

# **Des SNP et des facteurs épigéniques dans les gènes codant les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs sont associés à la sévérité de la maladie coronarienne aiguë (MCA)**

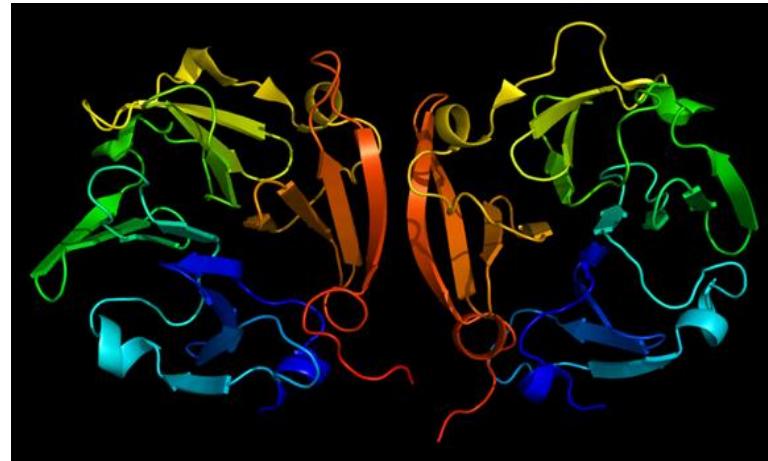
Pr Bruno Baudin

Biochimie Hôpital Armand Trousseau et INSERM S 1193 UFR  
Pharmacie, Université Paris Saclay, Orsay, France

# MMP et TIMP

**MMP** : famille > 28 membres (gélatinases, collagénases, formes membranaires)

Dégradation et remodelage de la matrice extracellulaire, implication dans le développement et l'athérosclérose avec instabilité de la plaque (**MMP-3 et -9**)



Régulées par **TIMP** « Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases matricielles »

