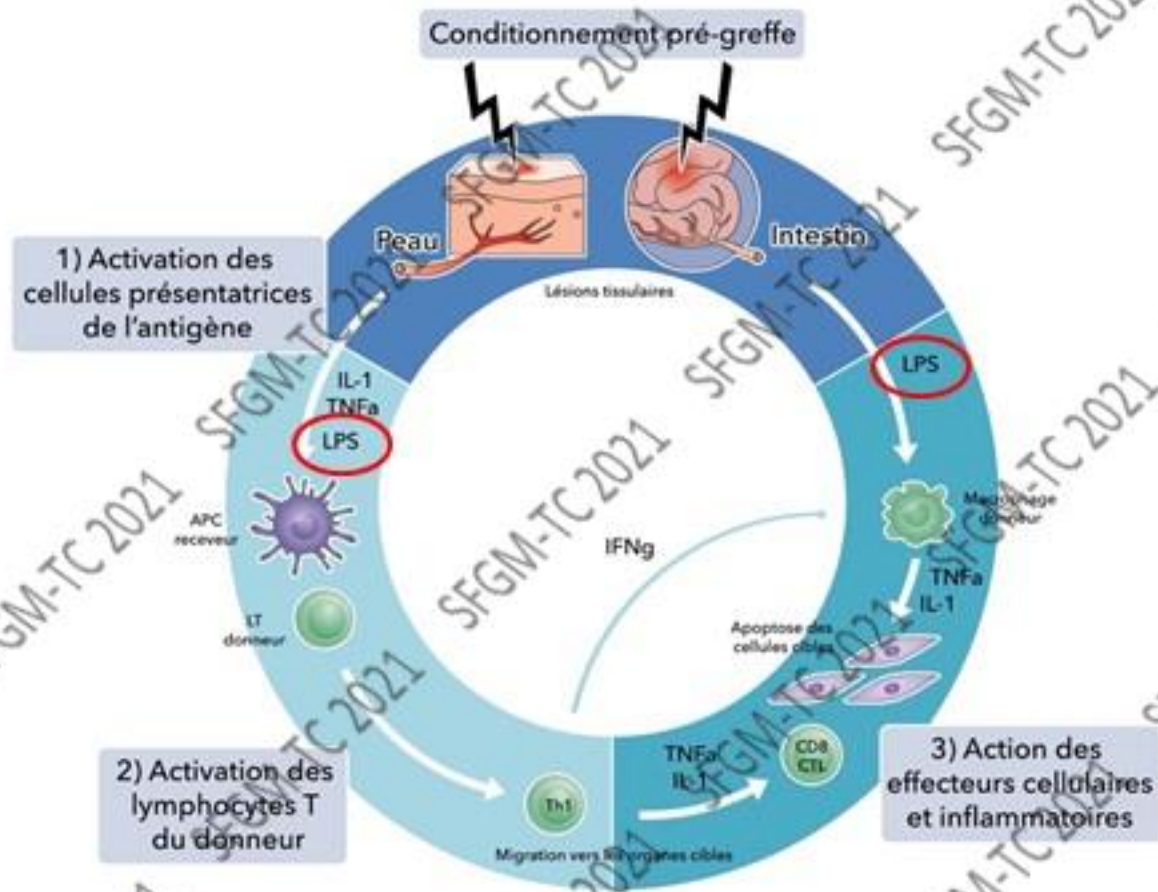


Modulation du métabolisme lipidique comme approche thérapeutique dans la GVH

Cécile Chagué, Etienne Daguindau, Philippe Saas

Le LPS et la GVH : « long time no see »



Ferrata et al., Lancet 2009

Signal initiateur

Blood, 90 (8), 3204-13 1997 Oct 15

Total Body Irradiation and Acute Graft-Versus-Host Disease: The Role of Gastrointestinal Damage and Inflammatory Cytokines

G R Hill, J M Crawford ... J B Ferrara + expand
PMID: 9376604

> J Clin Invest, 102 (10), 1082-91 1998 Nov 15

Tumor Necrosis Factor- Alpha Production to Lipopolysaccharide Stimulation by Donor Cells Predicts the Severity of Experimental Acute Graft-Versus-Host Disease

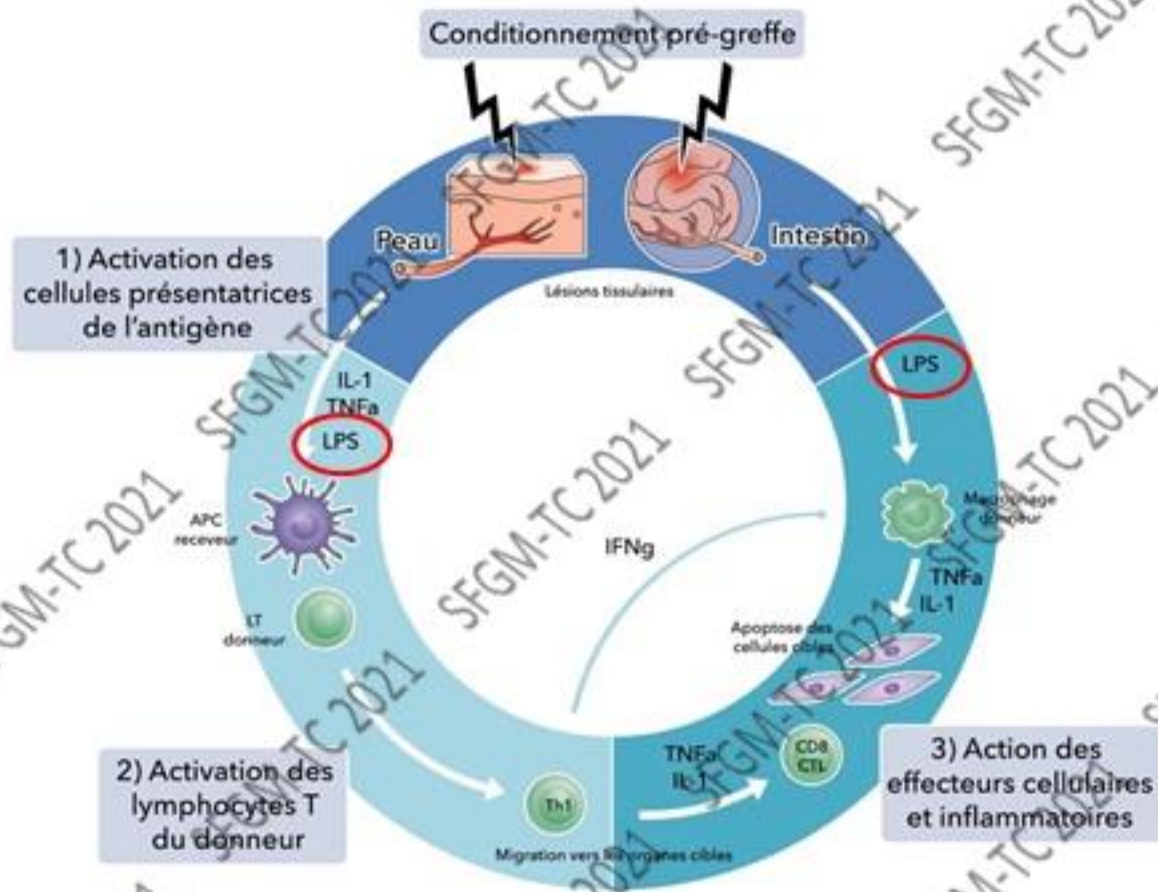
K R Cooke, G R Hill ... J L Ferrara + expand
PMID: 9819375 PMID: PMC509139 / DOI: 10.1172/JCI4285

> Scand J Immunol, 45 (3), 294-300 Mar 1997

Progressive Accumulation of Bacterial Lipopolysaccharide in Vivo During Murine Acute Graft-Versus-Host Disease

K S Price, F A Nestel, W S Lapp + expand
PMID: 9122620 DOI: 10.1046/j.1365-3083.1997.d01-404.x

Le LPS et la GVH : « long time no see »



Ferrata et al., Lancet 2009

Signal initiateur

Cible thérapeutique

> J Clin Invest, 107 (12), 1581-9 Jun 2001

LPS Antagonism Reduces Graft-Versus-Host Disease and Preserves Graft-Versus-Leukemia Activity After Experimental Bone Marrow Transplantation

