Des SNP et la méthylation de gènes de métalloprotéases matricielles et de leurs inhibiteurs sont associés à l'aggravation de la maladie coronaire artérielle

Assia Ben Braiek[1, 2], Emy Ponsardin[2], Claudine Deloménie[2], Florent Dumont[2], Bruno Baudin[2, 3]

1- Allied Medical Sciences, Zarqa University, Jordan ; 2- UFR de Pharmacie de l'Université Paris-Saclay, Orsay, France ; 3- Hôpital Armand Trousseau, Paris, France.

Introduction :

La principale cause de la maladie coronaire artérielle (MCA) est l'athérosclérose causant des dommages à l'intima artérielle. Les métalloprotéases matricielles (MMP) favorisent la rupture de la plaque et reconditionnement la matrice extracellulaire ; les TIMP contrôlent spécifiquement leurs fonctions. Le polymorphisme de leurs gènes pourrait être relié à l'aggravation de la MCA menant à un infarctus du myocarde ; l'épigénétique pourrait intervenir dans le contrôle de l'expression des gènes *MMP* et *TIMP*.

Matériels & Méthodes :

13 polymorphismes (SNP) ont été étudiés par PCR dans les gènes des *MMP-8, -9, -13 et -14* et ceux des *TIMP-1, -2, -3 et -4* chez 472 patients (ou des sous-groupes) avec MCA évaluée par angiographie coronaire et électrocardiographie et de 285 contrôles sains appariés en âge et sexe. La méthylation des gènes *MMP-9* et *TIMP-2* a été étudiée par la méthode au bisulfite. Le séquençage du gène *MMP-8* a été réalisé par Next Generation Sequencing (NGS-Illumina); les SNP trouvés ont été comparés aux dosages plasmatiques par ELISA des protéines MMP-9 et -28, et TIMP-1 et -2.

Résultats :

La MMP-9 était significativement augmentée chez les patients en comparaison des contrôles (3,81 fois, p<0,001) et en fonction de la sévérité de la MCA, c'est-à-dire la présence d'un infarctus avec élévation du segment ST (STEMI), un nombre élevé de vaisseaux sténosés, la pose d'un stent et même du type de stent posé (métal vs élution d'un médicament). Inversement, TIMP-2 était significativement diminué chez les patients (p<0,001) et en corrélation inverse de la MMP-9 **(1)**. Le SNP *rs1703* du gène *TIMP-4* était associée à la MCA, avec l'allèle T et le génotype T/T dominants chez les patients avec les formes les plus graves (p<0,01), alors que le SNP *rs4898* du gène *TIMP-1*, avec l'allèle T et le génotype T/T, était associé à la sévérité de la MCA en fonction du stade clinique (p<0,001). 27 polymorphismes ont été trouvés dans le gène *MMP-28,* dont le SNP *rs1994182* pour lequel le génotype G/G était associé au niveau le plus bas de la protéine MMP-28 circulante (p<0,05) ainsi qu'aux plus bas niveaux des TIMP-1 et -2 (p<0,01) **(Figure 1)**. L'îlot CpG2 de la région promotrice du gène *TIMP-2* était hypométhylé dans les groupes de sévérité modérée (angor stable CAD0 et NSTEMI CAD1 par rapport au groupe contrôle C) **(Figure 2)**.

