



# **Gracia El-Gebeily**

« Étude des oestrogènes sur la repolarisation  
cardiaque et de la grossesse sur  
l'électrocardiographie chez la souris »

Vendredi, 7 juin 2013

à 14h00, Auditorium Jean-Parisien (salle C-1890)

Institut de cardiologie de Montréal

5000, rue Bélanger (coin Viau)

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Daniel Lévesque**

**Directeur : Céline Fiset**

**Membre du jury : Lucie Parent**

**Examineur externe : Éric Rousseau**

**Représentant du doyen de la FESP : Michèle Brochu**

## Résumé

Le tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques, est un médicament largement utilisé depuis plus de vingt ans pour le traitement et la prévention du cancer du sein. Plusieurs études ont rapporté que l'administration aiguë du tamoxifène pouvait réduire certains courants  $K^+$  cardiaques. Cette observation suggère que les femmes traitées de façon chronique avec le tamoxifène risqueraient d'avoir une prolongation de leur intervalle QT, favorisant ainsi le développement de torsades de pointes. Puisqu'*in vivo*, l'effet du tamoxifène est attribué à celui du 4hydroxy-tamoxifène, nous avons d'abord vérifié si les effets du tamoxifène sur la repolarisation pouvaient être causés par celui-ci. À l'aide de la méthode de patch-clamp, nous avons démontré que les myocytes ventriculaires de souris traitées en aigu avec le 4hydroxy-tamoxifène présentaient une diminution des courants  $K^+$  comparativement aux souris intactes. Fait intéressant, le prétraitement des myocytes avec l'antagoniste des récepteurs oestrogéniques (RE), le ICI 182780, ou l'inhibiteur de la synthèse protéique, l'actinomycine D, n'a pas modifié les effets du 4hydroxy-tamoxifène. Ces résultats suggéraient que les effets du 4hydroxy-tamoxifène sur les courants  $K^+$  ne sont pas liés à la transcription génomique et n'implique pas les RE de la voie classique.

Bien que l'administration aiguë du 4hydroxy-tamoxifène diminue les courants  $K^+$ , l'absence de troubles au niveau du rythme cardiaque chez les femmes traitées à long terme exclut la possibilité que le tamoxifène augmente la durée de l'intervalle QT. L'accès à des souris femelles et des cobayes nous a permis de démontrer que contrairement au traitement en aigu, les courants/canaux  $K^+$  cardiaques sont augmentés en chronique. Ce qui suggère qu'en bloquant les RE, le tamoxifène pourrait prévenir les effets inhibiteurs des oestrogènes sur les courants  $K^+$ . Cette association oestrogènes- tamoxifène- RE et courants  $K^+$  nous a encouragées à vérifier l'influence des hormones sexuelles féminines sur la repolarisation ventriculaire.

Une troisième étude a été ainsi réalisée chez des souris femelles ovariectomisées et des souris déficientes en RE  $\alpha$  ou  $\beta$  afin de vérifier le rôle des oestrogènes et des RE sur la repolarisation ventriculaire. Nos résultats ont révélé que l'absence des oestrogènes entraîne une augmentation de la densité du courant  $K^+$  transitoire indépendant du  $Ca^{2+}$  ( $I_{to}$ ) et de l'expression du canal Kv4.3 et ces effets sont médiés par les RE $\alpha$ . Ces données soutiennent davantage notre conclusion que l'inhibition des RE est responsable de l'augmentation des courants/canaux  $K^+$  et suggèrent fortement qu'ils jouent un rôle dans la régulation de la repolarisation ventriculaire.

Dans notre dernière étude, nous avons vérifié les effets de la grossesse et du système nerveux autonome sur les différents paramètres électrocardiographiques et plus particulièrement sur le rythme cardiaque chez la souris. Nos données ont montré que, comme chez la femme enceinte, la grossesse est associée à une augmentation du rythme cardiaque. De plus, l'augmentation des niveaux des hormones féminines pourrait affecter l'automatisme et l'activité électrique cardiaque. Ces différentes études ont fait progresser les connaissances sur la régulation hormonale de l'électrophysiologie cardiaque et aideront à l'avancement de la recherche chez les femmes.

## Publications durant le doctorat :

### 1. Articles

El Khoury N, Mathieu S, Marger L, Ross J, **El Gebeily G**, Ethier N, Fiset C. Upregulation of the hyperpolarization activated current increases pacemaker activity of the sino-atrial node and heart rate during pregnancy in mice. *Circulation*. Avril 2013 (en publication).

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. Upregulation of ventricular potassium channels by chronic tamoxifen treatment. *Cardiovascular Research*. 2011; 90: 68–76.

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. 4-Hydroxytamoxifen inhibits  $K^+$  currents in mouse ventricular myocytes. *European Journal of Pharmacology*. 2010; 629(1-3):96-103.

