

Inserm

Délégation régionale

Midi-Pyrénées, Limousin

UMR 1048

Equipe 5

Laurent Martinez

**Lipoprotéines de Haute Densité (HDL)
et signalisation PI3K dans
l'athérosclérose**

INSERM UMR 1048 - I2MC

CHU Rangueil

Tel: 05 31 22 41 47

E-Mail : laurent.martinez@inserm.fr



Objectif scientifique

L'athérosclérose est initiée par une dysfonction endothéliale qui va conduire à une accumulation de lipides, principalement de cholestérol, au sein de la paroi vasculaire, associée à un défaut d'épuration de ce cholestérol excédentaire via les Lipoprotéines de Haute Densité (HDL). Ce dépôt lipidique aboutit à des phénomènes inflammatoires et fibroprolifératifs conduisant à la formation d'une plaque d'athérome. Lorsque la plaque se rompt, il se forme un thrombus responsable des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ou des ischémies aiguës du membre inférieur en fonction de sa localisation. Le traitement de référence consiste à réaliser une angioplastie avec pose d'endoprothèse artérielle (stent) qui rétablit le flux artériel mais qui occasionne également des lésions qui peuvent avoir des conséquences délétères à plus long terme.

Les travaux de notre équipe s'articulent autour de 2 axes de recherche ayant pour objectif commun de déterminer des cibles thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose et de ses complications.

Axe 1 : HDL et les maladies cardiovasculaires : des mécanismes cellulaires et moléculaires aux modèles pré-cliniques et à l'investigation clinique.

Axe 2 : Phosphoinositide 3-kinase et pathologies artérielles: Mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu et nouvelles approches thérapeutiques.

Retombées attendues en santé

Mise en évidence de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques dans la lutte contre l'athérosclérose.

Mots clés

Athérosclérose, Lipoprotéines de Haute Densité, Phosphoinositide 3-kinase, Inflammation, mitochondries.

Formation à la recherche

Licence professionnelle Conseiller en produits dermo-cosmétiques
Diplôme Universitaire de diététique et génie alimentaire
Master Biologie Santé : Physiopathologie, du moléculaire au médical

Coopérations / Partenariats

Académique:

Pr. John WALKER (Univ. of Cambridge, UK),

Pr. Jean-Marie BOEYNAEMS (ULB, Belgium),

Pr. Patrice Cani P (UCL, Belgium)

Pr. Patrick Rensen (Leiden University Medical Center, Netherlands)

Pr. MP. Wymann, University of Basel, Switzerland

Pr. Emilio Hirsch, University of Torino, Italy

Pr. A. Pshezetsky, university of Montreal, Canada

Pr. Claudia Radojkovic, University of Concepcion, Chile

Privées:

Lifescan SAS (Toulouse)

MERCK-SERONO (Geneva)

Principales publications du laboratoire

1: Cardouat G, Duparc T, Fried S, Perret B, Najib S, Martinez LO. Ectopic adenine nucleotide translocase activity controls extracellular ADP levels and regulates the F(1)-ATPase-mediated HDL endocytosis pathway on hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Sep;1862(9):832-841.

2: Castaing-Berthou A, Malet N, Radojkovic C, Cabou C, Gayral S, Martinez LO, Laffargue M. PI3K? Plays a Key Role in Apolipoprotein A-I-Induced Endothelial Cell Proliferation Through Activation of the Ecto-F1-ATPase/P2Y1 Receptors. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):579-593.

3: Genoux A, Lichtenstein L, Ferrières J, Duparc T, Bongard V, Vervueren PL, Combes G, Taraszkiwicz D, Elbaz M, Galinier M, Nassar B, Ruidavets JB, Perret B, Martinez LO. Serum levels of mitochondrial inhibitory factor 1 are independently associated with long-term prognosis in coronary artery disease: the GENES Study. *BMC Med*. 2016 Aug 23;14(1):125.

4: Lichtenstein L, Serhan N, Espinosa-Delgado S, Fabre A, Annema W, Tietge UJ, Robaye B, Boeynaems JM, Laffargue M, Perret B, Martinez LO. Increased atherosclerosis in P2Y13/apolipoprotein E double-knockout mice: contribution of P2Y13 to reverse cholesterol transport. *Cardiovasc Res*. 2015 May 1;106(2):314-23.

5: Smirnova NF, Gayral S, Pedros C, Loirand G, Vaillant N, Malet N, Kassem S, Calise D, Goudounèche D, Wymann MP, Hirsch E, Gadeau AP, Martinez LO, Saoudi A, Laffargue M. Targeting PI3K? activity decreases vascular trauma-induced intimal hyperplasia through modulation of the Th1 response. *J Exp Med*. 2014 Aug 25;211(9):1779-92.