K R Cook, J Corbitz ... J L Ferrara + expand
PMID: 11413466 PMCID: PMC200193 DOI: 10.1172/JCI12156

> Cell Mol Immunol, 10 (2), 165-75 Mar 2013

TLR4 Inactivation Protects From Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

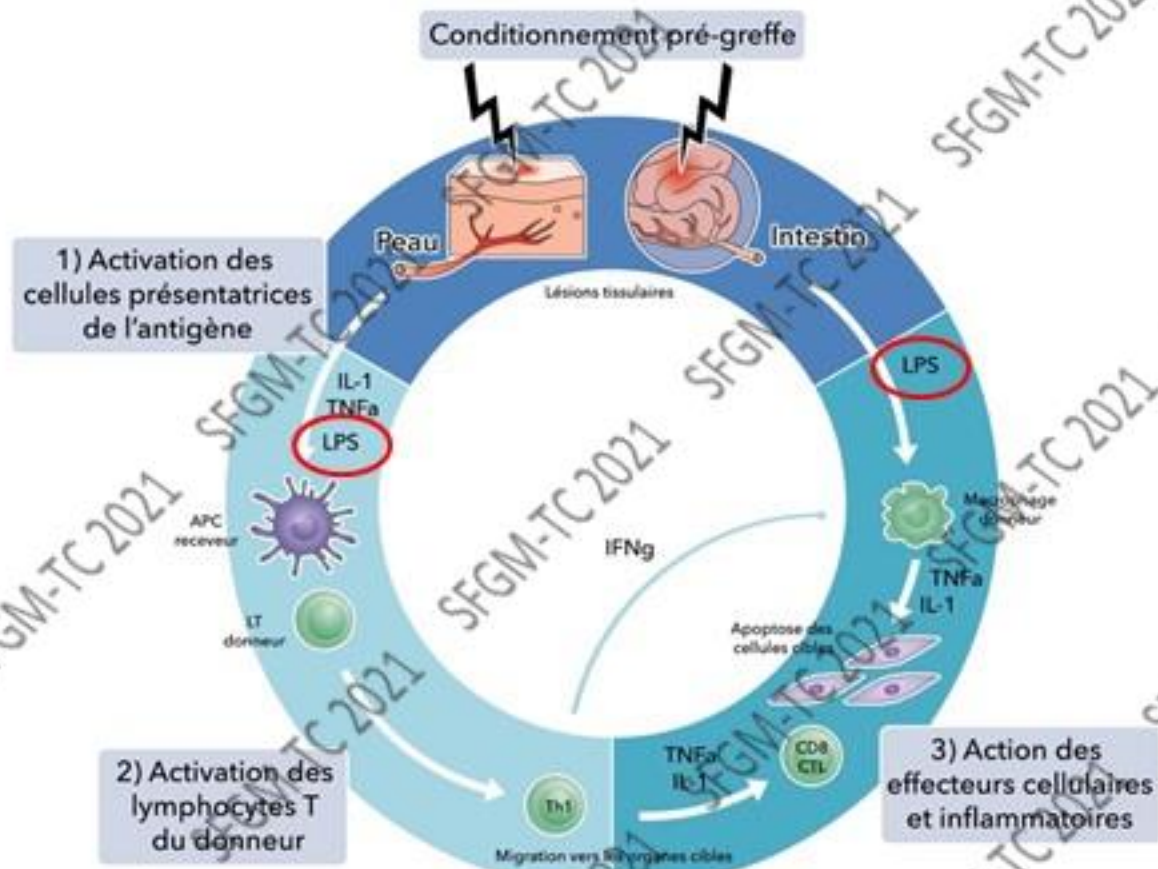
Yi Zhao, Qiuyan Liu ... Zhen Cai + expand
PMID: 23282974 PMCID: PMC36003043 DOI: 10.1038/cmi.2012.58

> Leuk Lymphoma, 60 (6), 1528-1539 Jun 2019

Modulating the Conformation of the TIR Domain by a Neoteric MyD88 Inhibitor Leads to the Separation of GVHD From GVT

Shuai Xing, Xue Zhang ... Ping Zhou + expand
PMID: 30501537 DOI: 10.1080/10428194.2018.1587487

Le LPS et la GVH : « long time no see »



Ferrata et al., Lancet 2009

Signal initiateur

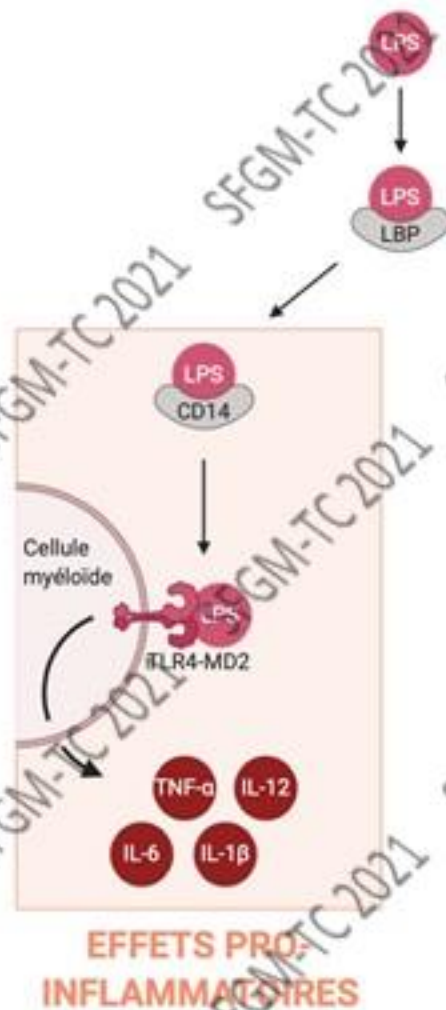
Cible thérapeutique

Limites de la technique LAL

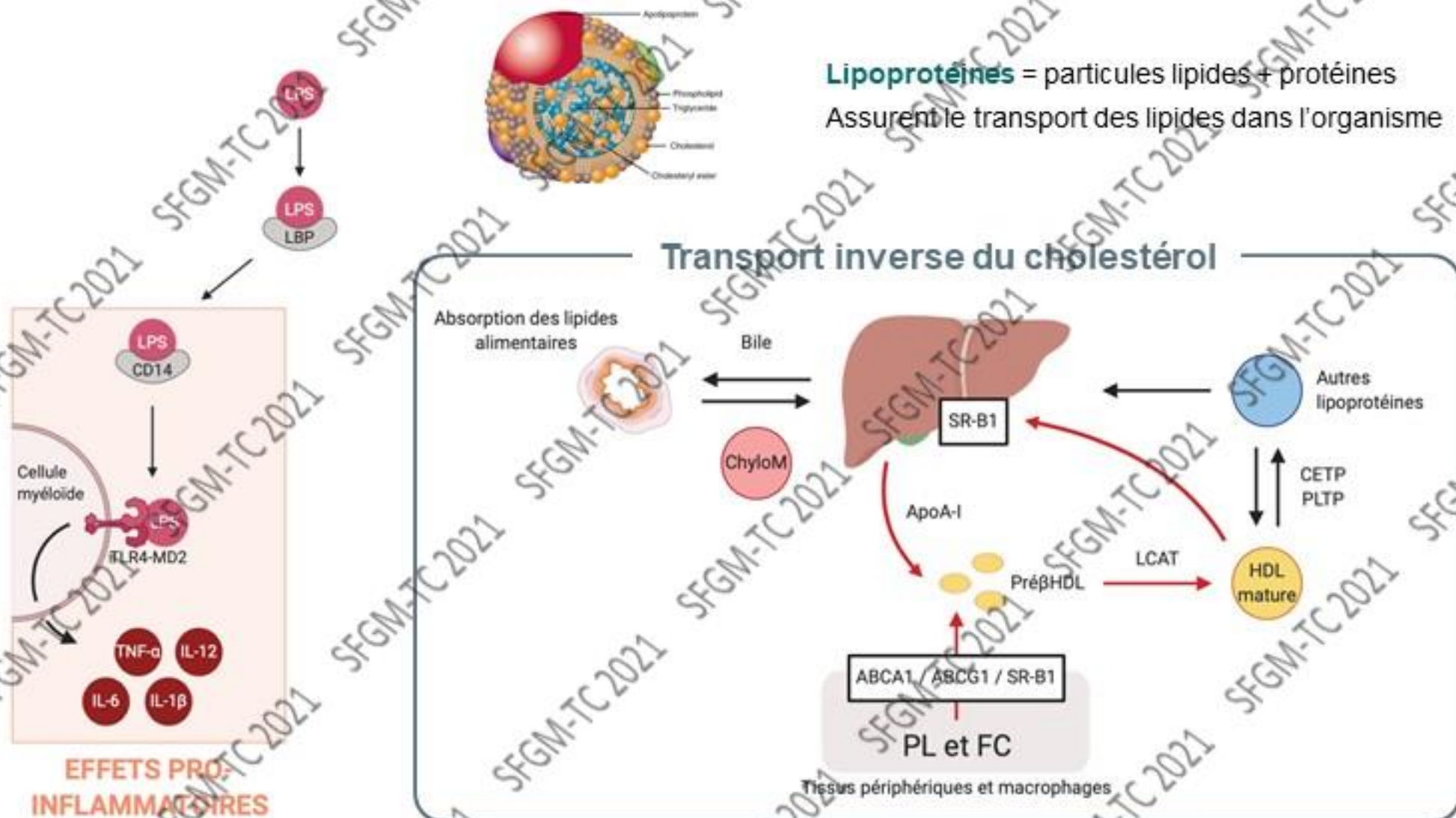
Métabolisme ?

