

Rapport n°3 : Projets du Labex LipSTIC soumis à l'AAP région ISITE-BFC 2020	
Rapporteur (s) :	Claudia LAOU-HUEN – Directrice du Service Recherche & Projets Structurants
Service – personnel référent	Claudia LAOU-HUEN – Directrice du Service Recherche & Projets Structurants
Séance du Conseil académique	18 décembre 2019

Pour délibération	<input type="checkbox"/>
Pour échange/débat, orientations, avis	<input type="checkbox"/>
Pour information	<input checked="" type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>

Dans le cadre du cofinancement de ses projets de recherche, le LabEx LipSTIC (Lipoprotéines et Santé : prévention et Traitement des maladies Inflammatoires et du Cancer) porté par UBFC a souhaité répondre à l'Appel à projets ISITE-BFC 2020 initié par le Conseil régional de BFC.

Le LabEx LipSTIC a été créé lors du 2^{ème} appel à projet Labex de 2012 et a été prolongé pour 5 ans à compter de janvier 2020. Il repose sur l'idée disruptive et innovatrice d'utiliser les lipoprotéines, nanoparticules naturelles transportant les substances lipophiles dans l'organisme, pour prévenir, diagnostiquer et traiter le cancer et les maladies inflammatoires.

Ci-dessous les 11 projets proposés par le COPIL de LipSTIC à l'AAP ISITE pour une demande totale de 429 700€ auprès de la Région en cofinancement du FEDER (72 000€) et de ses crédits ANR-PIA (107 300€) :

1. Axe de travail 1 : Transport et vectorisation de molécules bioactives

- Projet : Nano-vectorisation de substances thérapeutiques d'intérêt immunologique par des dérivés lipidiques naturels (équipes : U1231 HSPPathies, U1231 Lipness, plateforme de lipidomique [Dijon], PEPITE [Besançon]).

Le projet consiste à utiliser les liposomes ou deslipoprotéines modifiées pour transporter vers des tissus cibles des agents immuno-modulateurs. Les cellules ciblées sont les macrophages et il est prévu d'étudier l'effet de cette vectorisation de nouveaux médicaments sur leur repolarisation/reprogrammation.

2. Axe de travail 2 : Lipides et inflammation dans l'initiation et la progression des cancers et l'immunothérapie

- Projet : Métabolisme des acides gras et cancer : rôle de Elovl5 (équipes : U1231 CADIR, U1231 Lipness, U1231 plateforme de lipidomique [Dijon]).

Le développement de métastases est à l'origine de 90% des causes de décès par cancer. Il a été observé que l'expression de l'enzyme Elovl5 est inversement corrélée à la survie de patient atteint de cancers (sein, poumons, estomac). Nous souhaitons travailler sur des modèles *in vivo* pour analyser le processus métastatique et évaluer le rôle de Elovl5 dans la réponse anti-tumorale du système immunitaire.

- Projet : Rôle de la voie LXR dans la différenciation des lymphocytes TH9/TC9 et immunothérapie (équipes : U1098 TIM-C [Besançon], U1231 CD4NASP [Dijon]).

Les lymphocytes TC9 sont des cellules cytotoxiques utilisables pour traiter les cancers – la voie LxR pourrait moduler leur génération et leurs propriétés. Nous souhaiterions tester cette hypothèse avec des cellules humaines *in vitro* et dans des modèles expérimentaux *in vivo* avec des agonistes et antagonistes de cette voie de signalisation.

- Projet : Arginine méthyl-transférase PRMT2, métabolisme des lipides et leucémogénèse (équipes : U1231 SAPHIHR, plateforme de lipidomique [Dijon]).

Les PRMT (proteine arginine methyltransferase) sont impliquées dans la transformation leucémique. Nous avons observé que PRMT2 était surexprimée dans certaines leucémies. Le rôle de PRMT2 reste inconnu dans ce contexte alors qu'il est bien décrit dans le métabolisme de lipides. Nous souhaitons décrypter le rôle de PRMT2 dans la transformation leucémique et confirmer le lien métabolisme de lipides et transformation leucémique (= leucémogénèse) afin de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques.

- Projet : Inflammation hépatique, fibrose et développement d'un hépato-carcinome (équipes : U1231 PADYS, U1231 Lipness, plateforme de lipidomique [Dijon]).

