

## Recherche de biomarqueurs plasmatiques pour la prévention et le diagnostic de maladies cardio-vasculaires

Jonathan Boudreau-Béland\*<sup>1,2</sup>, Pascal Maurice<sup>3</sup>, Line Roy<sup>4</sup>, Philippe Comtois<sup>1,2</sup>, Sylvie LaBoissière<sup>4</sup>, Arnaud Bonnefoy<sup>1,2,5</sup>, Pierre Théroux<sup>1,2</sup>

**Introduction.** Les biomarqueurs constituent des outils précieux pour le diagnostic des maladies cardio-vasculaires (MCV) et la stratification du niveau de risque associé, avec un impact significatif sur la santé publique et son économie. L'identification de nouveaux biomarqueurs par protéomique est conditionnelle à l'utilisation de déplétion et de décomplexification du plasma dont la variation dynamique est particulièrement élevée. L'étude tente de montrer qu'une combinaison de méthodes complémentaires optimise l'identification des molécules d'intérêt.

**Méthodes.** 1006 individus de souche Canadienne-Française ont été recrutés à l'institut de cardiologie de Montréal à différents stades de MCV et ont été suivis sur 5 ans. Une banque de plasma a été constituée de 500 contrôles avec angiographie coronarienne normale et de 506 patients symptomatiques avec MCV documentée, dont 235 avec angine stable et 271 avec angine instable. Deux pools (n=18) de plasma appariés pour le sexe, l'âge et la date de prélèvement ont été reconstitués afin de représenter les situations extrêmes de cette population. Un premier, avec des patients ayant eu un infarctus du myocarde (IM) et une récurrence d'IM durant le suivi et comme second, des individus contrôles sans MCV et sans événement durant le suivi. Des séries de déplétions ont été réalisées sur les plasmas qui ont ensuite été analysés selon 3 méthodes: 1) une chromatographie liquide en 2D séparant les protéines selon leur point isoélectrique puis selon leur degré d'hydrophobicité, le tout suivi d'une chromatographie liquide couplée avec une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). 2) une séparation classique sur gel 1D-SDS-PAGE suivi d'une LC-MS/MS; 3) une déplétion plus poussée avec l'utilisation, en tandem d'IgY14, d'une colonne Supermix<sup>TM</sup>, suivi d'une séparation sur gel 1D-SDS-PAGE et d'une analyse LC-MS/MS de la portion déplétée et de la portion liée à la colonne.

**Résultats.** L'approche PF2D a permis d'identifier plusieurs profils protéiques spécifiques au groupe MCV. Sur un total de 1172 pics protéiques (spectre UV) pour le groupe contrôle et 926 pics pour MCV, 23 pics ont présenté des différences quantitativement significatives ( $p < 0,05$ ) entre les 2 groupes. De plus, 9 pics ont été détectés exclusivement dans un groupe. Les méthodes 2 et 3 ont permis l'identification de 11 candidats exclusivement présents dans un groupe et de 12 protéines qui ont présenté des différences quantitativement significatives entre les 2 groupes.

**Discussion.** L'utilisation de plusieurs approches protéomiques complémentaires a d'ores et déjà permis d'identifier des candidats biomarqueurs des angines instables avec récurrence d'infarctus, qu'il reste à valider par dosage plasmatique à grande échelle. Les faibles taux de chevauchements entre les techniques montre que les identifications sont modulées par la technique utilisée d'où l'importance d'adopter des approches complémentaires pour valider les résultats.

1.Centre de recherche–Institut de cardiologie de Montréal. 2.Faculté de médecine, Université de Montréal. 3.Institut Cochin, INSERM U567, CNRS 8104, Université Paris-Descartes. 4.Centre Innovation Université McGill et Génome Québec. 5.INSERM U743–Centre de recherche CHUM St-Luc.

Aucun conflit d'intérêt.