Approche thérapeutique ?

Metabolisme des LPS

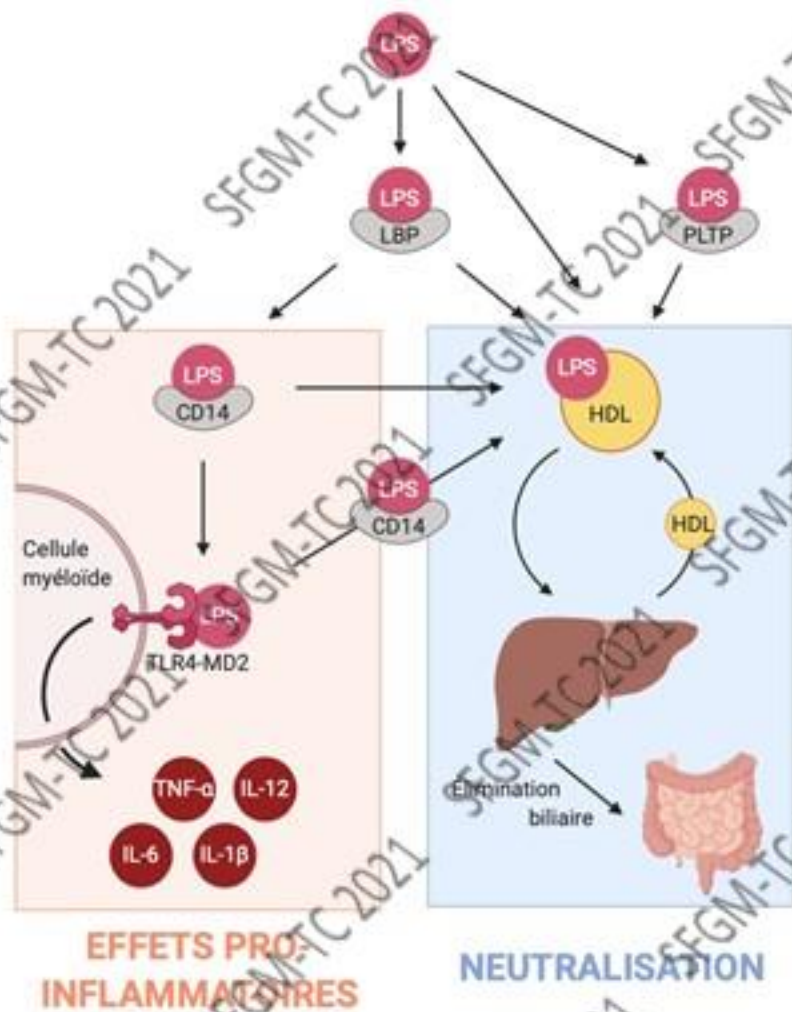


Métabolisme des LPS



d'après Murch et al., Intensive Care Med 2007

Metabolisme des LPS



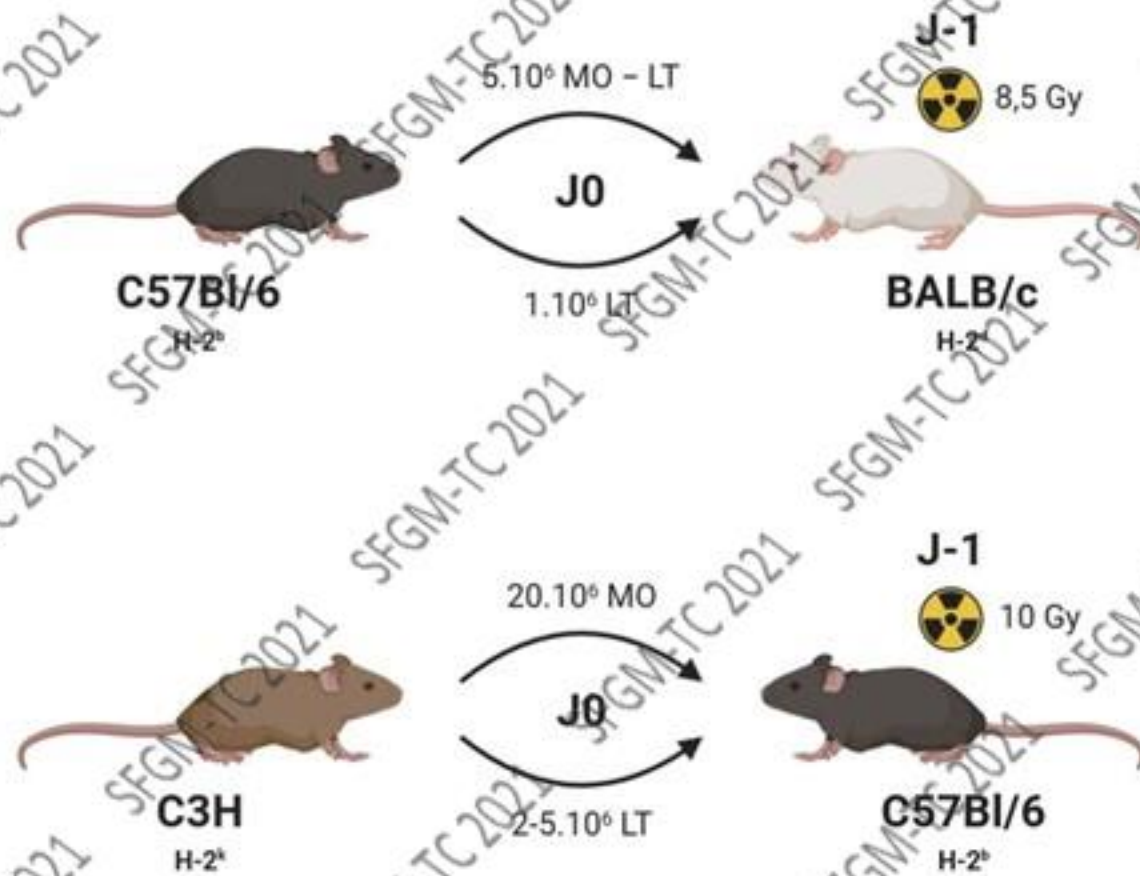
**= TRANSPORT INVERSE DES LPS
ou RLT**

**Fonctionnalité au
cours de la GVH ?**

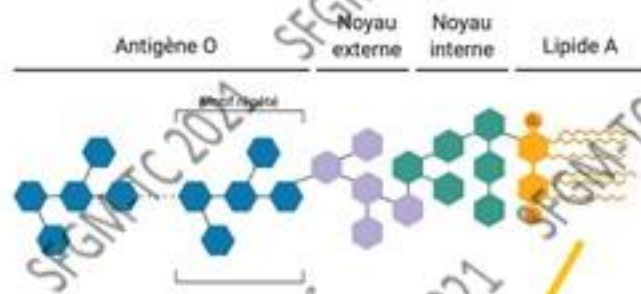
Cible thérapeutique ?

