



## DHU Fire

Fibrosis, Inflammation, REmodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases

### Lumière sur une publication du DHU

#### Targeting the Hedgehog-Gli Pathway Inhibits Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice.

Equipe Inserm U1152 - Farrokhi Moshai E, Wémeau-Stervinou L, Cigna N, Brayer S, Marchal Sommé J, Crestani B, Mailleux A.

[bruno.crestani@bch.aphp.fr](mailto:bruno.crestani@bch.aphp.fr)

La fibrose pulmonaire idiopathique (IPF) a été associée à la réactivation de voies de développement, notamment la voie Hedgehog - Gli. L'équipe Inserm U1152 a mis en évidence une réactivation de cette voie dans le poumon des patients atteints de Fibrose Pulmonaire Idiopathique, une maladie de cause inconnue mortelle en 2-3 ans dans 50% des cas, pour laquelle les options thérapeutiques sont encore limitées (Cigna et al. Am J Pathol. 2012; 181:2126-37).

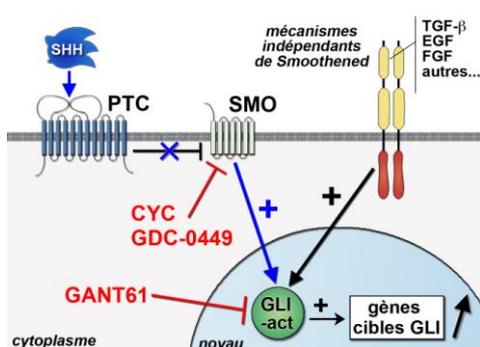
Ce travail montre :

- 1) Que la voie Hedgehog - Gli est également activée dans un modèle expérimental de fibrose pulmonaire chez la souris ;
- 2) Que l'inhibition pharmacologique de la voie au niveau de la protéine Smoothened (à l'aide de cyclopamine ou de GDC-0449) est inefficace pour prévenir et traiter la fibrose, tandis que l'inhibition de la voie au niveau de l'interaction des facteurs Gli avec l'ADN (avec le composé GANT61) protège les animaux du développement de la fibrose en modulant l'expression pulmonaire de facteurs profibrosants.

Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques importantes car ces inhibiteurs sont en phase de développement thérapeutique chez l'homme, notamment dans les maladies néoplasiques.

(Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Jan 22)

#### Modèle simplifié de la voie de signalisation Hedgehog.



La liaison du ligand Sonic Hedgehog (SHH) à son récepteur Patched (PTC) lève l'inhibition de PTC sur Smoothened (SMO).

SMO va ainsi activer la voie de transduction du signal et les facteurs de transcription de la famille GLI. Les facteurs de transcription GLI sont également activés indépendamment de SMO par d'autres voies de signalisation (par exemple EGF, FGF et TGF- $\beta$ ). Des petites molécules comme la Cyclopamine (CYC) et GDC-0449 (vismodegib) inhibent la voie Hedgehog au niveau de SMO. Par contre, le GANT61 inhibe la voie au niveau des facteurs de transcription GLI dans le noyau, en aval de SMO et des autres voies inductrices des GLIs.

Abréviations: act-GLI (GLI activé), GANT61 ("GLI antagonist 61"), TGF- $\beta$  ("transforming growth factor beta1"), EGF ("epidermal growth factor"), FGF ("fibroblast growth factor").

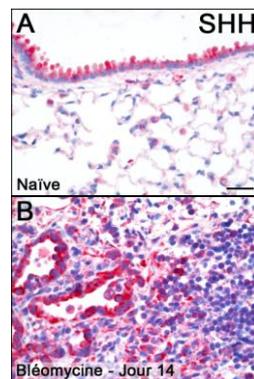


Figure montrant un immunomarquage (en rouge) pour Sonic Hedgehog (SHH) dans (A) un poumon contrôle (souris naïve non traitée) et (B) un poumon de fibrose, 14 jours après instillation intratrachéale de bléomycine chez la souris.

Notez la forte expression de SHH dans le poumon de fibrose (B). Les noyaux sont contre-colorés en bleu par de l'hématoxyline (barre d'échelle : 100 $\mu$ m).

### Dernières News du DHU Fire

#### Lancement des appels à candidatures internes à l'AP-HP 2014 : contrats d'interface locaux (IHU et DHU)

Un appel à candidatures à destination des chercheurs ou des ingénieurs des organismes de recherche sera lancé par l'AP-HP en 2014. Il permettra de financer des contrats d'interface au bénéfice de chercheurs ou d'ingénieurs travaillant en lien avec des équipes cliniques des DHU et IHU de l'AP-HP, pour développer des projets de recherche translationnelle.

Cet appel à candidatures permettra le financement de 15 contrats d'interface AP-HP. Il sera ouvert aux chercheurs et ingénieurs des équipes de recherche labellisés (UMR notamment) faisant partie d'un IHU d'un DHU.

Date limite prévisionnelle de soumission des dossiers de candidatures : septembre 2014

Enveloppe budgétaire : 250 000 euros environ