HAL open science

Modéliser la myopathie myofibrillaire pour élucider la pathogenèse cardiaque

Yeranuhi Hovhannisyan, Maria Kitsara, Alexandre Simon, Dorota Jeziorowska, Ekaterini Kordeli, Pierre Joanne, Onnik Agbulut

To cite this version:

Yeranuhi Hovhannisyan, Maria Kitsara, Alexandre Simon, Dorota Jeziorowska, Ekaterini Kordeli, et al.. Modéliser la myopathie myofibrillaire pour élucider la pathogenèse cardiaque. Les Cahiers de Myologie, 2019, 10.1051/myolog/201919019 . hal-02414677

HAL Id: hal-02414677

https://hal.science/hal-02414677v1

Submitted on 16 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Cah. Myol. 2019 ; 19 : 47-48
© Y. Hovhannisyan *et al.*, publié par EDP Sciences, 2019

Modéliser la myopathie myofibrillaire pour élucider la pathogenèse cardiaque

Yeranuhi Hovhannisyan, Maria Kitsara, Alexandre Simon, Dorota Jeziorowska, Ekaterini Kordeli, Pierre Joanne, Onnik Agbulut

Les myopathies myofibrillaires (MFM) forment un groupe hétérogène de maladies musculaires sévères qui affectent le muscle strié squelettique et/ou le myocarde [1]. Dans de groupe de myopathies, les desminopathies, myopathies myofibrillaire liées à une mutation du gène de la desmine *(DES)* sont fréquentes. La desmine est le filament intermédiaire spécifique du muscle, un des acteurs du cytosquelette et de l'architecture de la cellule musculaire striée. Parmi toutes les mutations de la desmine induisant une MFM, certaines sont plus spécifiquement à l'origine des affections cardiaques induisant une insuffisance cardiaque sévère et des troubles du rythme. Or, les mécanismes cellulaires à l'origine de la composante cardiaque de cette pathologie restent très mal compris alors même que les atteintes cardiaques sont la cause majeure de mortalité de ces patients. À ce jour, des traitements médicamenteux ou des dispositifs cardiaques implantables sont proposés pour minimiser les dommages liés à cette maladie cardiaque progressive et handicapante. De nouvelles stratégies de recherche pouvant conduire au développement de traitements innovants sont donc fortement désirées.

Pour cela, notre objectif est d'étudier l'impact de différentes mutations de la desmine sur l'organisation structurelle et la fonction des cellules musculaires contractiles du cœur : les cardiomyocytes. Afin de modéliser les affections cardiaques des desminopathies, nous proposons deux approches *in vitro* basées sur : 1) la génération de cellules souches induites à la pluripotence issues de patients porteurs d'une mutation *DES* [2] ; 2) l'expression de la desmine sauvage ou mutée par l'utilisation d'un virus adéno-associé (AAV) dans des cardiomyocytes de rats nouveau-nés [3] (*Figure 1*).

De plus, pour imiter l'organisation anisotrope des cardiomyocytes *in vivo*, nous avons développé des supports de culture cellulaire comportant des micromotifs obtenus grâce à la technique de l'impression par microcontact qui permet de déposer précisément de fines bandes de gélatine sur des lamelles de verre [4]. Nos résultats ont démontré l'avantage de ce support de culture à micro-motifs par rapport à une boîte de culture standard. Ainsi, les cardiomyocytes ensemencés sur des bandes de gélatine s'alignent les uns par rapport aux autres et présentent une morphologie longitudinale avec une structure sarcomérique bien organisée, prouvant ainsi la pertinence de ce modèle pour l'étude des défauts de structure des cardiomyocytes porteurs des mutations de la desmine. L'organisation structurelle de nos modèles cellulaires est en cours d'évaluation par immunomarquage de marqueurs protéiques des compartiments cellulaires des cardiomyocytes (myofibrilles, réticulum sarcoplasmique et disques intercalaires). Les résultats préliminaires suggèrent que les mutations de la desmine impliquées dans les MFM induisent une perturbation de l'organisation des sarcomères. Notre prochain objectif est d'explorer les perturbations fonctionnelles causées par les mutations de la desmine à l'aide de ces modèles cellulaires innovants.

Cardiac cell modeling of myofibrillar myopathy to elucidate cardiac pathogenesis

LIENS D'INTÉRÊT
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

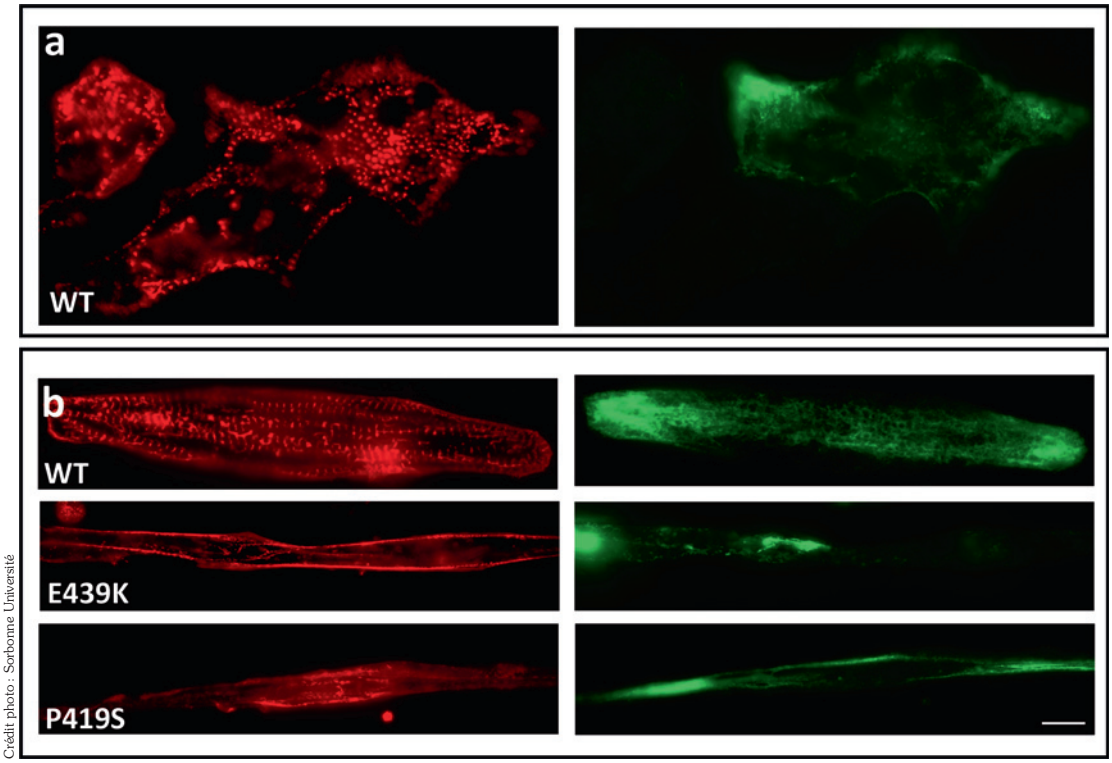
1. Béhin A, Salort-Campana E, Wahbi K, *et al.* Myofibrillar myopathies: state of the art, present and future challenges. *Rev Neurol* 2015 ; 171 : 715-29.
2. Lian X, Zhang J, Azarin SM, *et al.* Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating Wnt/β-catenin signaling under fully defined conditions. *Nat Protoc* 2013 ; 8 : 162-75.
3. Joanne P, Chourbagi O, Hourdé C, *et al.* Viral-mediated expression of desmin mutants to create mouse models of myofibrillar myopathy. *Skelet Muscle* 2013 ; 3 : 4.
4. Rape AD, Guo WH, Wang YL. The regulation of traction force in relation to cell shape and focal adhesions. *Biomaterials* 2011 ; 32 : 2043-51.

Yeranuhi Hovhannisyan
Maria Kitsara
Alexandre Simon
Dorota Jeziorowska
Ekaterini Kordeli
Pierre Joanne
Onnik Agbulut
Sorbonne Université, Institut de Biologie Paris-Seine (IBPS), UMR CNRS 8256, Adaptation biologique et vieillissement, Paris, France

Contact
onnik.agbulut@sorbonne-universite.fr

INFOS

https://doi.org/10.1051/myolog/201919019
Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.



Crédit photo : Sorbonne Université

Figure 1
Observation en microscopie à fluorescence de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes obtenues à partir de patients. Les cardiomyocytes sont cultivés dans des boîtes de cultures classiques (a) ou sur des motifs en ligne de gélatine (b) pour favoriser la structuration du matériel contractile de la cellule. Nos résultats démontrent l'avantage de cette méthode de culture puisque les cardiomyocytes issus d'individus contrôles (WT) présentent une structure sarcomérique mieux organisée. De plus, nous observons des perturbations morphologiques dans les cardiomyocytes des patients porteurs des mutations E439K et P419S. Immunomarquage de l'α-actinine (en rouge), de la desmine (en vert). Barre d'échelle = 10 µm.

INFOS