d'après Gautier et Lagrost, Biochem Soc Trans 2011

Modèles murins



Dosage des LPS par Endoquant®



LAP
Plateforme de Lipidomique

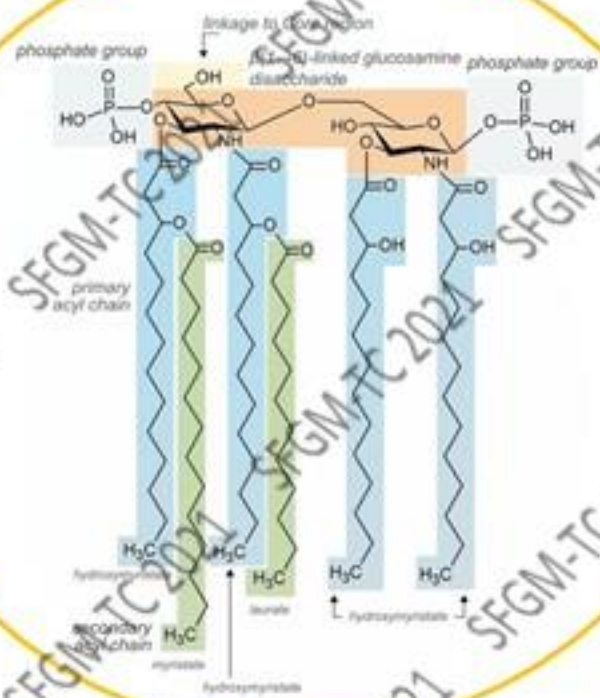
UMR1231

LipSTIC

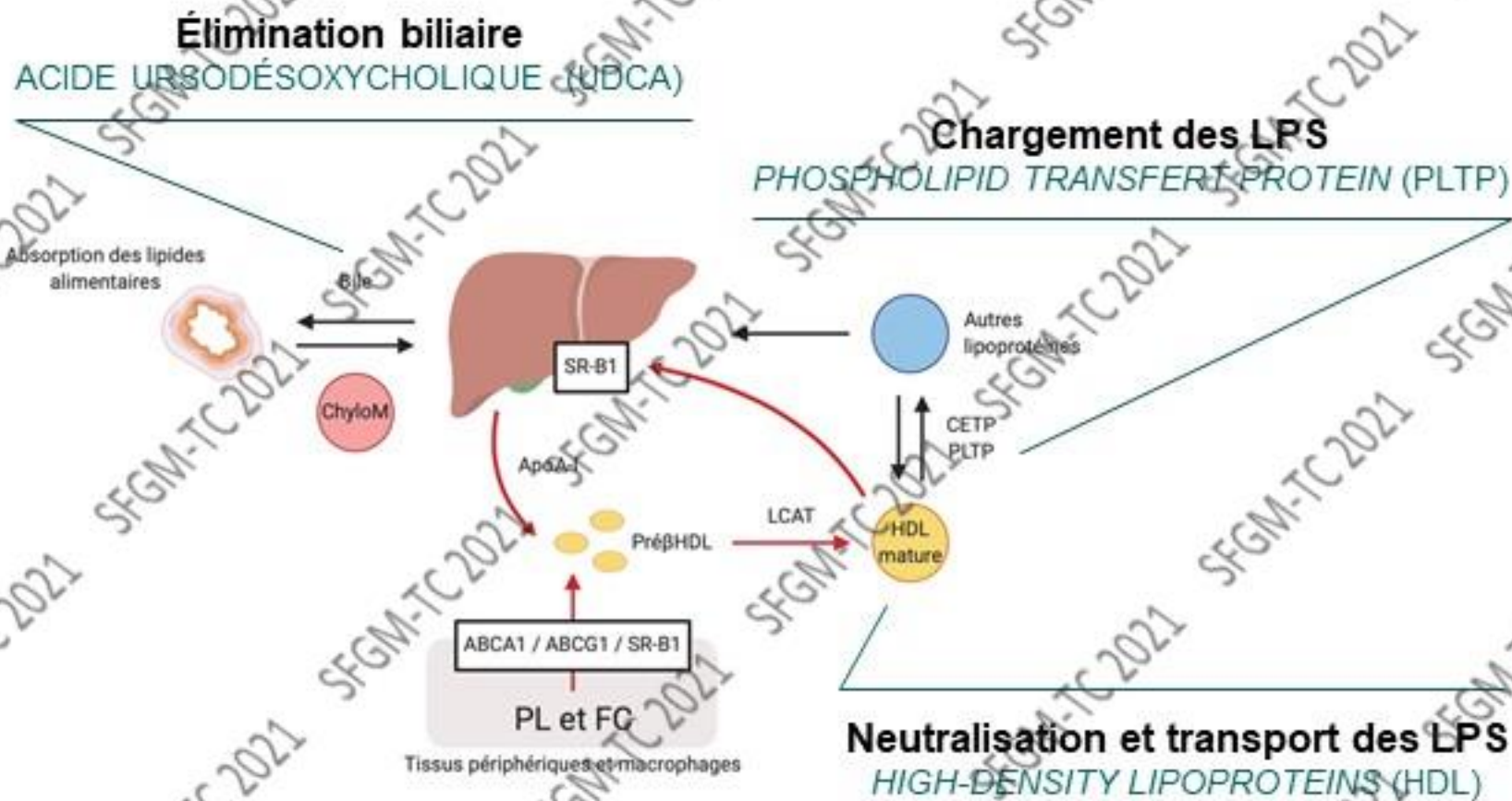
HPLC + MS/MS

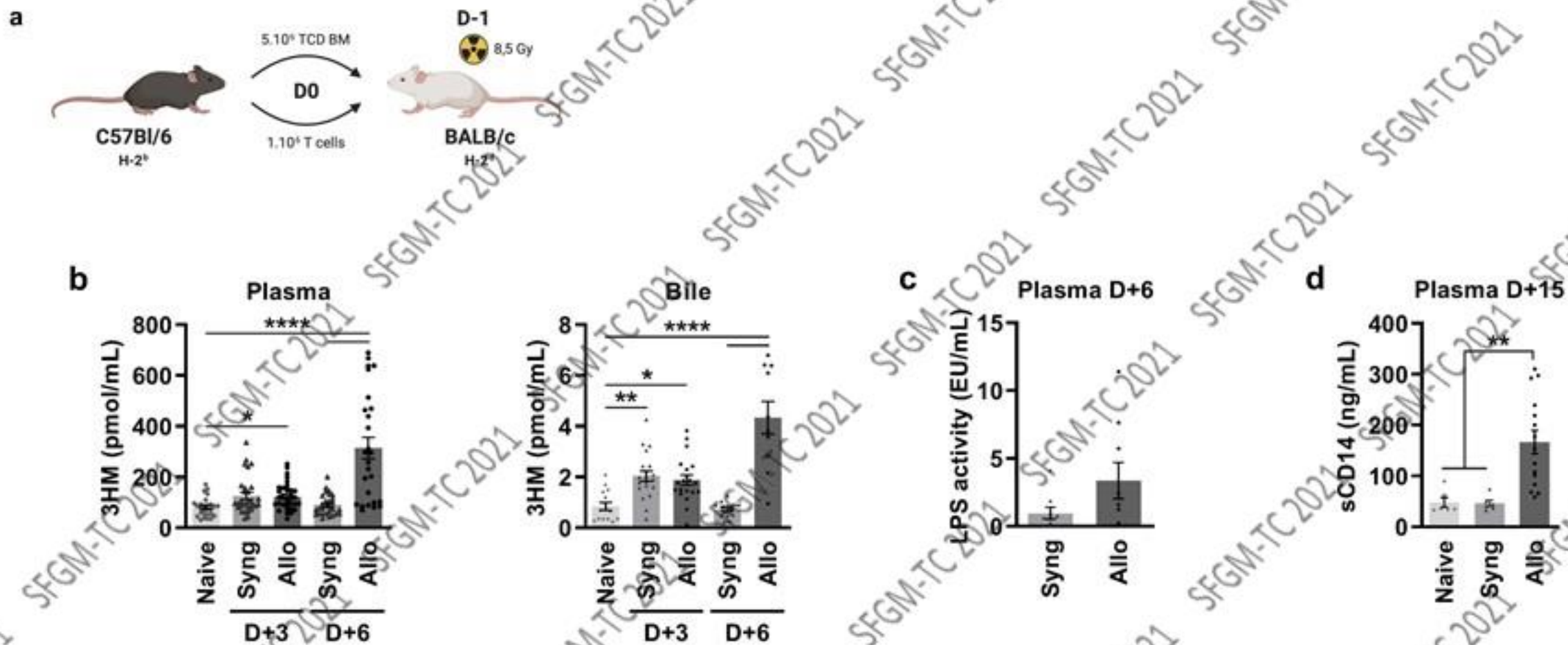
Quantification absolue des acides gras hydroxylés du lipide A.

