



Valérie Lafrenière Bessi

« Évaluation du rôle du récepteur CD36 comme cible thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie cardiaque ischémique »

Vendredi, 17 avril 2015

À 14h00 – Salle S1-131

Pavillon Jean-Coutu

Jury de thèse

Président-rapporteur : Daniel Lévesque

Directeur : Sylvie Marleau

Codirecteur : Huy Ong

Membre du jury : Céline Fiset

Examineur externe : Mannix Auger-Messier

Représentant du doyen de la FESP : Daniel Lévesque

Résumé

La maladie cardiaque ischémique, la plus commune des maladies qui affectent le cœur, est encore aujourd'hui une importante cause de décès dans les pays industrialisés. Une réponse cardiometabolique inflammatoire à un changement aigu initié par une modification du métabolisme énergétique du cœur ischémique est accentuée après que l'apport en oxygène ait été rétabli. Parmi les altérations délétères dans le myocarde qui en résultent, sont inclus l'accumulation d'acides gras non estérifiés (AGNE) ainsi que leur oxydation au détriment de l'utilisation du glucose, ce qui amplifie la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les tissus en périphérie du cœur tel que le tissu adipeux peuvent affecter l'étendue des blessures au myocarde par la relâche en circulation de substances bioactives comme les AGNE et l'adiponectine. Le CD36 est le principal facilitateur de l'entrée d'AGNE dans le cœur et les adipocytes et constitue une importante cible métabolique spécialement lors d'un stress d'ischémie-reperfusion (I/R). Il a été rapporté précédemment par notre groupe qu'un ligand synthétique et sélectif envers le CD36 exerce un effet protecteur puissant sur le système vasculaire. Cependant, aucune étude *in vivo* n'a rapporté d'effet cardioprotecteur de ligands sélectifs envers le CD36. Ainsi, ce projet visait à évaluer le rôle et possiblement l'effet cardioprotecteur de ligands sélectifs du récepteur CD36 sur la blessure au myocarde en I/R. **Résultats** : Des souris CD36^{+/+} et CD36^{-/-} ont été traitées quotidiennement avec le EP 80317, le CP-3(iv) ou le véhicule pendant 14 jours avant de subir la ligature temporaire de l'artère coronaire antérieure descendante gauche (LAD). Notre première étude a montré que le EP 80317 exerce un effet cardioprotecteur puissant tel que montré par la réduction de la surface des lésions et l'amélioration de la fonction cardiaque *in vivo* suivant la blessure au myocarde en I/R. De plus, le EP 80317 a réduit l'internalisation totale d'AGNE dans le myocarde, mesurée *in vivo* par l'imagerie métabolique cardiaque, en accord avec la diminution des niveaux circulants d'AGNE. Une réduction de la lipolyse révélée par une perfusion de radiotracer de palmitate et une augmentation du niveau d'expression de gènes adipogéniques et anti-lipolytiques appuient davantage l'effet du EP 80317 dans la prévention de la mobilisation délétère d'AGNE du tissu adipeux. Notre deuxième étude a investigué le mécanisme cardioprotecteur d'une nouvelle génération de ligands dotés d'une plus grande affinité de liaison envers le CD36. Cette étude a montré que le CP-3(iv) est aussi pourvu d'un puissant effet cardioprotecteur comme le montre la réduction de la taille de l'infarctus et l'amélioration de la fonction cardiaque post-I/R du myocarde qui est fonction d'une signalisation métabolique et anti-oxydante de l'adiponectine. En effet, l'augmentation des principales voies de signalisation régulant la sécrétion de l'adiponectine et des gènes antioxydants a été démontrée dans le tissu adipeux suivant l'I/R du myocarde et un traitement avec le CP-3(iv). L'activation de la protéine kinase B ou Akt dans le myocarde avec la diminution de la génération de ROS et de la signalisation de mort cellulaire appuient davantage le rôle cardioprotecteur du CP-3(iv) dans l'I/R du myocarde. **Conclusion** : En conclusion, le travail présenté dans cette thèse soutient qu'une signalisation du CD36 par le EP 80317 et le CP-3(iv) pourrait s'avérer être une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement de la maladie cardiaque ischémique. Ces ligands synthétiques sélectifs envers le CD36 provoquent un effet salutaire sur le myocarde ischémique par le biais d'une amélioration du profil métabolique dans les premières heures de la reperfusion. Le EP 80317 réduit les niveaux délétères d'AGNE et leur internalisation dans le cœur en situation d'excès, tandis que le CP-3(iv) augmente le niveau bénéfique d'adiponectine et son effet cardioprotecteur.

Publications durant le doctorat

V. L. Bessi[†], Huynh D. N.[†], Ménard L.[†], Piquereau J., Proulx C., Febbraio M., Lubell W. D., Carpentier A. C., Burelle Y., Ong H., Marleau S. CP-3(iv), a novel azapeptide CD36 ligand, lessens myocardial reperfusion injury and dysfunction following transient left coronary artery ligation in mice. Manuscrit en voie de soumission à *Cardiovasc res.* (2015). [†]Contributed equally.

Bitencourt C. S. [†], **Bessi V. L.**[†], Huynh D. N.[†], Ménard L., Lefebvre J. S., Lévesque T., Hamdam L., Sohounenou F., Faccioli L. H., Borgeat P., Marleau S. Cooperative role of endogenous leucotrienes and platelet-activating factor in ischaemia-reperfusion-mediated tissue injury. *J Cell Mol Med.* (2013) 17(12) : 1554-65. [†]Contributed equally.

Bessi V. L.[†], Labbé S. M.[†], Huynh D. N., Ménard L., Jossart C., Febbraio M., Guérin B., Bentourkia M., Lecomte R., Carpentier A. C., Ong H., Marleau S. EP 80317, a selective CD36 ligand, shows cardioprotective effects against post-ischaemic myocardial damage in mice. *Cardiovasc res.* (2012), 96(1) : 99-108. [†]Contributed equally.