Figure 1

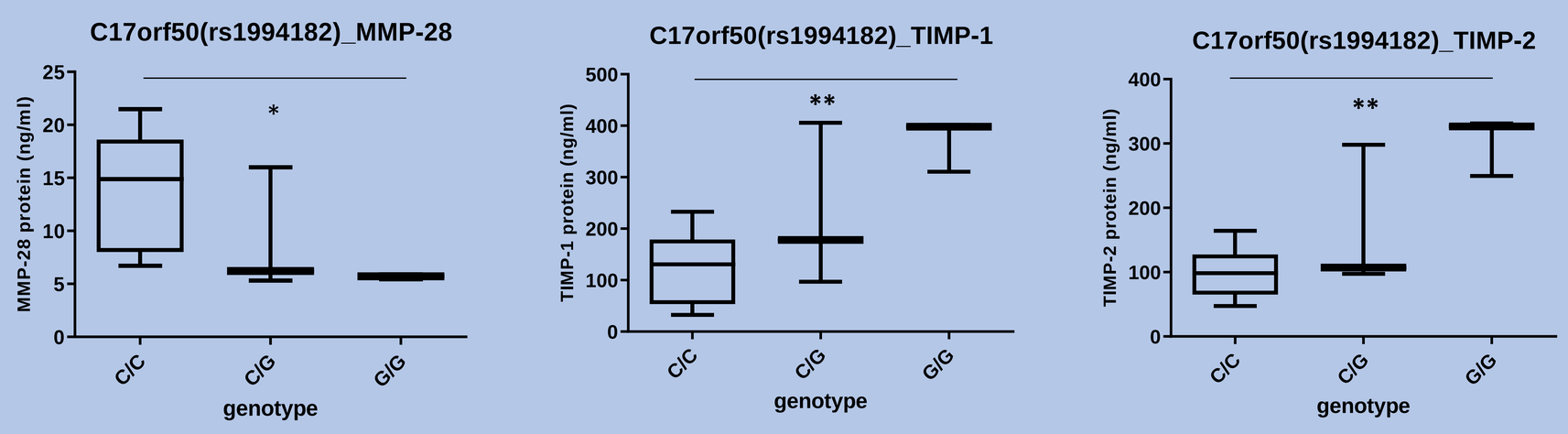
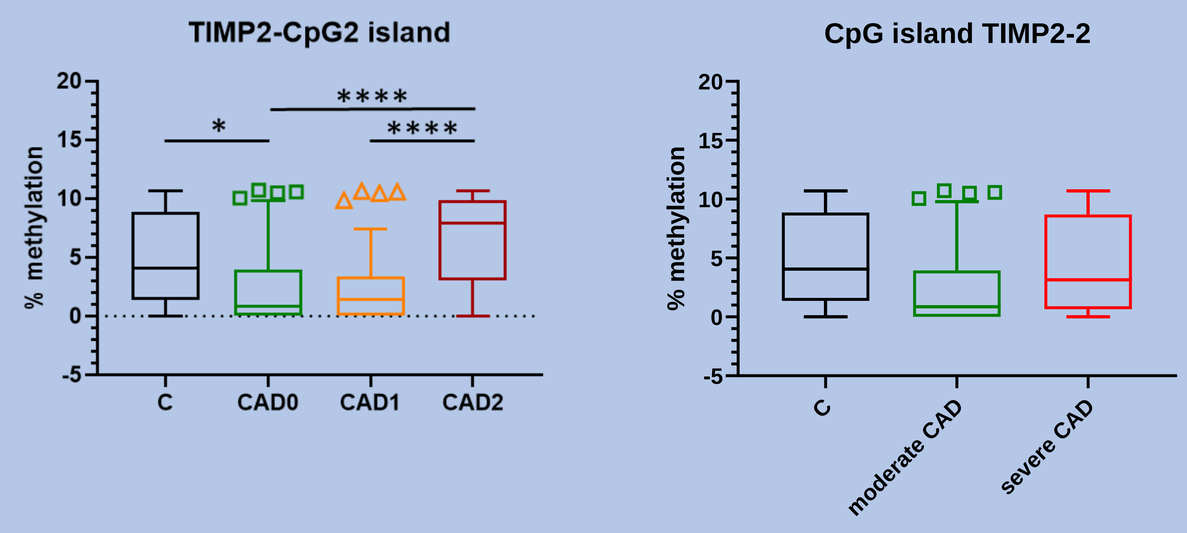


Figure 2



Discussion :

Un déséquilibre entre MMP et TIMP dans la paroi artérielle crée des conditions favorables à la rupture de la plaque d'athérosclérose. L'épigénétique montre le contrôle de l'expression du gène *TIMP2* ; son implication sera précisée en fonction des facteurs d'aggravation de la MCA. C'est la première fois que des SNP ont été trouvés dans le gène MMP-28, dont l'un est associé aux taux les plus bas de la protéine circulante.

La combinaison des dosages sanguins des MMP-3, -9 et -28 avec ceux des TIMP-1 et 2, et des SNP des gènes MMP-28, TIMP-1 et -4, pourrait améliorer la décision clinique avec une prise en charge optimale de la MCA.

(1) A. Ben Braiek et al J. Cell. Mol. Med. 2020;00:1-13.