

Génomique fonctionnelle dans l'athéromatose

EA 3740 – Université Claude Bernard Lyon 1

Directeur

Giampiero Bricca

Effectif

20

Objectifs

Identification de cibles pharmacologiques et des répondeurs à une thérapeutique dans le domaine de la prévention des maladies cardio-vasculaires.

Création

1^{er} janvier 2003

Coordonnées

Faculté de médecine
RTH Laennec
Rue Guillaume Paradin
69372 Lyon
Téléphone :
04 78 77 87 68
Télécopie :
04 78 77 87 69
Mél. :
bricca@lyon.inserm.fr

Thèmes de recherche

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans les pays industrialisés et une part importante des dépenses de santé. L'existence de plusieurs facteurs de risques (hypertension, diabète, hypercholestérolémie, obésité,...) aboutissant aux mêmes conséquences pathologiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque) pose le problème des mécanismes sous-jacents.

Le système rénine-angiotensine occupe une position centrale et joue un rôle clé non seulement sur le niveau des facteurs de risques mais également sur le processus de remodelage qui affecte les tissus cardiaques et vasculaires. Il pourrait donc constituer une des roues d'entraînement par lesquelles les facteurs de risque se potentialisent, en particulier l'hypertension et le diabète de type 2.

L'EA 3740 développe son activité autour de trois axes : 1. l'identification des réseaux de gènes mis en jeu dans le développement de l'hypertrophie cardiaque, 2. les angiotensines de la paroi artérielle dans le développement de l'athérome et leurs implications chez les patients diabétiques de type II et 3. le rôle des molécules d'adhésion dans les interactions cellulaires à l'origine de l'athérosclérose. L'activité de l'EA 3740 comporte de plus un versant biostatistique de data mining du signal cardio-vasculaire et des données du transcriptome. Les membres du groupe biostatistique ont développé une méthode pour l'identification d'agrégats statistiques de variables issues des séries temporelles des données cardio-vasculaires. Cette méthode est maintenant développée pour l'analyse de données cliniques et de données du transcriptome.

Réseaux géniques dans l'hypertrophie cardiaque

En partant de l'observation que différents facteurs sont susceptibles d'aboutir, indépendamment les uns des autres, à l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG) et que celle-ci est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'événements cardio-vasculaires, nous recherchons les réseaux de gènes mis en jeu par chacun des facteurs de risque dans la perspective d'identifier la contribution respective dans une situation complexe. À partir de modèles animaux (rats-souris) ou chacun des facteurs peut être contrôlé, nous avons pu montrer que des modifications caractéristiques de l'HVG pouvaient avoir des supports moléculaires différents suivant les facteurs déclenchants et mettre en évidence des modifications d'expression génique dans le cœur caractéristiques des hypertensions induites par l'activation du système rénine-angiotensine. Nos travaux se développent maintenant autour de l'analyse des données du transcriptome cardiaque pour

caractériser le comportement des réseaux de gènes chez l'animal soumis à différentes conditions expérimentales.

L'athérome carotidien

Nous avons montré que d'autres enzymes que la rénine et l'enzyme de conversion, capables de contribuer à la production d'angiotensine II, notamment les cathepsines D et G et la kallikréine tissulaire, sont exprimées dans la paroi artérielle humaine par les cellules musculaires lisses. De plus, en comparant les contenus en ARNm des plaques d'athérome à ceux des zones adjacentes macroscopiquement intactes, nous avons démontré que la cathepsine G et la kallikréine tissulaire étaient surexprimées dans les lésions athéromateuses évoluées. Les corrélations entre les taux des ARNm de l'angiotensinogène, des récepteurs AT1 et de la cathepsine G suggèrent l'existence de co-régulations entre ces trois gènes, en particulier au cours du processus athéromateux. Nous avons ainsi pu montrer que les patients diabétiques de type II présentent des taux d'ARNm pour l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion nettement plus élevés que les patients non diabétiques, suggérant une activation des capacités de production vasculaires des angiotensines chez ces patients. De même, nous avons montré l'existence d'interactions entre processus athéromateux et diabète de type II. En effet, alors que chez les patients non diabétiques, il existe une augmentation des ARNm des PPAR α , β et γ , cette augmentation est absente chez les patients diabétiques de type II. L'ensemble de ces résultats conforte les hypothèses que d'une part les mécanismes d'activation des angiotensines tissulaires sont pluriels et que d'autre part la même pathologie peut résulter de la mise en jeu de différents mécanismes.

Les molécules d'adhésion

La P-sélectine est une molécule exprimée à la membrane plasmique des plaquettes sanguines et des cellules endothéliales. Dans un modèle de souris qui développe l'athérosclérose nous avons pu montrer l'implication de la P-sélectine dans la constitution des plaques d'athérome. Différents variants (polymorphisme) du gène codant pour la P-sélectine ont été décrits et certains sont associés à une prévalence accrue d'événements cardio-vasculaires. Certains de ces variants aboutissent à des substitutions d'acides aminés dans la protéine mature. Les propriétés fonctionnelles de ces variants et leur incidence sur l'athérosclérose sont actuellement étudiées. Les mécanismes cellulaires mis en jeu par la liaison de la P-sélectine à son récepteur cellulaire sont de plus étudiés par une approche transcriptomique.