

UNE RECHERCHE
SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

La mécano-transduction dans les cardiomyopathies

| Dr Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Pour mieux comprendre la pathophysiologie de la cardiomyopathie, des chercheurs de l'Université et de la Clinique universitaire de Gand étudient de près le processus de mécano-transduction.

Cette étude a pour but d'optimiser la prise en charge et le traitement des patients souffrant de maladies du muscle cardiaque. Elle est partiellement financée par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

Dans le monde occidental, les maladies du muscle cardiaque ou cardiomyopathies représentent une cause de morbidité et de mortalité relativement importante. Il s'agit d'affections du muscle cardiaque qui ne sont ni occasionnées par des lésions coronaires, ni par l'hypertension, ni par des maladies valvulaires ou congénitales.

On distingue cinq catégories de cardiomyopathie: la forme hypertrophique, la forme dilatée, la forme arythmogène, la variante restrictive et un groupe non-classé. Ces affections ont une étiologie relativement diversifiée. Chaque catégorie présente autant de formes génétiques que non-génétiques. De plus amples recherches au sujet de ces maladies doivent nous permettre de mieux comprendre leur pathophysiologie, ce qui à son tour aura sans aucun doute un impact positif sur leur traitement.

La contraction normale des cellules du myocarde dépend largement du bon fonctionnement d'un élément crucial,

le sarcomère. Par ailleurs, la fonction cardiaque repose entre autres sur la transmission de signaux mécaniques à partir de senseurs situés dans la matrice extracellulaire entourant les cellules myocardiques et entre les cellules avoisinantes.

Les cellules enregistrent les stimulations mécaniques auxquelles elles sont soumises et s'adaptent. Ce processus mécano-biologique est appelé "sensibilité et mécano-transduction". Il est réglé par des complexes protéiques bien spécifiques qui relient les cellules entre elles et les cellules avec leur environnement.

On sait encore peu de choses sur la façon précise dont les cardiomyocytes communiquent avec la matrice extracellulaire et les cellules environnantes. Il en va de même en ce qui concerne l'interaction entre les différentes protéines ainsi qu'avec les sarcomères. Une cardiomyopathie peut survenir suite à des lésions dans un des multiples gènes responsables du codage de certains éléments de ces complexes protéiques.

.....
Nous espérons élucider les mécanismes à l'origine des cardiomyopathies en étudiant la mécanotransduction dans le myocarde.
.....

De gauche à droite:
Professeur Julie De Backer,
Professeur Jolanda Van Hengel
et Docteur Marjolijn Renard



Complexes protéiques

Pour comprendre le rôle des complexes protéiques, ainsi que leur interaction dans et entre les cellules du myocarde et de la matrice extracellulaire, Marjolijn Renard, chercheuse en biotechnologie au service de génétique médicale à l'UZGent, mène actuellement une étude sur deux types de cardiomyopathie. Il s'agit de la maladie de Marfan, dont l'étiologie repose sur des mutations dans une composante de la matrice extracellulaire, et de la cardiomyopathie arythmogène, causée par des mutations de gènes codant pour des protéines qui relient les cellules entre elles.

“L'enregistrement par les cellules ou la matrice d'une stimulation mécanique et la transformation de celle-ci en signaux biochimiques ou électriques est un processus dans lequel des complexes protéiques jouent un rôle important au niveau de la membrane cellulaire, que ce soit entre les cellules ou entre celles-ci et la matrice”, souligne la biotechnicienne.

“Ces complexes protéiques ne fonctionnent pas tout seuls, mais sont liés à l'appareil de contraction intracellulaire

des cellules du muscle cardiaque. C'est ainsi que ces deux groupes de complexes protéiques peuvent également communiquer entre eux. Cette communication est essentielle pour que la transduction mécanique se fasse de façon coordonnée et pour que le muscle cardiaque fonctionne normalement.”

Dans son étude Marjolijn Renard se concentre spécialement sur deux formes de cardiomyopathie: sur le type arythmogène et sur le syndrome de Marfan qui se caractérise par une dilatation cardiaque.

Dans le cas de la cardiomyopathie arythmogène les cellules du myocarde ventriculaire sont progressivement remplacées par du tissu fibro-adipeux augmentant ainsi le risque d'arythmie ventriculaire.

La cardiomyopathie par dilatation se caractérise par une dysfonction systolique et une dilatation du ventricule gauche. Son étiologie génétique est hétérogène. Elle trouve son origine dans des mutations de gènes codant pour des protéines responsables de plusieurs

éléments du sarcomère, du squelette cellulaire, des desmosomes (adhérences entre cellules adjacentes), des mitochondries (dont le rôle essentiel est d'assurer l'oxydation, la respiration cellulaire et la mise en réserve d'énergie par la cellule) et des canaux ioniques (voies de passage d'ions à travers la bicouche lipidique cellulaire.

En plus du bon fonctionnement de ces composantes cellulaires, il semble que l'intégrité de la matrice extracellulaire soit importante pour l'activité normale du muscle cardiaque, puisque les patients souffrant du syndrome de Marfan présentent également une forme de cardiomyopathie dilatée.