Inserm

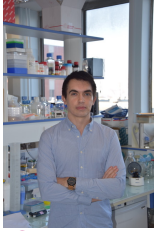
Regional Authority

Midi-Pyrénées, Limousin

UMR 1048 Team 5

Laurent Martinez
High Density Lipoproteins (HDL)
and PI3K signaling
in atherosclerosis

INSERM UMR 1048 - I2MC
CHU Rangueil
Tel: +33 531 224 147
E-Mail : laurent.martinez@inserm.fr



Scientific objective

Atherosclerosis is initiated by endothelial dysfunction which leads to lipids accumulation, mainly cholesterol, within the vascular wall, associated to impaired excess cholesterol removal by High Density Lipoprotein (HDL). Latter on, cholesterol and lipid deposits induce an inflammatory and fibro-proliferative response, leading to the formation of an atherosclerotic plaque. When the plate breaks, it forms a thrombus responsible for myocardial infarction, stroke or acute lower limb ischemia, depending on its location. The standard treatment is to perform angioplasty with placement of arterial stent, which restores arterial flow but might have adverse effects, such as restenosis and thrombotic complications.

Our work is focused on two research axes, with the common goal to identify therapeutic targets for the prevention and treatment of atherosclerosis and its complications.

Axis 1: Regulation of F1-ATPase / P2Y axis in cardiovascular diseases: from cellular mechanisms to pre-clinical studies and clinical investigation.

Axis 2: To determine the molecular and cellular mechanisms involved in the response to arterial aggression, especially to study the role of the phosphoinositide 3-kinases in order to propose to new therapeutic approaches to prevent arterial damages.

Expected health effects

Identification of biomarkers and new therapeutic targets for atherosclerosis.

Key words

Atherosclerosis, High density Lipoproteins (HDL), Phosphoinositide 3-kinase, Inflammation, mitochondria.

Research training

Licence professionnelle Conseiller en produits dermo-cosmétiques
Diplôme Universitaire de diététique et génie alimentaire
Master Biologie Santé : Physiopathologie, du moléculaire au médical

Cooperation and Partnerships

Academic:

Pr. John WALKER (Univ. of Cambridge, UK),
Pr. Jean-Marie BOEYNAEMS (ULB, Belgium),
Pr. Patrice Cani P (UCL, Belgium)
Pr. Patrick Rensen (Leiden University Medical Center, Netherlands)
Pr. MP. Wymann, University of Basel, Switzerland
Pr. Emilio Hirsch, University of Torino, Italy
Pr. A. Psheztzsky, university of Montreal, Canada
Pr. Claudia Radojkovic, University of Concepcion, Chile

Private:

Lifesearch SAS (Toulouse)
MERCK-SERONO (Geneva)

Principal laboratory publications

- 1: Cardouat G, Duparc T, Fried S, Perret B, Najib S, Martinez LO. Ectopic adenine nucleotide translocase activity controls extracellular ADP levels and regulates the F(1)-ATPase-mediated HDL endocytosis pathway on hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Sep;1862(9):832-841.
- 2: Castaing-Berthou A, Malet N, Radojkovic C, Cabou C, Gayral S, Martinez LO, Laffargue M. PI3K? Plays a Key Role in Apolipoprotein A-I-Induced Endothelial Cell Proliferation Through Activation of the Ecto-F1-ATPase/P2Y1 Receptors. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):579-593.
- 3: Genoux A, Lichtenstein L, Ferrières J, Duparc T, Bongard V, Vervueren PL, Combes G, Taraszkiwicz D, Elbaz M, Galinier M, Nassar B, Ruidavets JB, Perret B, Martinez LO. Serum levels of mitochondrial inhibitory factor 1 are independently associated with long-term prognosis in coronary artery disease: the GENES Study. *BMC Med*. 2016 Aug 23;14(1):125.
- 4: Lichtenstein L, Serhan N, Espinosa-Delgado S, Fabre A, Annema W, Tietge UJ, Robaye B, Boeynaems JM, Laffargue M, Perret B, Martinez LO. Increased atherosclerosis in P2Y13/apolipoprotein E double-knockout mice: contribution of P2Y13 to reverse cholesterol transport. *Cardiovasc Res*. 2015 May 1;106(2):314-23.
- 5: Smirnova NF, Gayral S, Pedros C, Loirand G, Vaillant N, Malet N, Kassem S, Calise D, Goudounèche D, Wymann MP, Hirsch E, Gadeau AP, Martinez LO, Saoudi A, Laffargue M. Targeting PI3K? activity decreases vascular trauma-induced intimal hyperplasia through modulation of the Th1 response. *J Exp Med*. 2014 Aug 25;211(9):1779-92.