lioeger et al., J. Pediatr 2019)
 (Ngo Ntjam et al., JAMA Ophtalmol 2021)

Analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anticorps thérapeutiques

→ estimation masse antigénique (efficacité du traitement par Ac Mo) dans différentes maladies immuno-inflammatoires et ischémiques

Ex : Estimation de la masse antigénique en TNF α par le dosage d'infliximab

→ **Modèle TMDD** (target-mediated drug disposition)



(Ternant et al., Clin Pharmacokinet. 2019)
 (Bensalem et al., Clin Pharmacokinet. 2021)
 (Petitcollin et al., Eur J Clin Pharmacol 2021)
 (Ternant et al., Clin Pharmacokinet. 2021)
 (Ternant et al., Pharmaceutics 2021)
 (Le Tilly et al., Clin Pharmacol Ther 2021)
 (Le Tilly et al., Brit J Clin Pharmacol 2021)
 (Le Tilly et al., JAMA. 2021)

Projet de recherche translationnelle
3 axes interconnectés

**Focalisés sur l'implication de la signalisation purinergique dans les lésions
d'ischémie-reperfusion
Infarctus du myocarde et transplantation d'organes**

**Axe 1 : Rôles de l'inflammation et de la signalisation purinergique dans le développement
des lésions ischémiques**

**Axe 2 : Rôle de la signalisation purinergique dans les lésions de reperfusion, le remodelage
tissulaire et la perte de fonction d'organe**

**Axe 3 : Implication de la signalisation purinergique dans la réponse inter-individuelle aux
anticorps thérapeutiques utilisés dans le traitement des maladies ischémiques et
inflammatoires**

Objectifs de la recherche:

Déterminer si les récepteurs membranaires de la signalisation purinergique (principalement les récepteurs P2Y et P2X) peuvent servir de :

- 1) **Biomarqueurs de la dysfonction d'organe** dans les lésions ischémiques et inflammatoires (signature purinergique et évolution temporelle)
- 2) Facteurs responsables de la **variabilité inter-individuelle** de la réponse à l'ischémie-reperfusion
- 3) **Cibles pour de petites molécules ou des anticorps thérapeutiques** afin de réduire les lésions de reperfusion et prévenir la dysfonction d'organe

Utilisation de méthodologies transversales pour répondre à ces questions mécanistiques:

- **Cohortes de patients** : prospective CARIM NCT02967965, interventionnelle HIBISCUS-STEMI NCT03070496, retrospectives/prospectives disponibles au CePiBAc)
- **Biocollections** : BioSUPPORT (FHU SUPPORT NCT03997253), DNA collection (DC2013-1780)
Utilisation de données clinico-biologiques associées
- **Développement de modèles pre-cliniques d'ischémie-reperfusion** : allogreffe, ligature coronaire, ligature artère rénale, modèles de fibrillation auriculaire
- **Modèles *in vivo* transgeniques** (souris P2rx7^{-/-}, P2rx4^{-/-}, Nlrp3^{-/-}, ApoE^{-/-}, PF4^{-/-})
- **Modèles *in vitro* en hypoxie / ischémie simulée**, co-cultures cellulaires, en 2 ou 3-dimensions (sphéroïdes, cysts, organoïdes)
- **Analyses transcriptomiques** (RNASeq, RT-qPCR) **et protéomiques** (Spectro Masse, IHC, WB, ELISA)
- **Modélisation mathématique des systèmes biologiques** (*in vitro* and *in vivo*)
- **Méthodes d'imagerie** pour les cellules, tissus, organes et organismes vivants (*in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*)

Objectif : Stratégie translationnelle : réponse aux questions mécanistiques, évaluation *in vitro*, *in vivo* dans des tests pré-cliniques → essais cliniques

1 - Rôles de l'inflammation et de la signalisation purinergique dans le développement des lésions ischémiques

Implication de la signalisation purinergique dans l'inflammation vasculaire, le développement de l'athérosclérose

Effet bénéfique de la vaccination anti-grippale pour la prévention des lésions cardio-vasculaires et de la neuroinflammation

→ Implication des récepteurs purinergiques dans ces effets bénéfiques

Notamment des récepteurs P2Y11, P2Y12, P2X4 et P2X7

Cohortes de patients âgés (services de gériatrie et de cardiologie, CHU Tours) - Données cliniques - Echantillons biologiques

Modèles murins d'athérosclérose (ApoE^{-/-}, LDLR^{-/-}, régimes High-fat)

Analyses transcriptomiques, protéomiques et métabolomiques

2- Rôle de la signalisation purinergique dans les lésions de reperfusion, le remodelage tissulaire et la perte de fonction d'organe

Caractérisation des « Signatures purinergiques » associées à l'évolution des lésions de reperfusion

1) Récepteurs (P2Y, P2X, R. Adéno) et voies de signalisation impliquées

2) Rôle dans la communication intercellulaire en I/R : exosomes, cytokines, chimiokines

3) Conséquences sur la modulation de la réponse immuno-inflammatoire et le remodelage tissulaire

