

Les lecteurs épigénétiques comme nouvelle thérapeutique de l'HTAP et de ces complications vasculaires

Jolyane Meloche*¹, François Potus¹, Ève Tremblay¹, Valérie Nadeau¹, Eric Charbonneau², Steeve Provencher¹ et Sébastien Bonnet¹

Introduction. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une vasculopathie dévastatrice. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie a permis d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients. L'augmentation de l'espérance de vie des patients HTAP a cependant fait émerger une prévalence accrue des comorbidités vasculaires telles que les maladies coronariennes. En effet, il a été récemment montré que 30% des patients atteints d'HTAP ont, ou vont développer, une sténose coronarienne. La résistance à l'apoptose ainsi que la prolifération excessive des cellules musculaires lisses (CMLV) de la paroi des artères pulmonaires en HTAP et des artères coronaire dans les maladies coronariennes est une composante majeure de ces deux vasculopathies, nous permettant ainsi d'envisager une étiologie moléculaire commune. Notre équipe et d'autres ont précédemment démontré une interconnexion entre le dommage à l'ADN et des mécanismes de régulation épigénétique fortement impliqués dans la physiopathologie de l'HTAP. Plus particulièrement, une surexpression du lecteur épigénétique BRD4 (Bromodomain-containing protein 4) a été associée au déséquilibre entre prolifération et apoptose au sein du mur vasculaire. Nous émettons ainsi l'hypothèse que ces dysfonctions épigénétiques identifiées dans l'étiologie de l'HTAP sont également les éléments fondateurs de l'établissement et du développement des maladies coronariennes.

Méthodes. Les artères coronaires ont été isolées de cœurs explantés lors de chirurgies cardiaques (avec ou sans maladies coronariennes) ou lors d'autopsie (HTAP) et les CMLV extraites à l'aide d'une digestion enzymatique.

Résultats. Nous avons montré que les artères coronaires avec sténose (>50%) présentent davantage de dommage à l'ADN (immunohistochimie 53BP1, n=10, p<0.05), ainsi qu'une surexpression de BRD4 (immunofluorescence et western blot, n=6, p<0.05). Les artères coronaires des patients atteints d'HTAP présentent également ce phénotype pathologique, c'est-à-dire davantage de dommage à l'ADN ainsi qu'une surexpression du lecteur épigénétique BRD4 (n=7, p<0.05). Ce désordre épigénétique subsiste au niveau cellulaire. En effet, les CMLV issues de patients avec HTAP ou de patients avec maladie coronarienne (non-HTAP) ont davantage de dommage à l'ADN et surexpriment BRD4 (immunofluorescence et western blot respectivement, n=3, p<0.05). Cette surpexpression de BRD4 au sein des CMLV mène à une prolifération excessive de ces cellules (immunofluorescence par Ki67). De façon intéressante, les CMLV de coronaires de patients atteints d'HTAP semblent plus sensibles aux différentes cytokines pro-inflammatoires. En effet, ces CMLV surexpriment davantage BRD4 suite à un traitement au TNF- α (Tumor necrosis factor) ou à l'IL-6 (Interleukin-6).

Discussion. Les vasculopathie émergentes liées à l'augmentation de l'espérance de vie des patients HTAP sont et vont devenir un problème clinique majeur. En effet, les thérapeutiques conventionnelles de l'HTAP (i.e. vasodilatateurs) ne prennent que faiblement en considération les complications vasculaires systémiques de cette pathologie. Par la présente étude, nous entrouvrons les portes d'une nouvelle médication dirigée contre les mécanismes physiopathologique de l'HTAP ainsi que ces complications vasculaires.

Groupe de recherche en hypertension pulmonaire et biologie vasculaire¹ et Division de chirurgie cardiaque² de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec.

La présente étude a été supportée par une bourse du FRQS.