Des souris et des hommes

“Avec notre projet nous espérons découvrir les mécanismes sous-jacents qui sont à l'origine de la cardiomyopathie. Nous étudions le rôle de certains éléments de la mécano-transduction dans le myocarde. Pour ce faire nous utilisons des modèles murins transgènes spécifiques pour phénotypage cardiaque in vivo, ainsi que du tissu cardiaque de provenance murine et humaine pour analyse

FIGUUR

Schematische weergave van een hartspiercel die enerzijds in contact staat met de extracellulaire matrix en anderzijds met een naburige hartspiercel via respectievelijk cel-matrix en cel-cel eiwitcomplexen. Belangrijke componenten waarop we zullen focussen in ons onderzoek, het extracellulaire fibrilline-1 eiwit en enkele eiwitten van de cel-cel eiwitcomplexen, zijn weergegeven in het groen. Het sarcomeer of het contractiele apparaat van de hartspiercel vormt een link tussen de componenten van interesse.

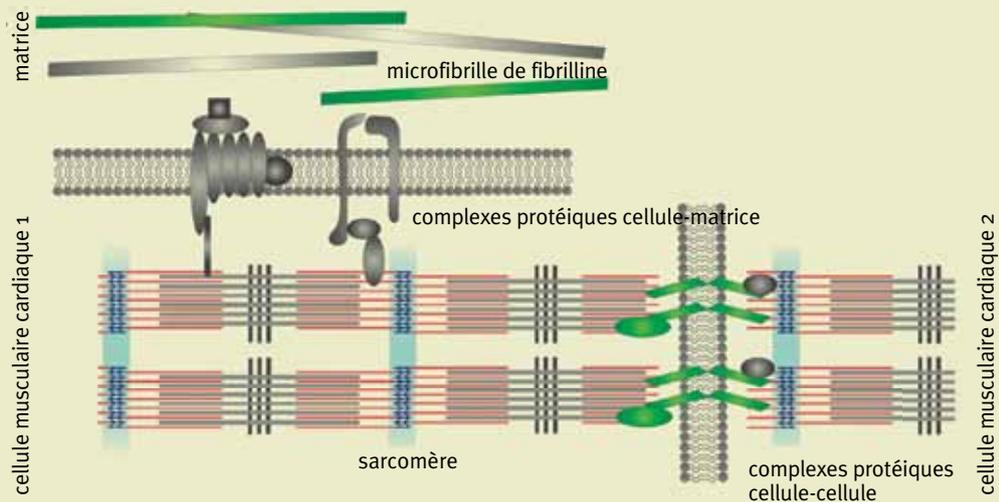
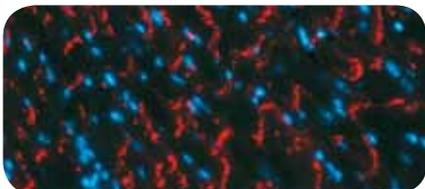


PHOTO 1 : Myocarde humain



Tissu myocardique humain visualisé par microscopie électronique à transmission

PHOTO 2 : Myocarde murin



L'immunofluorescence fait apparaître la connexine-43 (en rouge), une protéine de jonction présente au niveau du myocarde de la souris et les noyaux cellulaires (en bleu).

fonctionnelle ex vivo”, ajoute Marjolijn Renard.

Pour le phénotypage des modèles murins, des mesures de pression-volume dans le ventricule gauche sont effectuées par cathétérisation, à différents stades de la maladie. Ces mesures procurent des informations physiologiques importantes sur un certain nombre de paramètres hémodynamiques et sur la contraction du myocarde. C'est cette partie-là de l'étude qui est financée par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

.....
 Certaines cardiomyopathies pourraient résulter d'anomalies de l'activité transductionnelle des cellules du myocarde.

Le Professeur Jolanda van Hengel s'occupe des analyses ex vivo. Afin de démontrer les changements structurels au niveau des zones de contact entre la matrice et les cellules et entre les cellules elles-mêmes, elle effectue des analyses au microscope conventionnel et électronique, en collaboration avec le Vlaams

Instituut voor Biotechnologie (VIB-UGent), ainsi que la coloration immunofluorescente de différents éléments des complexes protéiques jouant un rôle dans la mécano-transduction.

L'étude comprend également un deuxième volet, qui consiste à analyser dans quelle mesure les résultats obtenus sont aussi valables chez l'homme.

C'est à ce niveau que la cardiologue, le Professeur Julie De Backer (UZ Gent), joue un rôle essentiel. Pour cette partie de l'étude on prélève des biopsies du myocarde chez des patients souffrant de cardiomyopathie de type Marfan ou arythmogène. Cela se passe au cours d'interventions cardiovasculaires électives. Ces biopsies du myocarde font l'objet des mêmes analyses (ultra) structurales et histologiques que celles exécutées dans les modèles murins.

L'étude de ces trois chercheurs est un travail d'équipe et se poursuit encore actuellement. Dans le courant des mois et des années à venir elles espèrent obtenir des résultats importants pour la compréhension et le traitement des cardiomyopathies. ■