- Rôle des plaquettes dans la modulation de la signalisation purinergique impliquée dans le remodelage cardiaque et la fibrose cardiaque consécutifs à l'ischémie-reperfusion
- Rôle de la signalisation purinergique dans la réponse immunitaire stérile et le remodelage cardiaque dans l'infarctus du myocarde aigu et la transplantation cardiaque
- Impact de l'ischémie et de l'inflammation sur l'arythmogénicité des veines pulmonaires, la fibrillation auriculaire et la dysfonction cardiaque
- Implication de la signalisation purinergique dans le syndrome cardio-renal et effets protecteurs des inhibiteurs de SGLT2
- Rôle des récepteurs purinergiques dans le relargage des exosomes en condition d'ischémie-reperfusion et conséquences sur le remodelage tissulaire et la dysfonction de l'organe

3 – Implication des récepteurs purinergiques et canaux ioniques d'intérêt dans la réponse aux Anticorps thérapeutiques des pathologies ischémiques et inflammatoires

Etude de la variabilité inter-individuelle de la réponse aux anticorps thérapeutiques indiqués dans les maladies inflammatoires et ischémiques

Ex : Anti-TNF α : infliximab , adalimumab

Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ integrin : vedolizumab

Anti-IL1 β : canakinumab

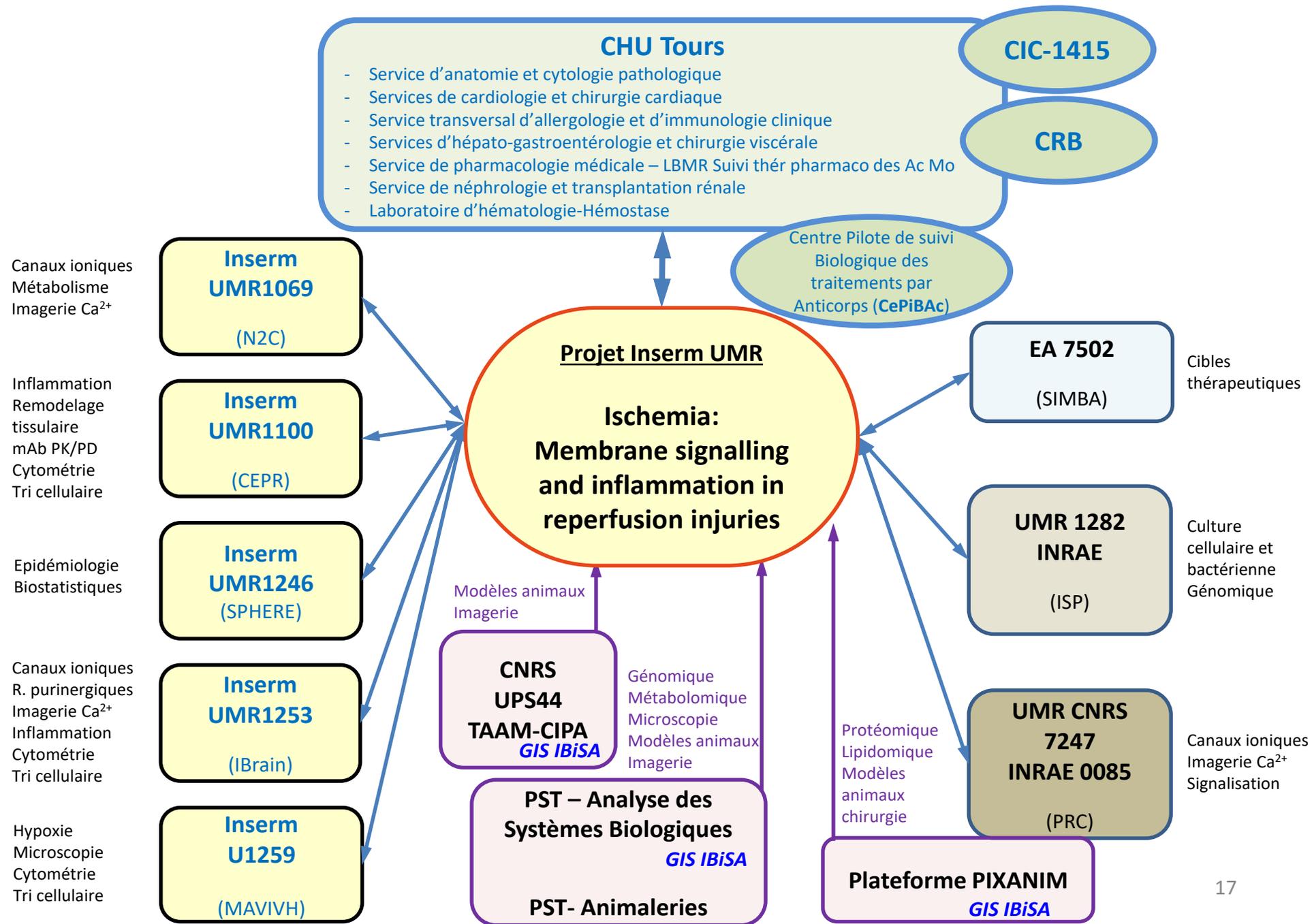
Anti-IL6R : tocilizumab

Efficacité du traitement : Réponse vs non réponse / Rechute

En fonction du - **niveau d'expression**
 - **variants d'épissage et variants polymorphes**
de nos récepteurs et canaux ioniques d'intérêt

