



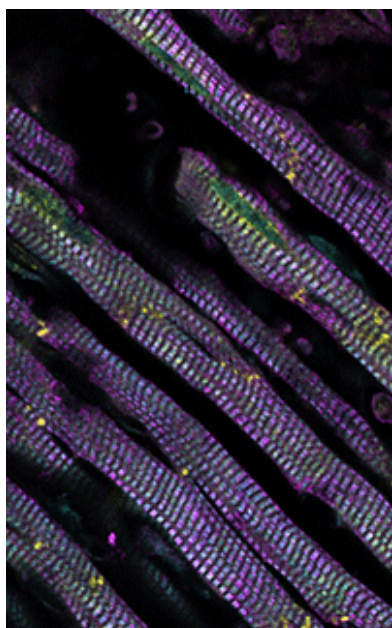
UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



NCCR CHEMICAL
BIOLOGY

Les dommages liés aux infarctus bientôt réduits de 30% ?

Des chercheurs des universités de Genève et de Lyon ont découvert une molécule responsable de la nécrose des tissus en cas d'infarctus, et comment réduire de 30% chez la souris les dommages qu'elle cause.



© UNIGE

Immuno-marquage de cellules du muscle cardiaque de souris sous anoxie. Le muscle cardiaque sain (en bas à gauche; apparence striée) développe des signes de détérioration causés par le manque d'oxygène conduisant ainsi à la nécrose cellulaire (en haut à droite).

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 11 octobre 2019

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 14 octobre 2019, 17h heure locale

Chaque année, les accidents cardiovasculaires tuent près de 10 millions de personnes dans le monde, et les attaques cérébrales pas moins de 6 millions. En cas d'infarctus, le sang arrête de circuler, bloqué par un caillot qui bouche l'artère. Les tissus ne sont plus irrigués et ne reçoivent plus l'oxygène transporté par le sang. Sous ces conditions, les tissus se nécrosent très rapidement. Mais pourquoi? Des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE), de l'Université de Lyon et de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) ont découvert que la nécrose était provoquée par la synthèse d'un lipide, la déoxydihydrocéramide, qui s'accumule lorsque l'oxygène vient à manquer et bloque le bon fonctionnement cellulaire. En inhibant la synthèse de ce lipide chez un modèle murin faisant un arrêt cardiaque, les biologistes sont parvenus à réduire de 30% les dommages causés aux tissus. Ces résultats, à lire dans la revue *Nature Metabolism*, suggèrent un nouveau modèle de prise en charge des personnes victimes d'un arrêt cardiaque ou d'un AVC.

Les accidents cardiovasculaires et cérébraux sont la première cause de mortalité au monde. Lorsqu'un caillot se forme, il bouche l'artère et empêche le sang de circuler correctement. Les tissus non irrigués ne reçoivent alors plus d'oxygène et se nécrosent très rapidement, sans retour en arrière possible. «Mais qu'est-ce qui induit la nécrose?», questionne Howard Riezman, professeur au Département de biochimie de la Faculté des sciences de l'UNIGE et directeur du NCCR Chemical Biology. En effet, chez d'autres espèces ce n'est pas le cas: les vers peuvent survivre environ trois jours sans oxygène, les tortues plusieurs mois et certaines bactéries indéfiniment! «C'est pourquoi nous avons cherché à identifier le lien entre manque d'oxygène et nécrose des tissus chez le mammifère», poursuit le chercheur.

Un lipide qui bloque le bon fonctionnement cellulaire

En travaillant sur des vers, ils ont constaté qu'une espèce particulière de céramide, la déoxydihydrocéramide, s'accumulait dangereusement en cas d'anoxie, c'est-à-dire quand les tissus sont totalement privés d'oxygène. «Les céramides sont des lipides absolument indispensables pour le corps, précise Thomas Hannich, chercheur au Département de biochimie de la Faculté des sciences de l'UNIGE. Sans elles, plusieurs fonctions seraient touchées, entre autre, notre peau se dessècherait totalement.»

Toutefois, en cas d'accident vasculaire, la synthèse de déoxydihydrocéramide se fait en trop grande quantité, ce qui devient toxique pour la cellule. «A l'aide de la spectrométrie de masse, nous avons observé

Illustrations haute définition

qu'elle bloque certains complexes de protéines et provoque des défauts dans le cytosquelette des cellules et dans le fonctionnement des mitochondries, induisant la nécrose des tissus», continue Howard Riezman.

Afin de vérifier que la déoxydihydrocéramide était bien la cause de la nécrose des tissus, les chercheurs de l'UNIGE ont introduit dans les vers une mutation humaine responsable d'une maladie rare, le HSAN type I, qui augmente la quantité de déoxydihydrocéramide. Ceux-ci sont devenus hypersensibles au manque d'oxygène, confirmant la découverte des biologistes.

Peut-on réduire l'impact des infarctus sur les tissus ?

En se fondant sur les découvertes des biochimistes de l'UNIGE, l'équipe du professeur Michel Ovize de l'Université de Lyon a injecté un inhibiteur de la synthèse des céramides à des souris juste avant de faire un infarctus. Il a ainsi constaté que les souris ayant reçu l'injection voyaient les dommages causés par l'anoxie réduits d'un tiers par rapport aux souris de contrôle qui elles, n'ont pas reçu l'inhibiteur. «Cette diminution est très importante ! se réjouit Howard Riezman. Elle ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de patients faisant des attaques vasculaires.»

Cette découverte permet un énorme bon en avant dans la mise au point de traitements des dommages causés par les accidents cardiovasculaires et cérébraux. Les résultats chez la souris sont en effet extrêmement encourageants et l'inhibiteur de synthèse des céramides est déjà un produit connu et testé dans des modèles animaux. «Toutefois, cet molécule inhibe la synthèse de tous les céramides», précise Thomas Hannich. C'est pourquoi les chercheurs s'attellent à présent à découvrir un inhibiteur plus spécifique envers le déoxydihydrocéramide, afin de perturber le moins possible le bon fonctionnement du corps.

contact

Howard Riezman

Professeur ordinaire au Département
de biochimie

Faculté des sciences

+41 76 529 99 38

Howard.Riezman@unige.ch

DOI: 10.1038/s42255-019-0123-y

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch