

# UMR 1048 (I2MC) Equipe 11

**Bernard Payrastré**



**Production et fonctions plaquettaires,  
signalisation et phosphoinositides.**

Inserm U1048 -I2MC-  
1, Avenue Jean Poulhès  
BP84225  
31432 Toulouse Cedex 4  
Tel: 05 62 74 45 25

E-Mail : [bernard.payrastré@inserm.fr](mailto:bernard.payrastré@inserm.fr)

**Inserm**

Délégation régionale

**Midi-Pyrénées, Limousin**

Cette équipe fait partie de l'Unité Inserm 1048, mixte avec l'université Paul Sabatier (I2MC ou Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires).

## Objectif scientifique

Notre objectif est de mettre à jour les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le contrôle de la production et des fonctions des plaquettes sanguines dans des situations normales et pathologiques. Nous étudions également le rôle de lipides bioactifs, les phosphoinositides dans les régulations cellulaires et les pathologies. Notre stratégie est de relier les aspects moléculaires aux questions médicales dans le domaine de l'hémostase/thrombose afin de proposer des thérapies basées sur les mécanismes.

- caractérisation du rôle, dans la signalisation cellulaire et les pathologies, des inositol lipides et des phosphoinositide kinases et phosphatases qui les métabolisent.

- étude des mécanismes moléculaires de la mégacaryopoïèse et la formation des plaquettes en focalisant sur le rôle des différents inositol lipides et de leurs cibles et sur les mécanismes qui conduisent à l'intense remodelage du cytosquelette et des membranes pendant la différenciation et la migration des mégacaryocytes.

- analyse des mécanismes d'activation plaquettaire impliquant les lipides kinases/phosphatases, les tyrosine kinases/phosphatases et de nouveaux régulateurs. Ces mécanismes seront étudiés grâce à des modèles animaux originaux et des approches pharmacologiques afin d'évaluer leur impact en hémostase/thrombose et dans les processus d'inflammation/cicatrisation.

Enfin, l'intégration des équipes cliniques du CHU-Rangueil permettra le développement d'une recherche translationnelle (marqueurs de risque, monitoring, thrombopathies, thrombopénies).

## Retombées attendues en santé

Meilleure connaissance des mécanismes moléculaires des cellules hématopoïétiques normales et pathologiques. Avancées dans les domaines du diagnostic et du traitement des thromboses et des pathologies liées à la production des plaquettes. Caractérisation du rôle des phosphoinositides et nouvelles cibles pharmacologiques dans les pathologies liées à une dysfonction de leur métabolisme.

## Mots clés

Transduction du signal, phosphoinositides, tyrosine-kinases, intégrines, cytosquelette, podosomes, micro-environnement, différenciation des cellules souches hématopoïétiques, plaquettes, mégacaryocytes, thromboses.

## Formation à la recherche

Equipe d'accueil des Master 2R de physiopathologie et de pharmacologie de l'Ecole doctorale Biologie-Santé-Biotechnologie de Toulouse. Formation de nombreux étudiants en thèse de science, médecine, masters, BTS. Enseignement dans les divers Masters.

## Principales publications du laboratoire

- Antkowiak A, Viaud J, Valet C, Séverin S, Ceccato L, Canivet A, Chicanne G, Strassel C, Lanza F, Eckly A, Gachet C, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F. Cdc42-dependent F-actin dynamics is critical for formation of the demarcation membrane system and proplatelet emission in megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2016, 14, 1268-84.

- Boal F, Puhar A, Xuereb JM, Kunduzova O, Sansonetti PJ, Payrastré B, Tronchère H. PI5P triggers ICAM-1 degradation in shigella infected cells, thus dampening immune cell recruitment. *Cell Rep* 2016, 14, 750-9.

- Ceccato L, Chicanne G, Nahoum V, Pons V, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F and Viaud J. PLIF: a rapid method for determination of protein-lipid interaction. *Science signaling* 2016, 9, (421) rs2.

- Laurent P-A, Séverin S, Hechler B, Vanhaesebroeck B, Payrastré B, Gratacap M-P. Platelet PI3Kb and GSK3 regulate thrombus stability at high shear rate. *Blood* 2015, 125, 881-8

- Valet C, Chicanne G, Severac C, Chaussade C, Whitehead MA, Cabou C, Gratacap M-P, Gaits-Iacovoni F, Vanhaesebroeck B, Payrastré B, Séverin S. Essential role of class II PI3K-C2? in platelet membrane morphology. *Blood* 2015, 126, 1128-37

- Viau J, Lagarrigue F, Ramel D, Allart S, Chicanne G, Cecato L, Courilleau D, Xuereb J-M, Pertz O, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F. Phosphatidylinositol 5-phosphate regulates invasion through binding and activation of Tiam1. *Nat Commun* 2014, 5, 4080 doi: 10.1038/ncomms5080.

- Levade M, David E, Garcia C, Laurent P-A, Cadot S, Michallet A-S, Bordet J-C, Tam C, Sié P, Ysebaert L, Payrastré B. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood* 2014, 124, 3991-5.

## Coopérations / Partenariats

- Locales : J.F. Arnal, I2MC; P. VAlet, I2MC, L. Ysebaert, CRCT.

- Nationales : P. Sansonetti, Institut Pasteur Paris; C. Gachet, Inserm Strasbourg; J. Laporte, IGBMC; S. Friant, CNRS Strasbourg.

- Internationales : B. Vanhaesebroeck (Londres); B. Nieswandt (Wurzburg), A. Bolino (Milan).

- Industrie : Gilead, USA.

# UMR 1048 (I2MC) Team 11

**Bernard Payrastré**

**Platelet production and functions,  
signalling and phosphoinositides.**



Inserm U1048 -I2MC-  
1, Avenue Jean Poulhès  
BP84225  
31432 Toulouse Cedex 4, France  
Tel: 33-5 62 74 45 25  
E-Mail : bernard.payrastré@inserm.fr

## Scientific objective

Our aim is to uncover molecular and cellular mechanisms, normal or pathological, involved in the control of blood platelets production and functions in humans and animal models. We also study the role of a class of bioactive lipids, phosphoinositides, in cell regulation and diseases. Our strategy is to link molecular aspects to medical questions in the field of hemostasis and thrombosis. We will particularly :

- characterize the role, in cell signaling and pathologies, of still poorly known inositol lipids and of the kinases and phosphatases involved in their metabolism.

- investigate the molecular mechanisms of megakaryopoiesis and proplatelet/platelet formation. We will focus on the role of the different inositol lipids and their targets and on the mechanistic that drives the highly dynamic remodeling of cytoskeleton and membranes during megakaryocyte differentiation, migration and proplatelet formation. I

- analyze the mechanisms of platelet activation involving inositol lipid kinases/phosphatases, tyrosine kinases/phosphatases and the impact of new regulators such as estrogens or ABCA lipid transporters. We will use and generate mouse models and pharmacological approaches and always link the molecular aspects to the analysis of classical (haemostasis/thrombosis) and emerging (inflammation/healing) functions of platelets and to antithrombotic pharmacology.

Finally, the integration of clinicians from the Rangueil Hospital promotes translational research (biomarkers of risk for acute ischemic events, new targets and therapeutic strategies, inherited platelet diseases, thrombopenia).

## Expected health effects

Better knowledge of the molecular mechanisms of normal and pathologic hematopoietic cell responses. Insights in the diagnosis and the treatment of thrombosis and of pathologies linked to a dysfunction in platelet production. Characterization of the role of phosphoinositides and of new therapeutic targets in pathologies linked to dysfunction in their metabolism.

## Key words

Signal transduction, phosphoinositides, tyrosine-kinases, integrins, cytoskeleton, podosomes, microenvironment, hematopoietic stem cell differentiation, megakaryocytes, platelets, thrombosis.

## Research training

Our group is strongly involved in the formation of students from various Masters from the Ecole doctorale Biologie-Santé-Biotechnologie of Toulouse. We are also involved in various training (PhD students, medicine,...).

## Principal laboratory publications

- Antkowiak A, Viaud J, Valet C, Séverin S, Ceccato L, Canivet A, Chicanne G, Strassel C, Lanza F, Eckly A, Gachet C, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F. Cdc42-dependent F-actin dynamics is critical for formation of the demarcation membrane system and proplatelet emission in megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2016, 14, 1268-84.
- Boal F, Puhar A, Xuereb JM, Kunduzova O, Sansonetti PJ, Payrastré B, Tronchère H. PI5P triggers ICAM-1 degradation in shigella infected cells, thus dampening immune cell recruitment. *Cell Rep* 2016, 14, 750-9.
- Ceccato L, Chicanne G, Nahoum V, Pons V, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F and Viaud J. PLIF: a rapid method for determination of protein-lipid interaction. *Science signaling* 2016, 9, (421) rs2.
- Laurent P-A, Séverin S, Hechler B, Vanhaesebroeck B, Payrastré B, Gratacap M-P. Platelet PI3Kb and GSK3 regulate thrombus stability at high shear rate. *Blood* 2015, 125, 881-8
- Valet C, Chicanne G, Severac C, Chaussade C, Whitehead MA, Cabou C, Gratacap M-P, Gaits-Iacovoni F, Vanhaesebroeck B, Payrastré B, Séverin S. Essential role of class II PI3K-C2? in platelet membrane morphology. *Blood* 2015, 126, 1128-37
- Viau J, Lagarrigue F, Ramel D, Allart S, Chicanne G, Cecato L, Courilleau D, Xuereb J-M, Pertz O, Payrastré B, Gaits-Iacovoni F. Phosphatidylinositol 5-phosphate regulates invasion through binding and activation of Tiam1. *Nat Commun* 2014, 5, 4080 doi: 10.1038/ncomms5080.
- Levade M, David E, Garcia C, Laurent P-A, Cadot S, Michallet A-S, Bordet J-C, Tam C, Sié P, Ysebaert L, Payrastré B. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood* 2014, 124, 3991-5.

**Inserm**

Regional Authority

**Midi-Pyrénées, Limousin**

An Inserm Team working in the Unit 1048, in association with University Toulouse 3 (I2MC, Institute for metabolic and cardiovascular diseases).

## Cooperation and Partnerships

- Local : J.F. Arnal, I2MC; P. Valet, I2MC, L. Ysebaert, CRCT.
- National : P. Sansonetti, Institut Pasteur Paris; C. Gachet, Inserm Strasbourg; J. Laporte, IGBMC; S. Friant, CNRS Strasbourg.
- International : B. Vanhaesebroeck (Londres); B. Nieswandt (Wurzburg), A. Bolino (Milan).
- Industry : Gilead, USA.