

Le gène de la métalloprotéase-28 matricielle révèle des polymorphismes associés à la gravité de la maladie coronarienne artérielle

Assia Ben Braiek^{1,2}, Emy Ponsardin², Claudine Deloménie², 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 :

Les métalloprotéases matricielles (MMP) participent à la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) et sont impliquées dans les complications de l'athérosclérose avec rupture de la plaque. Leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques (TIMP) contrôlent les fonctions des MMP. En particulier, la MMP-28 est connue pour réguler les réponses de la MEC dans les maladies cardiovasculaires, mais les rôles de la MMP-28 n'ont pas été tous bien explorés dans la maladie coronarienne artérielle (MCA). Nous nous proposons d'étudier de nouveaux polymorphismes dans le gène de la MMP-28 associés à la gravité de la MCA et aux niveaux de la MMP-28 circulante chez les mêmes patients.

Matériels & Méthodes :

Le séquençage NGS (Next Generation Sequencing) du gène de la MMP-28 a été réalisé chez 16 patients appartenant à 4 groupes cliniques au regard de la MCA, i.e. 4 STEMI (ST-elevation myocardial infarction), 4 NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction), 4 patients avec angor stable et 4 contrôles. Des fragments de PCR de 5 kb recouvrant le gène *MMP-28* et ses séquences adjacentes ont été produits à partir de l'ADN génomique des patients, puis ont généré des lectures courtes (80-pb) sur un séquenceur NextSeq Illumina. Un ELISA a été réalisé pour doser la protéine MMP-28 dans le sang des patients. Les SNP identifiés ont été analysés par un test de Fisher entre les groupes cliniques, considérant soit deux groupes (patients MCA vs contrôles), soit trois groupes (patients MCA grave vs patients MCA modérée et contrôles) ou 4 groupes (3 groupes de patients MCA et le groupe contrôle). Les niveaux de la protéine MMP-28 circulante ont été comparés en utilisant un test ANOVA ou de t, considérant différents groupes cliniques.

Résultats :

Cinq des 27 SNP identifiés ont été trouvés statistiquement associés à la MCA au niveau du génotype ($p < 0,1$) dont deux SNP dans le gène *MMP-28* et trois dans le gène *C17orf50* voisin. L'un de ces variants, localisé dans la région amont du gène *C17orf50* et possédant un identifiant rs, était significativement associé à la MCA aux niveaux génotypique ($p \leq 0,05$) et allélique ($p < 0,01$). Les concentrations de MMP-28 circulante sont significativement augmentées ($p < 0,05$) chez les patients MCA en comparaison des contrôles, quels que soient les groupes considérés, sauf dans le groupe angor stable qui ne diffère pas significativement du groupe contrôle.

Discussion :

Grace au NGS, nous avons mis en évidence de nombreux SNP associés à la MCA tant au niveau génotypique qu'allélique, en parallèle d'augmentations de la concentration de la MMP-28 chez les patients présentant les MCA les plus graves. L'évaluation phénotypique et génotypique de la MMP-28 dans la douleur cardiaque pourrait ainsi aider à distinguer la MCA modérée (angor stable) des cas plus graves, i.e. NSTEMI et STEMI, à comparer par exemple aux valeurs de la troponine hypersensible.

Références:

- Brown BA et al. Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 197-211.
- Ben Braiek A et al. Identification of biomarker panels as predictors of severity coronary artery disease. *J. Cell Mol. Med.* 2021; 25:1518-30.