



DHU Fire

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

Compte-rendu du dernier « Club DHU » :

Jeudi 10 Avril a eu lieu la dernière réunion du « Club DHU », en voici les principales conclusions :

- Il y aura un **3^e Appel à Projets DHU pour l'AP-HP**. Pour le moment, ni le calendrier, ni le nombre de nouveaux DHU ne sont encore déterminés.

- Le **plan d'investissement d'avenir n°2** devrait être lancé en juillet 2014. Il y aura un Appel à Projets focalisé sur les DHU et les IHU. Seuls des projets seront financés et non pas les DHU/IHU. Cet Appel à Projets devrait être doté d'environ 400 millions d'euros dont au moins 300 millions seraient consommables.

- Un point important de l'ordre du jour de ce Club DHU a été celui de **l'auto-évaluation des DHU**. Un cahier des charges sera validé dans les jours qui viennent par Martin HIRSCH. A charge pour nous de répondre rapidement pour cette auto-évaluation.

Il est aussi prévu de créer un équivalent de serveur SIGAPS dédié aux DHU. Nous devons définir le périmètre du DHU. Les publications de chacun des membres devront ensuite être validées.

Lumière sur les objectifs projets financés par le DHU :

« Mesure de l'activité nerveuse sympathique par microneurographie chez les patients bénéficiant d'une dénervation rénale » (Dr. VIDAL-PETIOT, UMR 1149)

Le projet consiste à mesurer l'activité nerveuse sympathique par la méthode de référence, la microneurographie, avant et après dénervation rénale dans un double objectif :

- 1) Etudier le caractère prédictif de l'activité sympathique basale sur la réponse tensionnelle à la dénervation.
- 2) Quantifier l'évolution de l'activité nerveuse sympathique après dénervation rénale.

« Variabilité phénotypique du syndrome de Marfan : recherche de facteurs génétiques modificateurs par étude eQTL » (Dr. AUBART, UMR U1148)

Le projet proposé consiste à rechercher des facteurs génétiques transrégulateurs de l'expression de FBN1 par une étude eQTL (Expression Quantitative Trait Loci). L'objectif est de les identifier afin d'avancer dans la compréhension physiopathologique des mécanismes de régulation de la matrice extracellulaire mais également pour permettre l'émergence de marqueurs pronostiques ou d'éventuelles cibles thérapeutiques dans les maladies matricielles.

« Identification des fonctions non-apoptotiques de la forme nucléaire de la protéine proapoptotique BAX au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique » (Dr. MAILLEUX, UMR 1152)

A ce jour, il n'existe aucun traitement efficace contre la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Par conséquent, il est essentiel d'explorer de nouvelles hypothèses physiopathologiques pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'initiation et la progression de cette maladie mortelle. Ainsi, nous avons montré

que la protéine apoptotique BAX est bien présente dans le noyau des cellules pulmonaires chez les patients atteints de FPI. Contrairement au rôle pivot de sa forme cytoplasmique dans l'apoptose, les fonctions non-apoptotiques de la forme nucléaire de BAX restent encore inconnues à ce jour. Dans ce projet, nous émettons l'hypothèse que la forme nucléaire de BAX serait impliquée dans la fibrogénèse.

1) Le premier objectif sera d'étudier le rôle de la forme nucléaire de BAX dans des fonctions cellulaires non-apoptotiques impliquées dans la fibrogénèse (prolifération, différenciation myofibroblastique et migration)

2) Le second objectif sera d'identifier les partenaires et les gènes cibles de la forme nucléaire de BAX. En effet, nos résultats montrent que BAX interagit avec les régions ouvertes de la chromatine.

« Les basophiles dans le développement de la néphrite lupique – Approche Transcriptomique » (Dr. CHARLES, UMR 1149)

Nous avons récemment démontré que les granulocytes basophiles – connus pour leurs rôles dans les pathologies atopiques et les parasitoses – étaient également impliqués dans l'amplification de la synthèse d'autoanticorps au cours du lupus systémique érythémateux (SLE) ainsi que dans la gravité de l'atteinte rénale correspondante ou néphrite lupique. Le présent projet a pour objectif l'étude au niveau transcriptomique de l'ARN des basophiles de trois groupes de patients : 1) 3 contrôles sains, 2) 3 patients lupiques ayant une atteinte NON-rénale mais active, et enfin 3) 3 patients lupiques ayant une atteinte rénale proliférative active. L'analyse différentielle des résultats obtenus permettra d'identifier des marqueurs de surface et/ou intracellulaires spécifiques aux basophiles des patients lupiques actifs et également d'identifier des biomarqueurs et des voies d'activation basophiliques spécifiques de la néphrite lupique. Une fois réalisée, cette analyse permettra d'initier de nouveaux projets en développant des outils moléculaires et des protocoles d'acquisition de données afin d'identifier de nouvelles stratégies diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques permettant de moduler le nombre et l'activité des basophiles au cours du lupus.

« Rôle des mastocytes et des basophiles dans l'athérosclérose » (Dr. LE BORGNE, UMR 1148)

Nous proposons d'utiliser le modèle de souris RMB nouvellement développé pour explorer le rôle des mastocytes et des basophiles dans la pathophysiologie de l'athérosclérose. Plus spécifiquement, il s'agit de :

- 1) Déterminer le rôle des mastocytes et des basophiles dans la progression de l'athérosclérose.
- 2) Caractériser la fonction des mastocytes et des basophiles dans le développement des complications liées à l'athérosclérose.