

Le Celastrol protège les cellules cardiaques de la mort induite par le stress oxydatif et l'ischémie/réperfusion

Henry Aceros*^{1,2}, Lorena Rosca¹, Shant Der Sarkissian^{1,2}, Mélanie Borie¹, Samer Mansour^{1,2}, Louis-Mathieu Stevens^{1,2}, Nicolas Noiseux^{1,2}.

INTRODUCTION: Notre groupe a démontré que le Celastrol, un composé naturel, protège les cellules cardiaques de la mort induite par l'hypoxie, autant dans un modèle *in vitro* (cardiomyoblastes H9c2) que dans un modèle *in vivo* (infarctus chez le rat). Le Celastrol stimule l'induction rapide des voies de survie PI3K/Akt et MAPK, et active la réponse cytoprotectrice communément appelée « heat shock response (HSR) », ou réponse au stress thermique par l'activation du facteur de transcription HSF1, responsable de la synthèse de novo de plusieurs protéines de choc thermique (HSP) tel que l' HSP70, et l'HSP32, aussi connu sous le nom de l'hème oxygenase-1 (HO-1) qui protègent les cellules de la mort induite par l'hypoxie.

En plus des dommages dus à l'hypoxie, la réperfusion augmente d'avantage la mort des cellules cardiaques par la génération d'espèces réactives d'oxygène et provoquant le stress oxydatif. Notre objectif est de vérifier si les mécanismes cyto et cardioprotecteurs du Celastrol envers l'ischémie agissent aussi lors des stress oxydatif et de l'hypoxie/reoxygénation (H/R). En particulier l'utilité du Celastrol sera évaluée lors de son addition au moment du stress oxydant ou de la reoxygénation, tel que serait son utilisation en clinique.

MÉTHODES: Pour simuler les effets du stress oxydatif, des cellules H9c2 ont été incubées dans du H₂O₂ (0.5 à 1 mM). L'H/R est simulé en utilisant un milieu sans glucose dans une atmosphère avec <1% O₂ pendant 18h, puis les cellules sont remises dans un milieu avec glucose et oxygène pendant 4h. Le Celastrol (10⁻¹⁰M à 10⁻⁶M) est ajouté avant (prétraitement) ou après (posttraitement) l'ischémie ou le stress oxydatif pendant 1h.

Résultats: Le prétraitement avec le Celastrol (10⁻⁶M) augmente la survie des cellules H9c2 en présence de stress oxydatif par 14±3% (H₂O₂ 1mM, p<0.05). Les doses plus faibles n'ont pas montré de différences significatives. Le prétraitement avec le Celastrol (10⁻⁶M) augmente la viabilité des cellules suite à l'H/R (8.5±1.0%, p<0.05); l'ajout du Celastrol (10⁻⁶M) après l'hypoxie, augmente aussi la survie cellulaire en comparaison avec le contrôle (5.7±1%, p<0.05).

Discussion: On a montré que le Celastrol protège les cardiomyoblastes H9c2 de la mort induite par le stress oxydatif et l'H/R de façon dose-dépendante. Ces effets sont aussi présents lorsque le traitement est ajouté à la fin de l'ischémie, ce qui suggère que le Celastrol pourrait être utile comme traitement additionnel au moment de la réperfusion en clinique des tissus ischémiques. Des études sont présentement en cours dans notre laboratoire pour décrire les mécanismes (MAPK, Akt, HSR) responsables de cette protection *in vitro* ainsi que dans des modèles *in vivo* (Ischémie/réperfusion chez le rat). CRCHUM¹ et Université de Montréal²

La présente étude est supportée par une subvention des IRSC-NEOMED (344873-28447-IPRA), le Département de Chirurgie de l'Université de Montréal.

Conflit d'intérêts: Aucun.