### 2. Résumés

**El Gebeily, G.**, Marger, L., Fiset, C. Accelerated heart rate in pregnant mice is not attributable to responses to sympathetic stimulation; Biophysical Society 54<sup>th</sup> annual meeting; San Francisco-USA. *Biophysical journal*, p: 128, 2010.

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. Modifications des paramètres électrocardiographiques chez la souris gestante. Club de Recherche Clinique du Québec; Québec. Programme et abrégés de la 51<sup>e</sup> réunion annuelle, p: 188, 2009.



**EI Gebeily, G.**, Brouillette, J., Fiset, C. Regulation of ventricular repolarization by estrogen and estrogen receptors in mouse. 30<sup>th</sup> International Society for Heart Research, North American Section Meeting, Cincinnati- U.S.A, "Cell to Bedside", p:153, 2008.

**EI Gebeily, G.** et Fiset, C. Influence du tamoxifène sur la repolarisation ventriculaire chez la souris, *Archive des maladies du cœur et des vaisseaux* tome 100, n° 4, 2007.

**EI Gebeily, G.** et Fiset, C. Effet du tamoxifène sur les courants K<sup>+</sup> cardiaques chez la souris, *Médecine et Sciences* Vol 22 Suppl 2. 2006.

**EI Gebeily, G.** et Fiset, C. Effect of short-and long-term exposure to tamoxifen on K<sup>+</sup> currents in mouse ventricular myocytes, *Can J Cardiol* Vol 21 Suppl C: 181C. October 2005.

### 3. Présentations

Marger L., **EI Gebeily, G.**, Grandy, S., and Fiset, C. Mechanisms underlying the increased heart rate of pregnant mice. 33<sup>th</sup> International Society for Heart Research, North American Section Meeting, Banff, Canada, 2012.

**EI Gebeily, G.** and Fiset, C. Ventricular repolarization is regulated by estrogen and estrogen receptors in mouse. Canadian Institutes of Health Research, Toronto-Canada, 2011.

**EI Gebeily, G.**, Marger, L., Fiset, C. L'automatisme est à l'origine de l'accélération du rythme cardiaque chez la souris gestante; XIII<sup>e</sup> journée de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal; Montréal, 2010.

**EI Gebeily, G.**, Marger, L., Fiset, C. L'accélération du rythme cardiaque chez la souris gestante n'est pas due à une stimulation sympathique; ACFAS; Montréal, 2010.

**EI Gebeily, G.**, Marger, L., Fiset, C. Accelerated heart rate in pregnant mice is not attributable to responses to sympathetic stimulation; Biophysical Society 54<sup>th</sup> annual meeting; San Francisco-USA, 2010.

**EI Gebeily, G.**, Fiset, C. Modifications des paramètres électrocardiographiques chez la souris gestante. Club de Recherche Clinique du Québec; Québec, 2009.

**EI Gebeily, G.**, Marger, L., Fiset, C. Caractérisation de l'activité électrique cardiaque durant la gestation chez la souris. XII<sup>e</sup> journée de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal; Montréal, 2009.

**EI Gebeily, G.**, Brouillette, J., Fiset, C. Regulation of ventricular repolarization by estrogen and estrogen receptors in mouse. 30<sup>th</sup> International Society for Heart Research, North American Section Meeting, Cincinnati- U.S.A., 2008.

**EI Gebeily, G.**, Brouillette, J., Fiset, C. Effects of estrogen and estrogen receptors on ventricular repolarization in mouse. Canadian Institutes of Health Research, -Young Investigators Forum; Montréal – Canada, 2008.

**EI Gebeily, G.**, Brouillette, J., Fiset, C. Regulation of ventricular repolarization by estrogen and estrogen receptors in mouse. Symposium des arythmies, Montréal – Canada, 2008.

**EI Gebeily, G.**, Brouillette, J., Fiset, C. Effets des oestrogènes et des récepteurs oestrogéniques sur la repolarisation ventriculaire chez la souris. XI<sup>ÈME</sup> Journée de la recherche – Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal – Canada, 2008.



Ménard, AL., Rivard, K., **El Gebeily, G.**, Fiset, C. Étude de la repolarisation cardiaque chez des souris déficientes en récepteurs aux oestrogènes. Club de Recherches Cliniques du Québec, Mont Tremblant, Canada, 2007.

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. Influence du tamoxifène sur la repolarisation ventriculaire chez la souris. Groupe de recherche universitaire sur le médicament, Montréal – Canada, 2007.

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. Influence of short and long-term exposure to tamoxifen on cardiac repolarisation in mice. The Association of Faculties of Pharmacy of Canada, Montréal – Canada. 2007.

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. Tamoxifène et repolarisation cardiaque chez la souris. X<sup>ième</sup> Journée de la recherche – Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal – Canada, 2007.

**El Gebeily, G.**, Fiset, C. Influence du tamoxifène sur la repolarisation ventriculaire chez la souris. XXI<sup>ième</sup> congrès-Biologie et Pathologie du Coeur et des Vaisseaux, Paris – France, 2007.