**Equilibre entre MMP et TIMP** : tissus sains (plaques d'athérosclérose stables)

# **Patients et Contrôles**

**472 patients** avec MCA prouvée (coronarographie) vs **285 contrôles**

appariés en âge et sexe

- Groupe patients classés 3 sous-groupes : **angor stable, NSTMI et STMI**

**Pose de stent ou non**

**Stent actif ou non**

**Facteurs de risque cardiovasculaires** : HTA, diabète, tabac

- Groupe contrôles : indemnes de toute maladie, pas de fratries

# Objectifs de l'étude

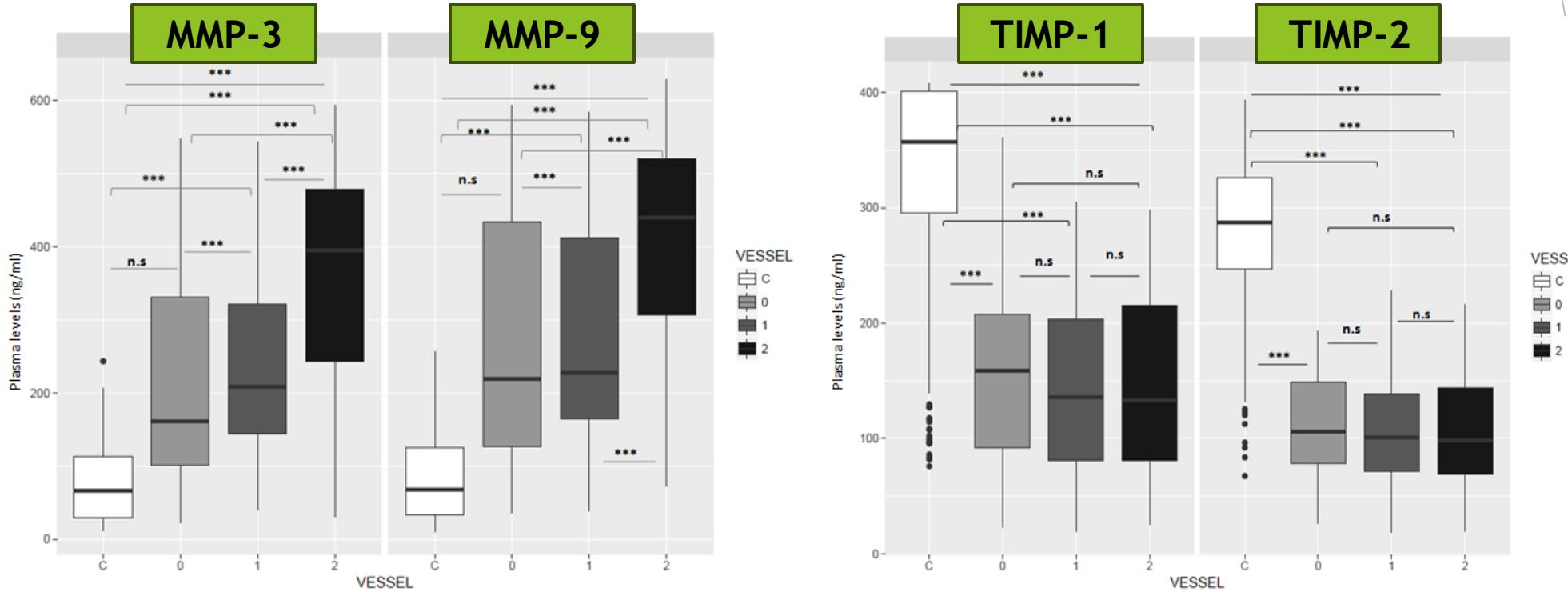
- **Point 1 :** MMP et TIMP biomarqueurs pronostiquent la gravité de la MCA ?
- **Point 2 :** Association entre SNP/gènes MMP et TIMP et les facteurs d'aggravation de la MCA ?
  - \* angor stable < NSTEMI < STEMI
  - \* nombre de vaisseaux sténosés
  - \* pose ou non d'un stent et type de stent (métal vs élution de médicament)
  - \* association au diabète et à l'hypertension artérielle
- **Point 3 :** SNP/gène MMP-28 et association avec MMP-28 ?
- **Point 4 :** Association entre la méthylation des gènes MMP et TIMP et les facteurs d'aggravation de la MCA ?

## Corrélation MMP-3 et -9 vs TIMP-1 et -2

POINT 1 :

Utilisant des méthodes ELISA, nous avons montré une **surproduction des MMP-3 et -9 corrélée à une sous-production des TIMP-1 et -2** dans une population de patients atteints d'une MCA en fonction de sa sévérité (contrôles<angor stable<NSTEMI<STEMI).

# Corrélation MMP-3 et -9 vs TIMP-1 et -2



## SNP TIMP-1 et -4

### POINT 2 :

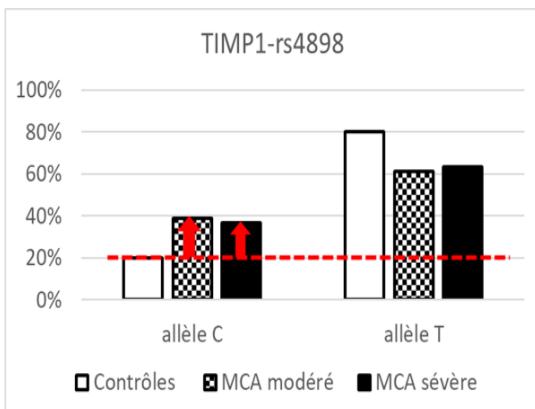
Par PCR-HRM, explorant 9 variants (SNP) des gènes codant les MMP-3, -7, -9, -13 et -14 et les TIMP-1, -2, -3 et -4, nous avons trouvé le **SNP rs4898 dans le gène de TIMP-1** et le **rs17035945 dans le gène de TIMP-4**, en relation statistiquement significative avec la progression de la MCA (modérée : angor stable + NSTEMI < sévère : STEMI).

# SNP TIMP-1 et -4

Fréquences alléliques – comparaisons à 3 classes

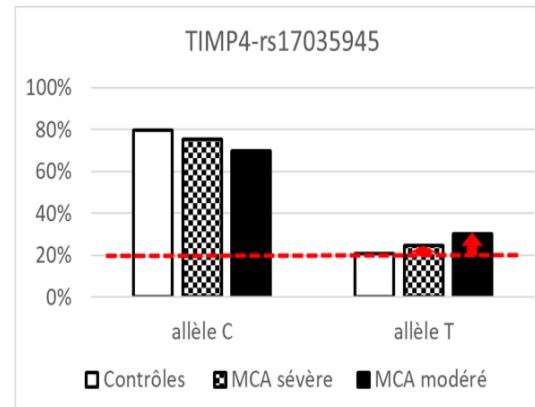
## TIMP-1

P < 0,0001



## TIMP-4

p = 0,0025



	OR	95% CI	p (Fisher)
Modéré vs Cont.	2,56	1,67 to 3,97	<0,0001
Sévère vs Cont.	2,35	1,76 to 3,17	<0,0001

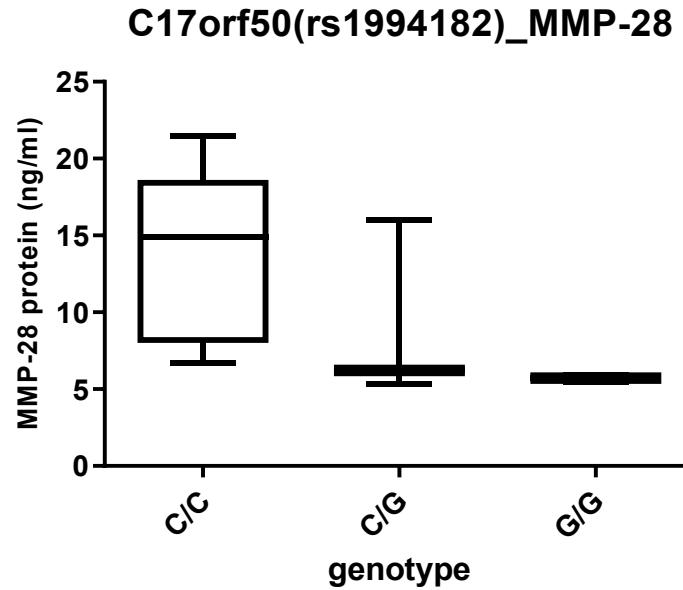
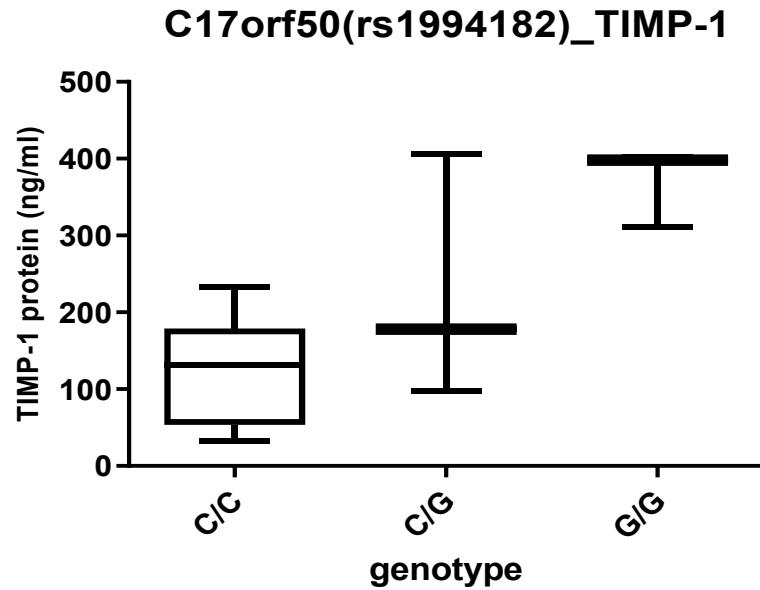
	OR	95% CI	p (Fisher)
Modéré vs Cont.	1,26	1,80 to 2,00	0,329
Sévère vs Cont.	1,66	1,24 to 2,23	0,0007

# MMP-28

## POINT 3 :

Par le séquençage NGS (New Generation Sequencing) du gène codant la MMP-28, nous avons découvert une association entre le **SNP rs1994182** dans le fragment du gène C17orf50 localisé dans le gène codant la MMP-28 et les concentrations plasmatiques des **TIMP-1 et -2** et la concentration inverse de la **MMP-28** (ELISA).