L'accumulation d'acides gras (AGs) dans le foie (= stéatose) peut mener à une stéato-hépatite (inflammation du foie) et évoluer vers un hépato-carcinome. Nous souhaitons étudier dans un modèle de souris déficientes pour l'enzyme ELOVL5 (qui entraîne une accumulation d'AGs), les conséquences de cette stéatose sur l'inflammation hépatique, la survenue de fibrose et finalement le développement d'un hépato carcinome.

3. Axe de travail 3 : Lipides et endotoxines bactériennes dans les maladies inflammatoires

- Projet : Production de la protéine de transfert des lipoprotéines humaine - PLTP (équipes : U1231 Lipness, plateforme de lipidomique, zootechnie [Dijon]).

Un patient sur deux atteint de choc septique sévère décède. Nous avons montré que l'injection de PLTP (Phospholipid Transfer Protein) à des souris souffrant de sepsis ou de choc septique, permet la régression ou l'extinction de la réponse inflammatoire.

Le transfert du gène humain de la PLTP chez le lapin sous le contrôle du promoteur d'une protéine synthétisée dans la glande mammaire permet de produire la protéine d'intérêt dans le lait. Nous voulons produire cette protéine, l'extraire et la purifier pour pouvoir traiter d'autres animaux, voire des êtres humains d'ici quelques années.

- Projet : Maladie du greffon contre l'hôte et lipoprotéines (équipes : U1098 ATI [Besançon], U1231 Lipness, plateforme de lipidomique [Dijon]).

La greffe de cellules hématopoïétiques (moelle osseuse) d'un donneur sain à un patient atteint d'une leucémie (allogreffe) est un traitement très efficace. Mais, il peut être à l'origine d'une

complication sévère vis-à-vis de tissus sains du receveur (foie, intestin, peau), c'est la réaction du greffon contre l'hôte (ou GVH). La corticothérapie n'est pas toujours efficace pour traiter cette réaction. Les lipopolysaccharides (LPS) participent à la sévérité de la GVH. Nous souhaitons neutraliser les LPS en administrant des lipoprotéines et comprendre les mécanismes impliqués dans cette protection.

- Projet : Macrophage résolutif et métabolisme lipidique (équipes : U1098 ATI [Besançon], U1231 Lipness, plateforme de lipidomique [Dijon], PEPITE [Besançon]).

Nous souhaitons identifier les voies de signalisation impliquées et le rôle du métabolisme lipidique dans la reprogrammation du macrophage humain d'un profil pro-inflammatoire vers un profil anti-inflammatoire.

- Projet : Nouveaux analogues chimiques de GPR120 comme anti-inflammatoires (équipes : U1231 Nutox).

Des agonistes du récepteur GPR120 (percevant le gras et pouvant exercer des effets anti-inflammatoires) ont été synthétisés au sein du LabEx. Nous voulons déterminer leur pouvoir anti-inflammatoire afin de développer à terme de nouveaux médicaments.

4. Axe de travail 4 : Connaissance, Savoirs, Innovations Scientifiques et Thérapeutiques en Santé

- Projet : Réseau international autour de la communication en Santé (équipe : CIMEOS [Dijon])

Nous travaillons depuis plusieurs années à la création d'un réseau international autour de la communication en Santé (international academic community of health communication). Ce réseau regroupe plusieurs universités (Cornell, Ithaca (NY, USA), San Francisco (CA, USA), Quebec, Montreal (Canada), Krakow (Poland), East China Normal University, Shanghai (China), uB (CIMEOS)).

Nous souhaitons assister à un colloque qui se déroulera à Montréal ce qui nous permettra de présenter les avancées réalisées dans le cadre du LipSTIC et poursuivre les échanges autour de ce réseau.

- Projet : Collaboration franco-canadienne sur l'évolution du rôle du pharmacien (comparaison des organisations et des politiques de santé) (équipes : LEDi, U1231 HSPPathies, UMDPCS [Dijon])

Actuellement, nous procédons à une analyse économique de l'intégration de pharmaciens dans la coordination pluri-professionnelle en soins primaires. Pour prolonger ce projet nous mettons en place d'autres collaborations internationales en particulier avec le Canada. Nous souhaiterions participer au congrès de la FIP qui se déroulera à Montréal, et à un séminaire de recherche à l'université de Montréal.

DÉLIBÉRATION

Il est demandé au Conseil académique de bien vouloir prendre connaissance des projets proposés par le Labex LipSTIC en réponse à l'AAP ISITE-BFC 2020 de la Région.