- Hydroxylaurate C12:0
- **Hydroxymyristate C14:0 (SHM)**
- Hydroxypalmitate C16:0
- Hydroxystéarate C18:0

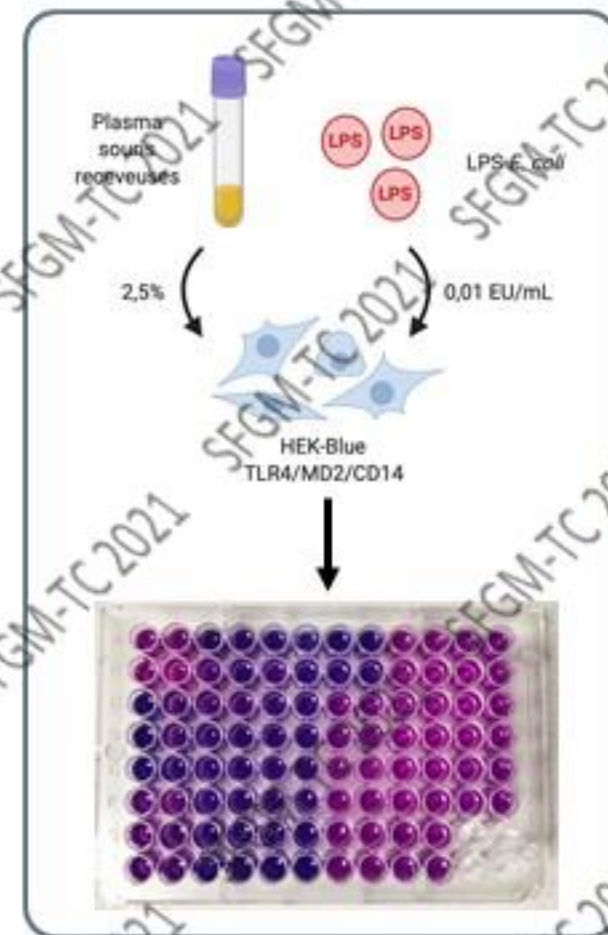
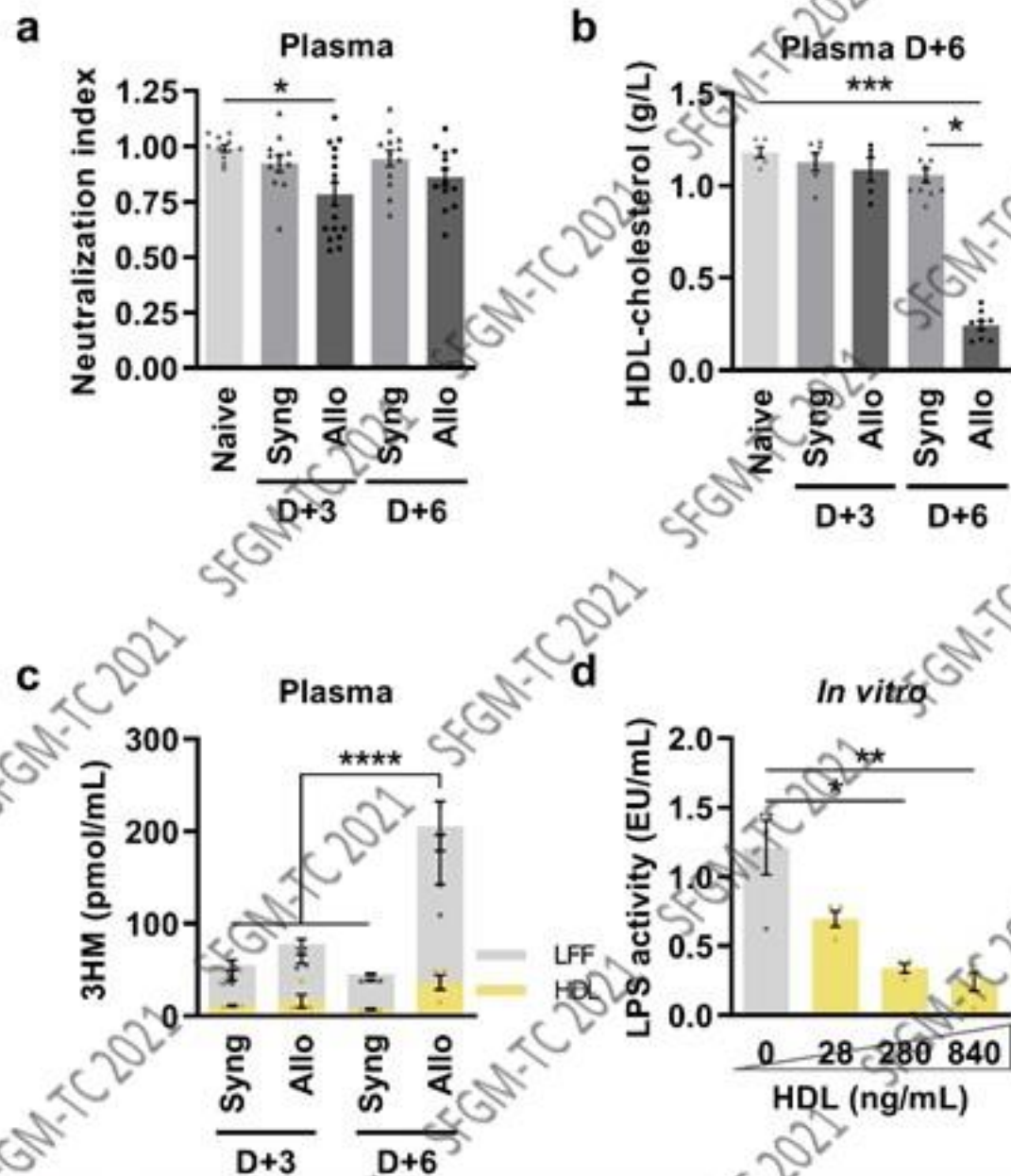