# MMP-28

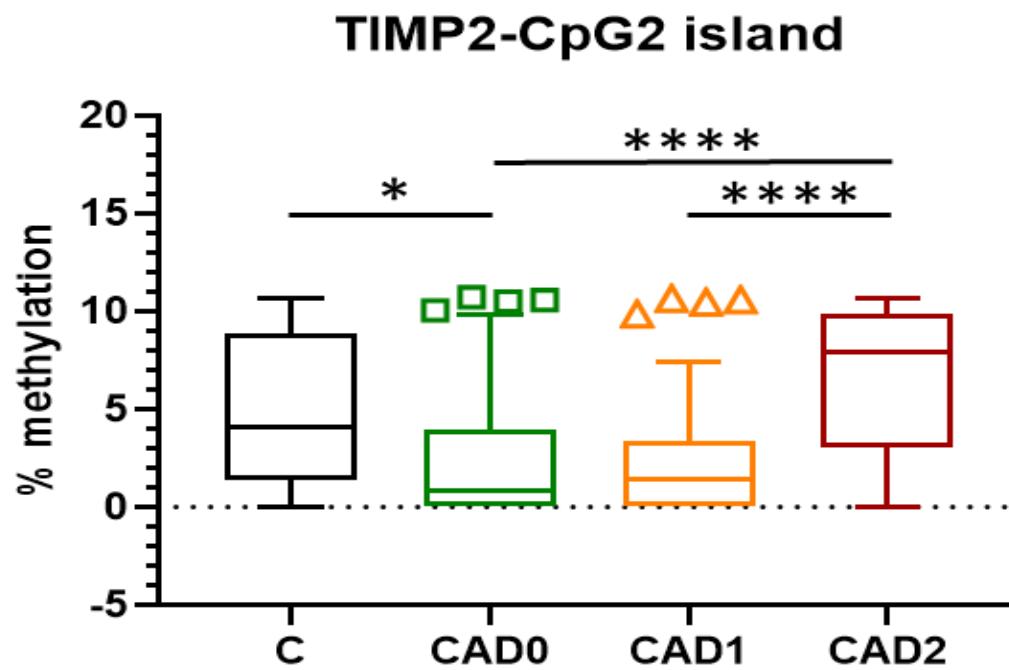


# Epigénétique : méthylation gènes MMP-9 et TIMP-2

## POINT 4 :

L'analyse de méthylation (bisulfite) de 4 îlots CpG dans la zone promotrice des gènes codant les MMP-9 et TIMP-2 a montré que l'hypo-méthylation d'un **îlot CpG du gène codant le TIMP-2** était reliée à la MCA modérée (angor stable + NSTEMI).

# Epigénétique : méthylation gènes MMP-9 et TIMP-2



# Conclusion 1

1- MMP-3, MMP-9, TIMP-1 et TIMP-2 : biomarqueurs d'aggravation dans la MCA : **Panel diagnostique et pronostique ?**

Ref : Ben Braiek et al. J. Cell Mol. Med. 2021; 25:1518

2- Relation entre deux SNP (TIMP-1 et TIMP-4) et l'aggravation de la MCA (modérée : angor stable + NSTEMI < sévère : STEMI) : **SNP protecteurs?**

3- Séquençage NGS gène MMP-28 : nouveau SNP corrélé à TIMP-1 et TIMP-2 et inversement à MMP-28 : **SNP protecteur ? Rôle de MMP-28 dans MCA ?**

4- Hypométhylation gène TIMP-2 : surexpression dans MCA modérée, **TIMP-2 protecteur?**

## Conclusion 2

Ces analyses combinées biochimiques et génétiques sont la promesse d'une meilleure prise en charge de la MCA, avec de façon plus précoce, une détection, un diagnostic permettant potentiellement un traitement optimisé et une guérison plus rapide des patients avec angor stable ou NSTEMI avec ou sans suspicion d'infarctus du myocarde à traiter massivement.

## **Remerciements**

**Assia Ben Braiek** : Université Sciences Monastir, Tunisie

**Claudine Délémonie (+ Amy Ponsardin)** : plateforme

Transcriptome IPSIT UFR Pharmacie, Orsay

**Florent Dumont** : IPSIT UFR Pharmacie, Orsay

**Cardiologues** : Monastir, Sousse et Gabes, Tunisie

**Merci !**

**Questions ?**