En corrélation avec la **masse antigénique**

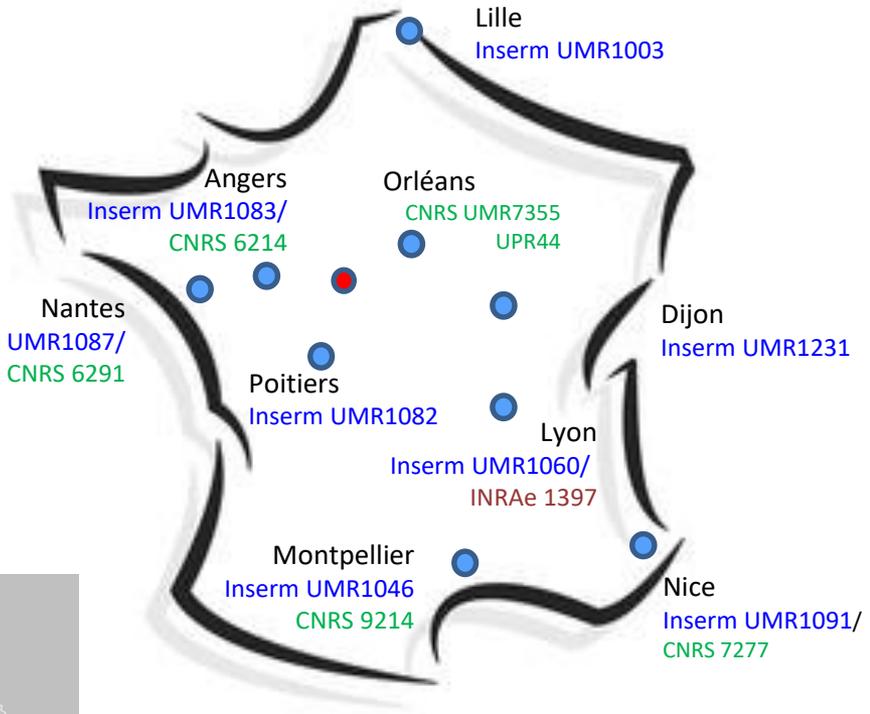
Contribution à la recherche biomédicale sur le site de Tours



Réseau scientifique national ...



French Purine Club



...et international

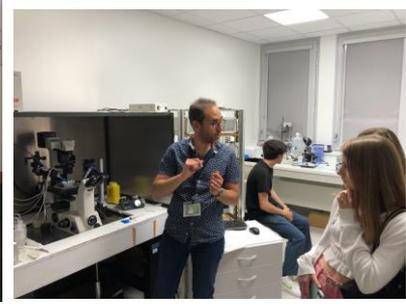
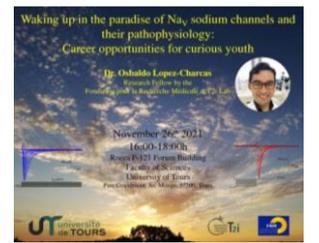
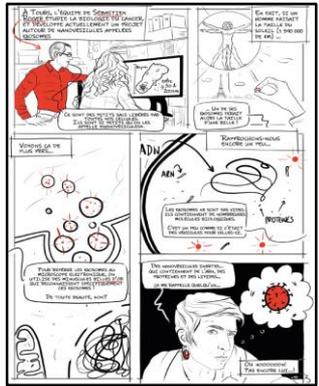
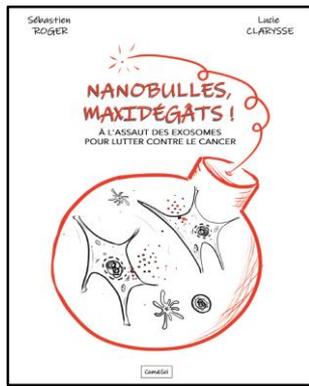


- CA21130 "P2X receptors as a therapeutic opportunity" (PRESTO) (2022-2026)
- CA21147 "European Network on Optimising Treatment with Therapeutic Antibodies in chronic inflammatory diseases" (ENOTTA) (2022-2026)



Changsha (Hunan)
Xinxiang (Henan)

La Science pour la Santé ... et pour la société



Actions auprès du grand public, des jeunes et interventions dans les débats de société

EA4245 Transplantation, Immunologie, Inflammation (T2I)



Projet de Création UMR Inserm - 1^{er} Janv 2024
(Vague C – Evaluation 2022-2023)

Ischemia

Membrane Signalling and Inflammation in reperfusion injuries

Porteur : Pr S. Roger (PU Physiologie, Membre honoraire de l'IUF) – sebastien.roger@univ-tours.fr

Co-porteur: Pr. D. Angoulvant (PU-PH Cardiologie) – denis.angoulvant@univ-tours.fr