Stratégies de modulation du RLT

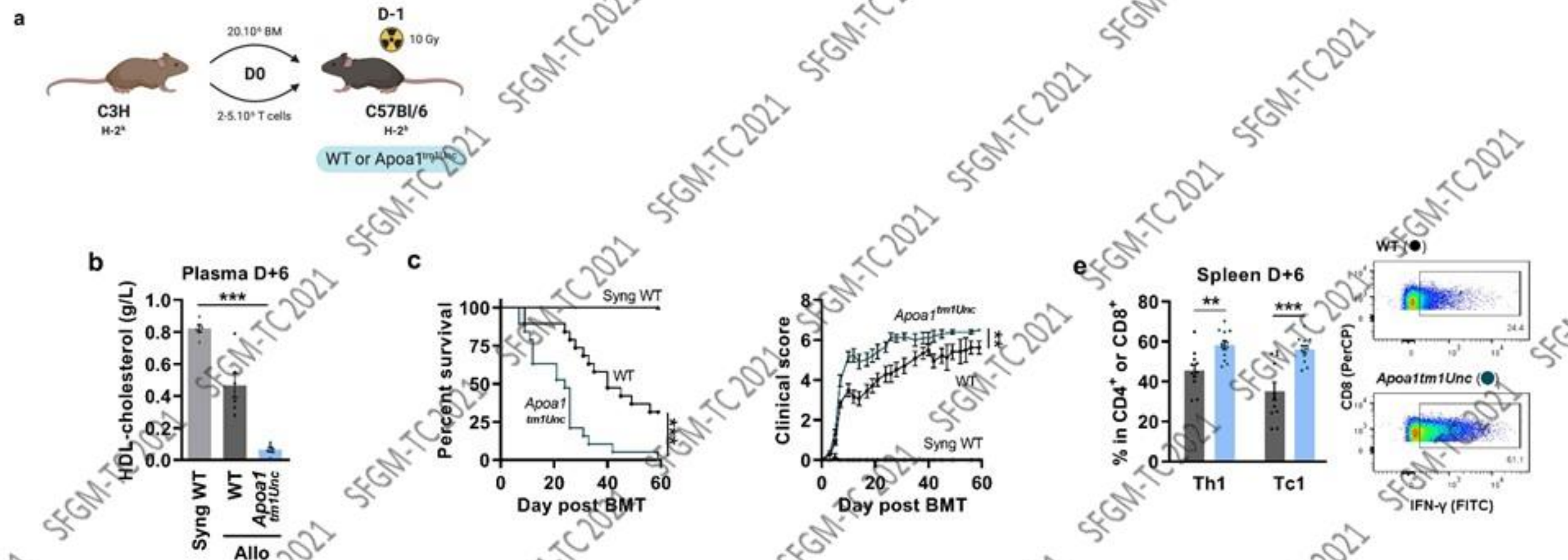




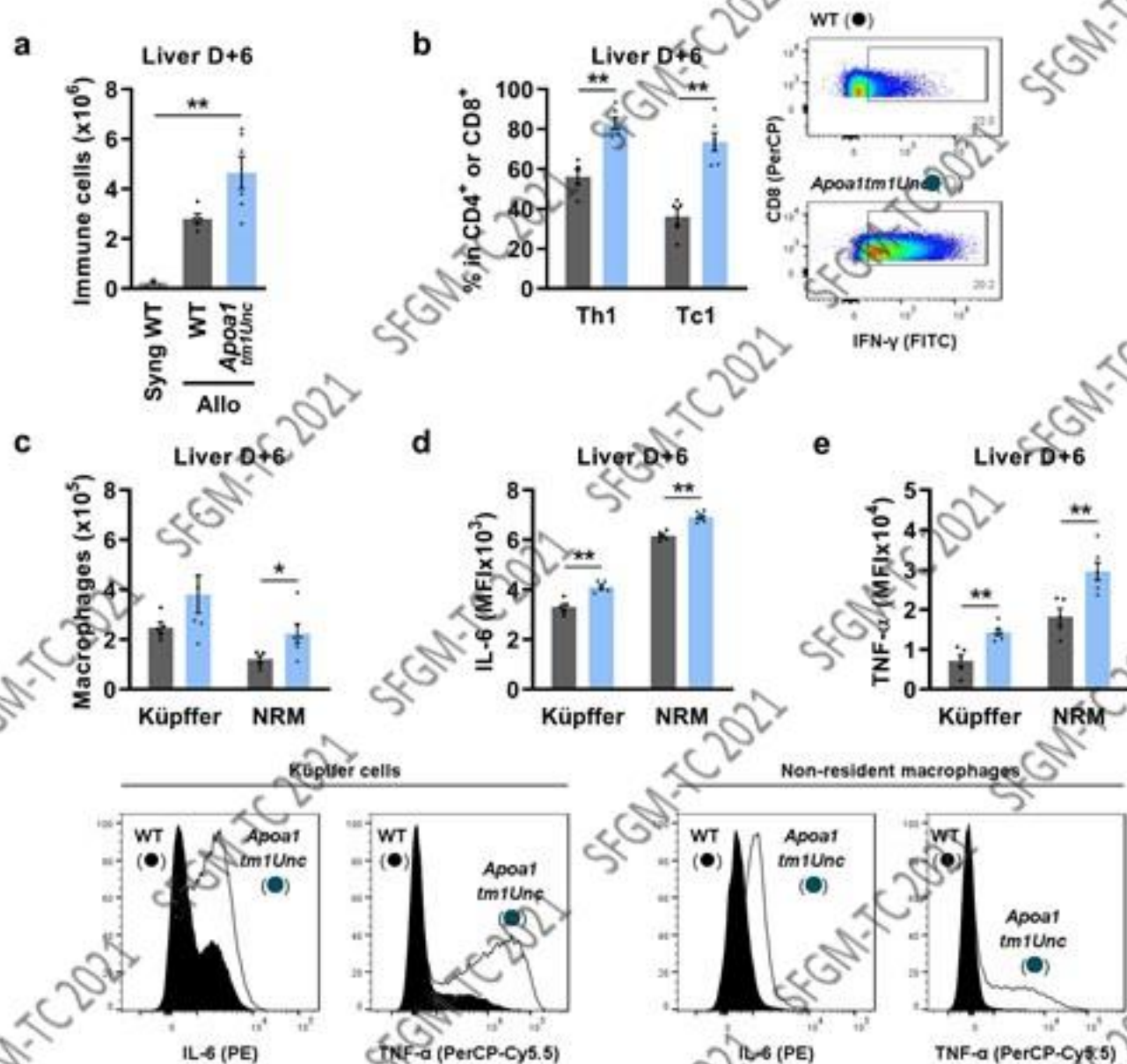
L'administration de LT allogéniques induit une translocation précoce de LPS chez les souris receveuses.



L'augmentation de LPS systémique est associée à une moindre neutralisation due à un effondrement des HDL

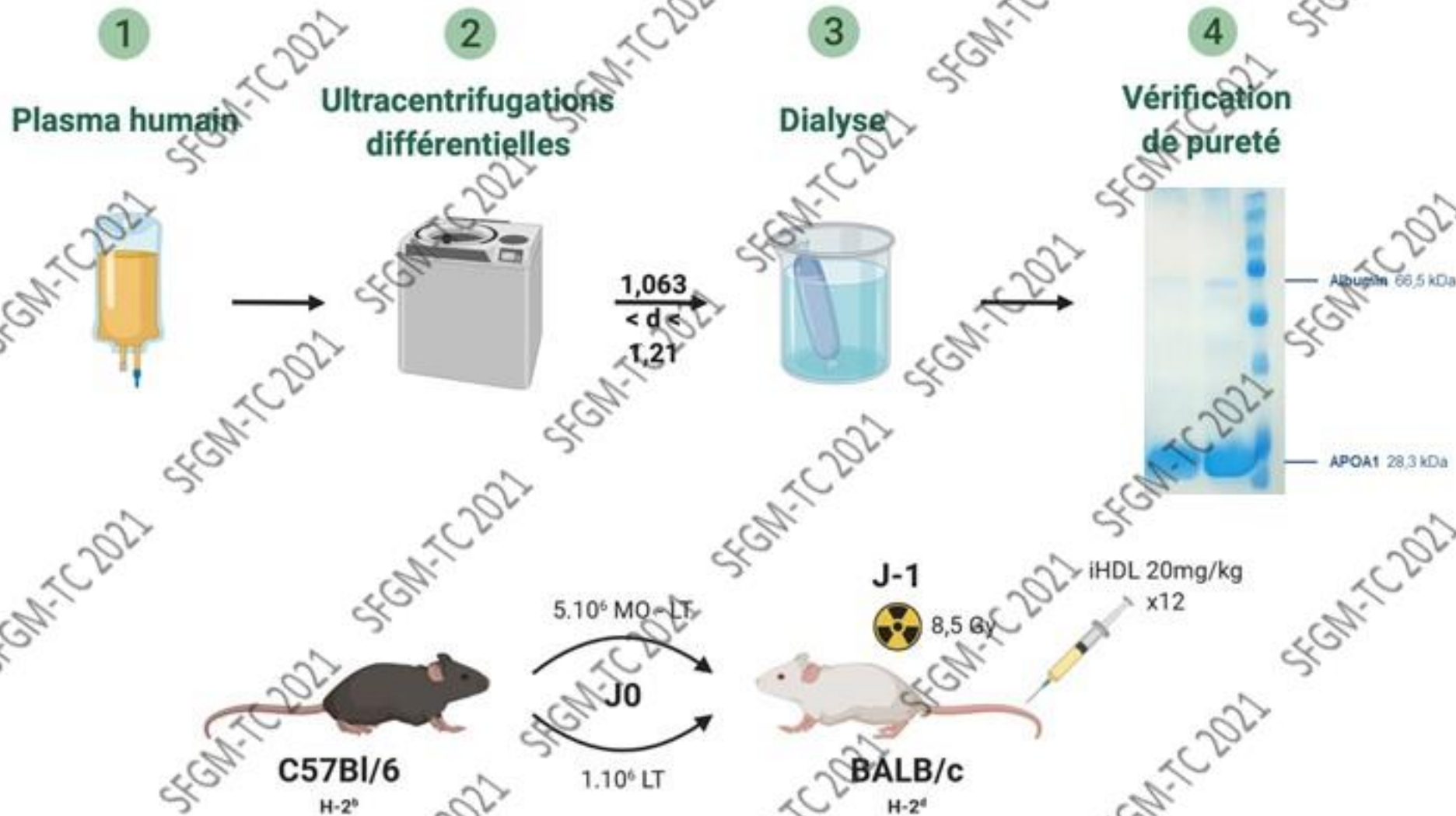


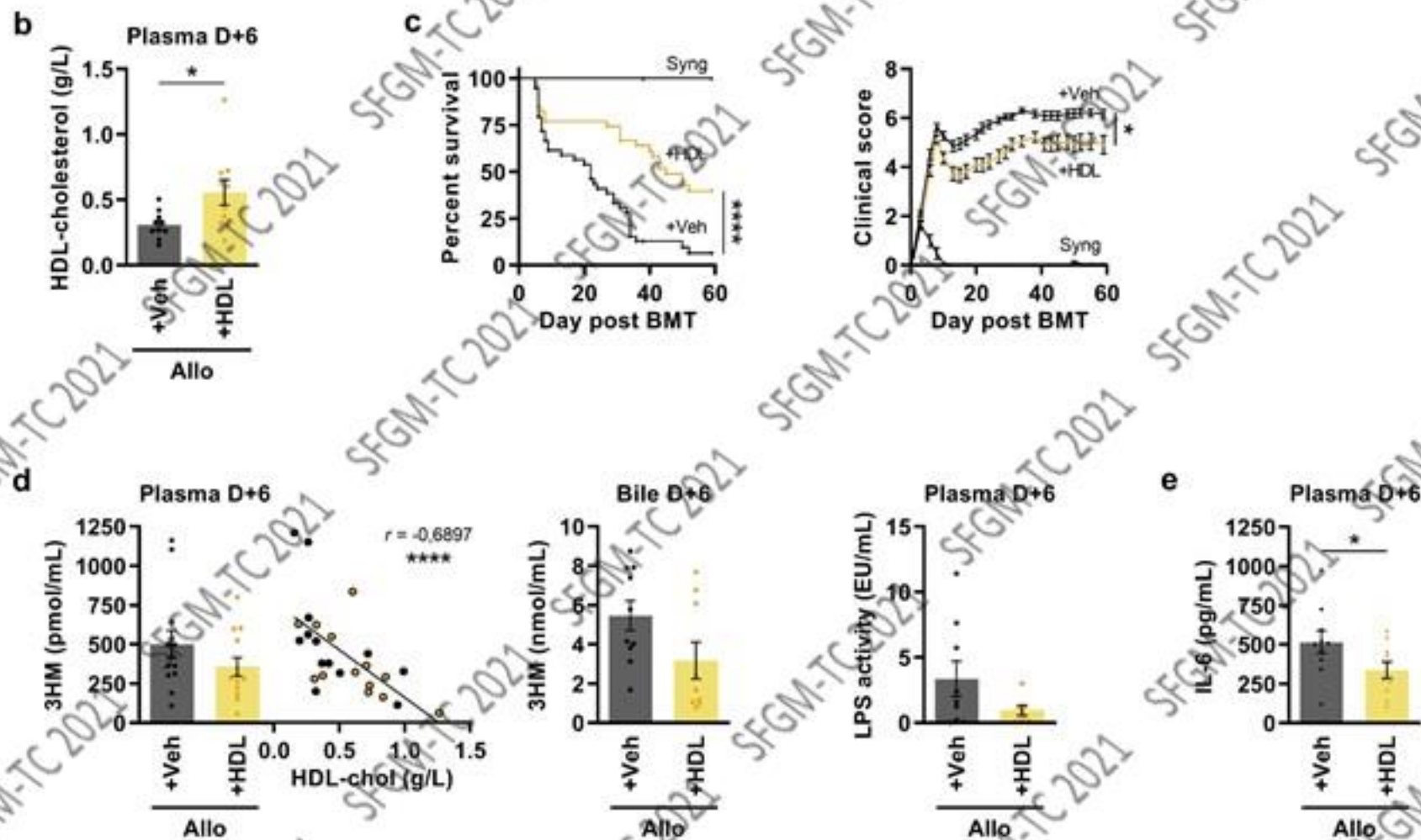
L'absence de synthèse d'apolipoprotéine et de HDL circulantes aggrave la sévérité de la GVH.



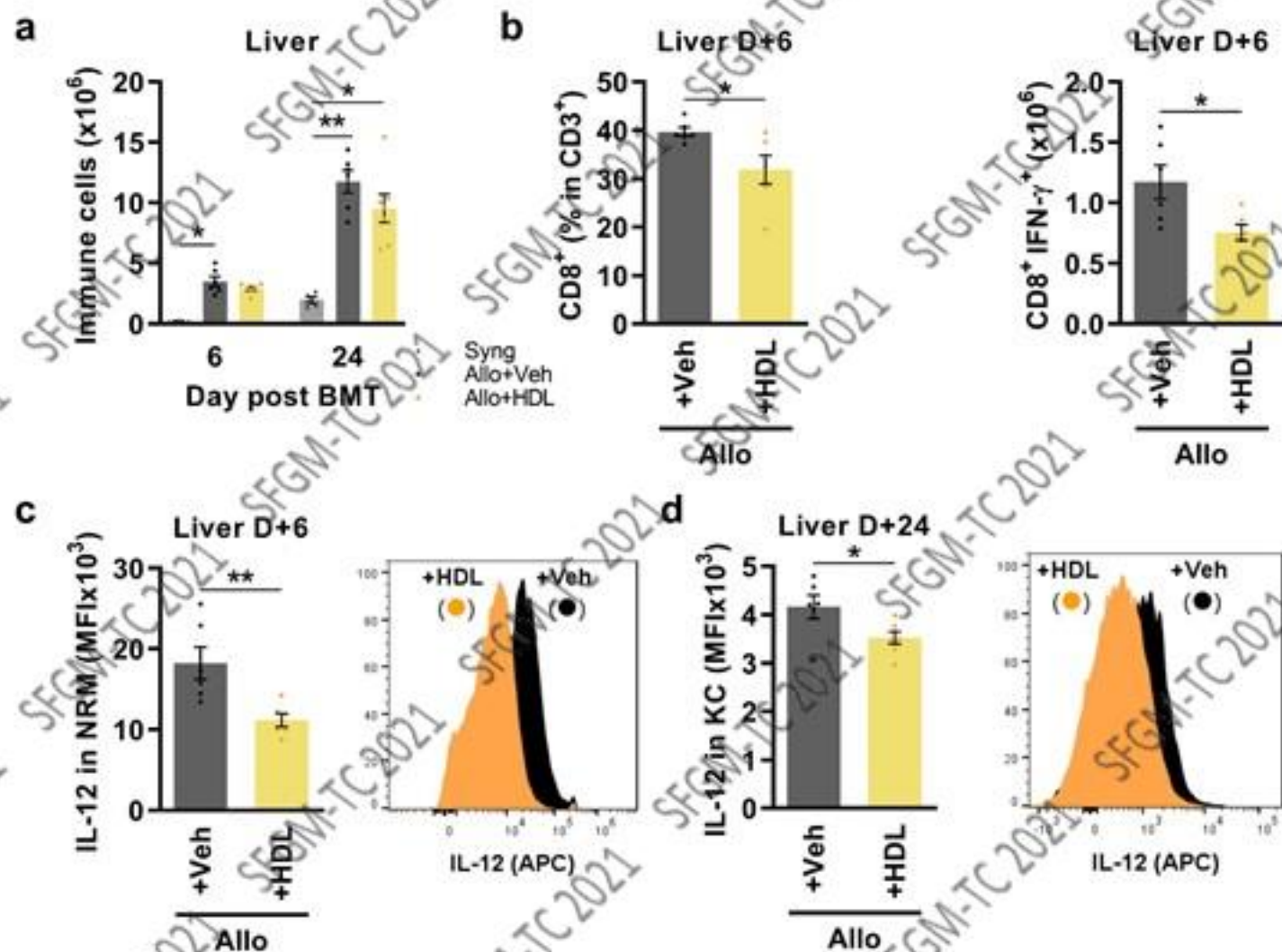
L'absence de synthèse d'apolipoprotéine et de HDL circulantes accroît l'infiltration de cellules immunitaires pro-inflammatoires dans le foie.

L'administration de HDL comme approche prophylactique de la GVH

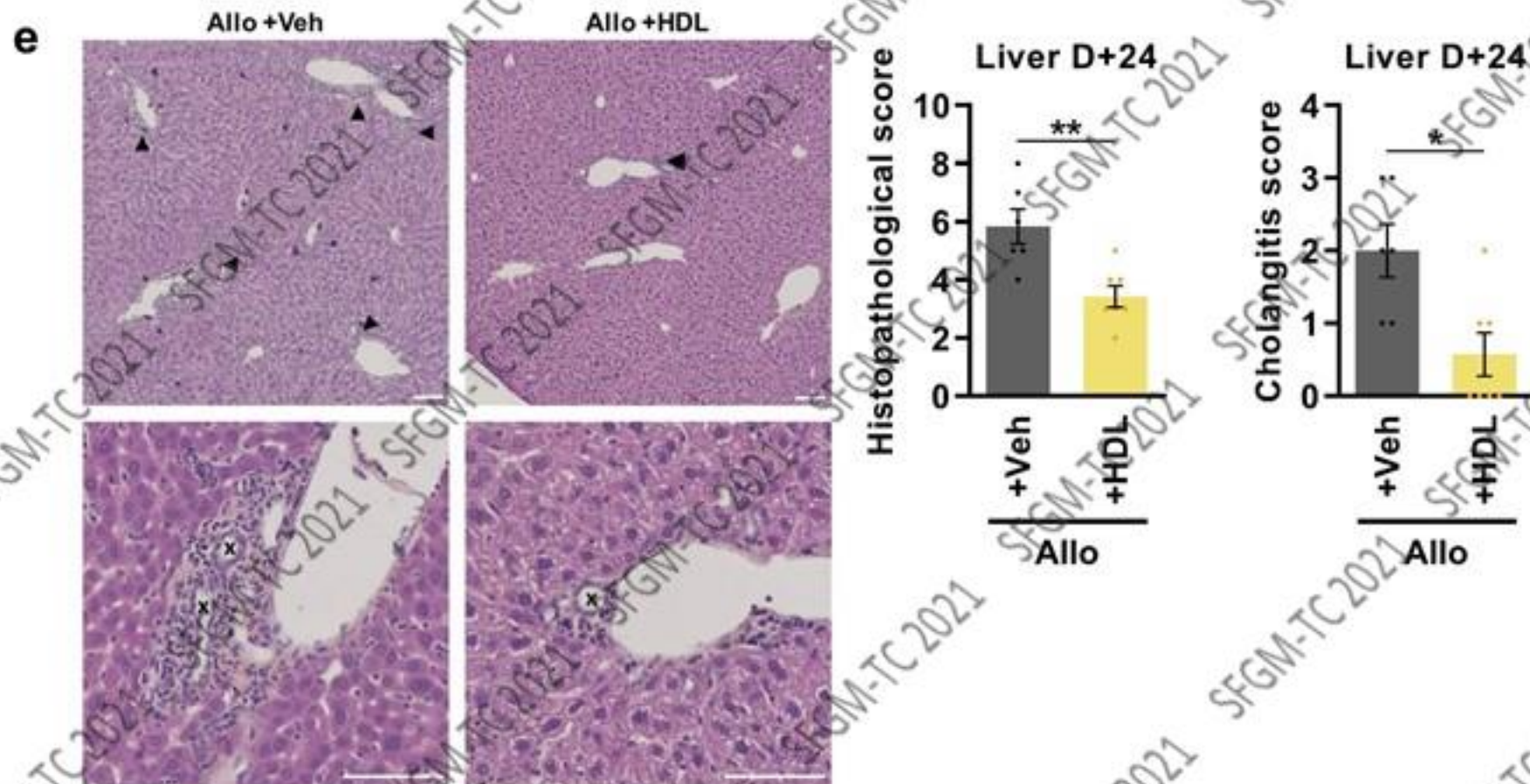




L'administration de HDL réduit la sévérité de la GVH et neutralise partiellement le LPS disponible.

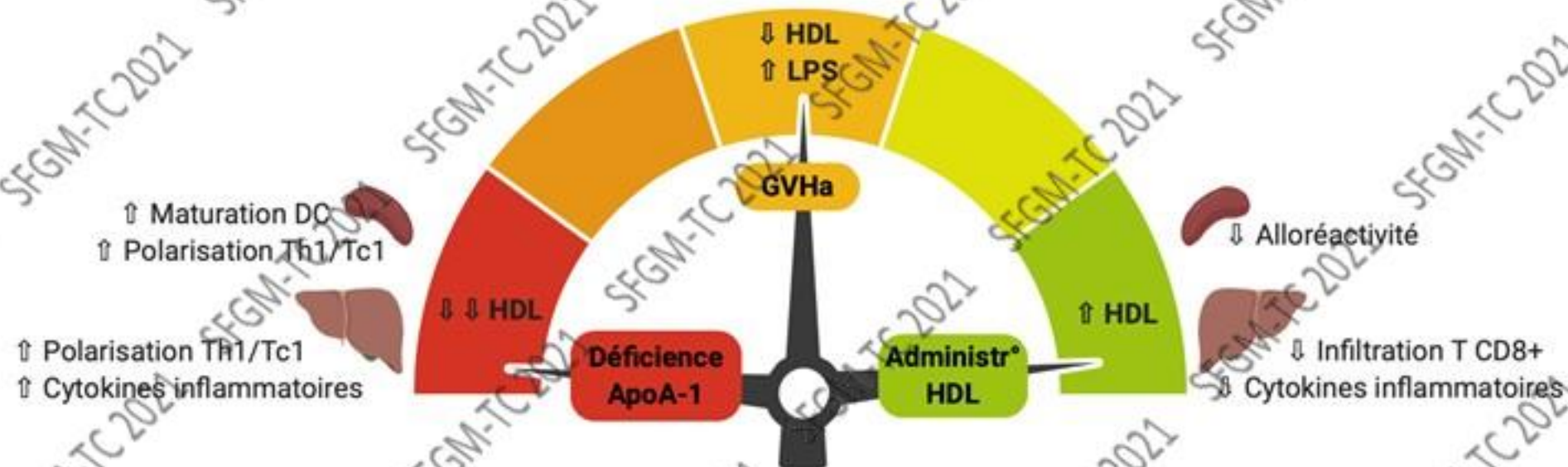


L'administration de HDL diminue la production d'IFN- γ des lymphocytes T et la production de CK inflammatoires des macrophages dans le foie.



L'administration de HDL réduit la sévérité de la GVH hépatique et notamment la cholangite.

Conclusion



Conclusion

Patent

n°WO/2021/048268

« USE OF HDL IN THE PROPHYLAXIS OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE »

Inventors : C. Chagué, E. Daguindau, P. Saas
Deposit: 10.09.2020 – Publication: 18.03.2021

MetAlloLip

Étude clinique

NCT03918343
CHRU Besançon + Nancy



Article en cours
de soumission

HDL infusion in the prevention of experimental acute graft-versus-host disease

Cécile Chagué¹, Thomas Gattier², Jean-Paul Pais de Barros², Audrey Wetzel¹, Georges Tarris^{1,3}, Laurent Martin^{1,3}, Séverine Valmary-Dégano⁴, Valérie Deckert², Laurent Lagros², Etienne Daguindau^{1,5*}, Philippe Saas¹



Merci pour votre attention !

Right

UNITÉ
DE RECHERCHE
EN SANTÉ

« HDL-Therapy Team »

Pr. Philippe Saas

Dr. Cécile Chagué

Lise Benjemia

Joey Cottin

Financements

UBFC

UNIVERSITÉ
BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

Inserm

La science pour la santé
From science to health



REGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTE

