



Rôle des intégrines dans la fibrose cardiaque

Clément Delacroix, Jean-Sébastien Hulot

► To cite this version:

Clément Delacroix, Jean-Sébastien Hulot. Rôle des intégrines dans la fibrose cardiaque. Médecine/Sciences, 2022, 38 (5), pp.438-444. <10.1051/medsci/2022055>. <hal-03677775>

HAL Id: hal-03677775

<https://hal.science/hal-03677775v1>

Submitted on 24 May 2022

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.

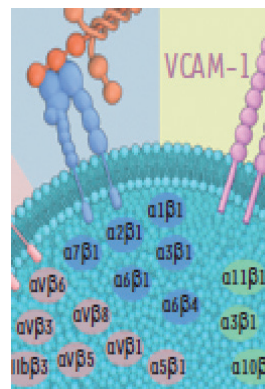


HAL Authorization

Rôle des intégrines dans la fibrose cardiaque

Clément Delacroix, Jean-Sébastien Hulot

➤ Ces vingt dernières années, l'intérêt pour les intégrines n'a cessé de grandir et les découvertes ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment dans le cadre de la fibrose, particulièrement pour les intégrines de la famille αV . Après les revers de la thérapie anti-angiogénique utilisée contre le cancer, de nouvelles molécules inhibitrices de ces intégrines se sont révélées intéressantes pour le traitement de la fibrose tissulaire de différents organes, notamment le cœur. La fibrose cardiaque conduit à terme à l'insuffisance cardiaque, une des premières causes de mortalité dans le monde. La compréhension des déterminants de la fibrose cardiaque et l'implication des intégrines dans son développement représentent un enjeu majeur de santé publique. Dans cette revue, nous présentons les différents types de fibrose cardiaque et leurs étiologies. Nous évoquons ensuite les premières applications de stratégies anti-fibrosantes reposant sur l'inhibition d'intégrines spécifiques, comme traitement futur contre le développement de la fibrose cardiaque. ◀



Paris Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Inserm U.970, 56 rue Leblanc, 75015 Paris, France.
jean-sebastien.hulot@inserm.fr

Ces dernières années, des thérapies anti-fibrosantes se sont développées, d'abord contre la fibrose d'autres organes, comme le foie, le poumon ou le rein, les applications pour le cœur restant encore aujourd'hui plus marginales.

Cibler les intégrines et bloquer leurs interactions avec leurs ligands sont parmi les possibles approches thérapeutiques anti-fibrosantes récemment identifiées. Les intégrines sont des protéines transmembranaires hétérodimériques constituées de deux sous-unités, α et β . Elles remplissent différentes fonctions : mécano-senseurs, mais aussi molécules d'adhérence et de transduction de signaux dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques, tels que l'inflammation, l'angiogenèse ou la progression tumorale métastatique. Depuis ces vingt dernières années, les intégrines ont représenté une cible privilégiée dans ces maladies et des médicaments sont désormais disponibles pour traiter certaines d'entre elles : la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; la sclérose en plaque, qui touche le système nerveux [1].

Les sources et les déterminants de la fibrose cardiaque

Les différents types de fibrose

La fibrose cardiaque est définie comme une accumulation de MEC (matrice extracellulaire) dans le myocarde ; cependant, cette définition est peu précise. Il existe en effet différents types de fibrose, dont l'origine implique des effecteurs et des mécanismes variés (Figure 1). En ce qui concerne la fibrose cardiaque, on distingue deux principales catégories de mécanismes fibrosants.

La première correspond à la fibrose dite de remplacement. Elle survient lorsque la MEC remplace une perte cellulaire. L'exemple typique est celui de l'infarctus du myocarde à l'origine d'une ischémie entraînant la mort de cellules, dont les cardiomyocytes, incapables de se

La fibrose cardiaque se caractérise par l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC) dans le myocarde, une matrice qui se développe généralement en réponse à une agression contre le cœur. Le développement de cette fibrose est à l'origine d'un remodelage progressif du myocarde pouvant altérer son fonctionnement et conduire à l'insuffisance cardiaque, l'une des premières causes de morbi-mortalité dans le monde, à l'origine de 70 000 décès par an en France, soit près de la moitié des décès liés aux maladies cardiovasculaires. Il est donc particulièrement important de comprendre les mécanismes qui conduisent à cette fibrose cardiaque afin d'en limiter le développement par des thérapies ciblées.

Vignette (© adaptée de MBInfo).

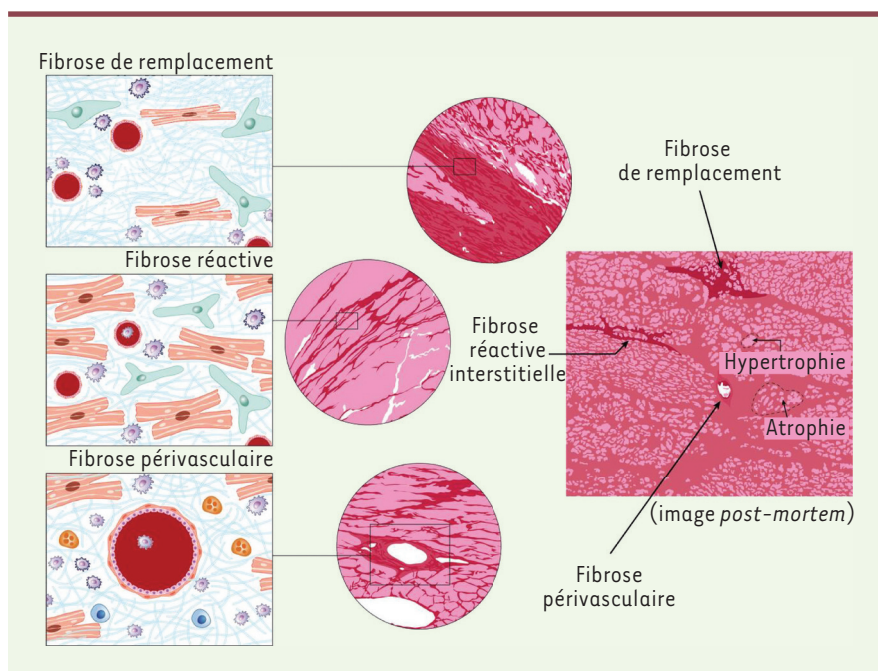


Figure 1. Les différents types de fibrose.

La fibrose de remplacement, plus épaisse, remplace les cardiomyocytes morts. La fibrose réactive se retrouve dans l'interstitium, autour de cardiomyocytes sains. La fibrose périvasculaire entoure l'endothélium des vaisseaux (adaptée de la figure 1 de [40], sous licence CC BY, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

régénérer. Les fibroblastes alors différenciés en myofibroblastes actifs sécrètent de la MEC, principalement composée de collagènes de type I et de type III, afin de remplacer ces cellules nécrosées et ainsi maintenir l'intégrité et la continuité du tissu. Cette fibrose de remplacement, irréversible, est considérée comme nécessaire puisqu'elle permet de prévenir la rupture cardiaque. Cependant, elle induit également des effets délétères pour le fonctionnement du cœur. Les fibres de collagène sont en effet rigides et le remplacement des cardiomyocytes par la MEC diminue la compliance cardiaque, ce qui entraîne une diminution de la fraction d'éjection du sang et une insuffisance cardiaque. Les cicatrices fibreuses perturbent également la conduction de l'influx électrique cardiaque, engendrant une anomalie de couplage électrique avec, pour conséquence, une augmentation du risque d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles [2].

Le second type de fibrose correspond à la fibrose réactive. Celle-ci se développe préférentiellement dans l'interstitium ou autour des vaisseaux [3]. On parle, dans ce dernier cas, de fibrose périvasculaire. La fibrose réactive se développe à la suite d'une inflammation ou d'un stress (liés à des composants humoraux et/ou à des contraintes mécaniques) qui concourent à la progression d'un remodelage cardiaque pathologique plus global. Comme pour la fibrose de remplacement, la fibrose réactive est constituée majoritairement de fibres de collagène rigides, mais, dans ce cas, de la MEC s'accumule dans l'interstitium autour des cardiomyocytes sains. Malgré l'absence de nécrose de ces cardiomyocytes, leur enclavement dans une MEC rigide entraînera une anomalie de la contractilité et de la relaxation cardiaques. Le retentissement fonctionnel est variable, pouvant conduire à une insuffisance cardiaque avec ou sans baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les étiologies conduisant au développement de cette fibrose interstitielle sont nombreuses. L'examen d'une fibrose interstitielle cardiaque, notamment par des

techniques avancées d'imagerie comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque, indique souvent un processus de rigidification de la paroi myocardique à l'origine d'une augmentation de la résistance au remplissage du ventricule gauche.

La distinction entre les types de fibrose est importante pour comprendre leur physiopathologie, car leurs origines sont différentes. En pratique, la fibrose cardiaque combine le plus souvent les deux types de fibrose. Ainsi, dans l'infarctus du myocarde, la zone anoxique nécrosée sera le site d'une fibrose de remplacement, mais au pourtour de cette zone nécrosée (appelée zone bordure) et à distance de celle-ci, une fibrose interstitielle s'installera en réaction au processus inflammatoire induit par la nécrose cellulaire, celle-ci pouvant être plus ou moins importante et retentir significativement sur le fonctionnement du cœur. Alors que l'on considère la fibrose de remplacement comme irréversible et nécessaire, la fibrose réactive est, quant à elle, maladaptative et pathologique.

Dans d'autres contextes étiologiques, la fibrose sera surtout de type réactive et interstitielle, et aura une origine principalement liée à une inflammation chronique et à des contraintes mécaniques [4]. Différents types de fibrose peuvent donc coexister au sein d'un même tissu, avec des effecteurs qui sont tout à la fois communs et distincts aux deux types de fibrose. Différencier les deux types de fibrose et identifier les mécanismes sous-jacents spécifiques qui participent à leur formation sont donc des étapes nécessaires pour le développement de thérapies ciblées préférentiellement sur l'un ou sur l'autre de ces types de fibrose.

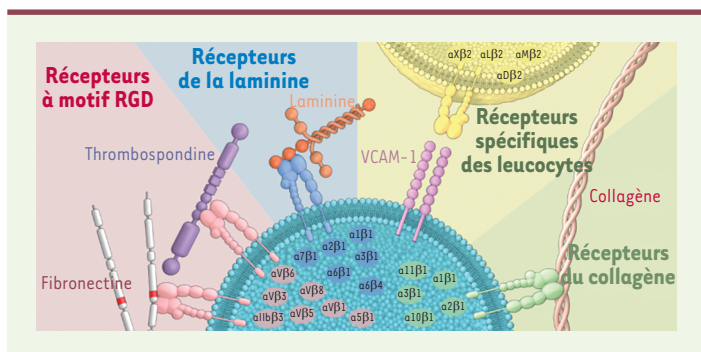


Figure 2. La famille des intégrines. Les différents dimères d'intégrines reconnaissent des ligands variés de la MEC. Les intégrines à l'origine de l'activation du TGF- β sont des membres de la sous-famille d'intégrines récepteurs à motif RGD. VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule 1 (adapté de MBinfo, <https://www.mechanobio.info/what-is-mechanosignaling/what-is-the-extracellular-matrix-and-the-basal-lamina/what-is-integrin/what-ligands-bind-to-integrin/>)

Les origines de la fibrose cardiaque

Les cellules à l'origine de la fibrose sont multiples. La principale source cellulaire est le fibroblaste cardiaque qui réside au sein du myocarde et qui, lorsqu'il est activé [5], se différencie en myofibroblaste, une cellule productrice de matrice extracellulaire. Initialement, des stratégies anti-fibrosantes ont donc été développées afin d'inhiber l'activation et la prolifération de ces fibroblastes. Des études récentes ont cependant montré que la fibrose cardiaque n'avait pas uniquement pour origine l'activation des fibroblastes résidents, mais était également liée à l'activation d'autres cellules et à d'autres mécanismes, notamment la différenciation de cellules hématopoïétiques circulantes recrutées dans le myocarde [6], ou de cellules périvasculaires [7], ou encore la trans-différenciation de cellules endothéliales (ou endoMT, pour *endothelial to mesenchymal transition*) [8], bien que l'implication de cette dernière soit controversée [9]. Dans un modèle murin, notre laboratoire a mis en évidence qu'une population particulière de cellules stromales cardiaques – des cellules exprimant le gène Pw1¹ – était capable de proliférer et de se différencier en fibroblastes dans la zone infarctée et dans la zone bordure, à la suite d'un infarctus du myocarde [10]. Ces cellules Pw1⁺ sont probablement des cellules ayant une assez forte plasticité : elles sont en effet peu différenciées et proviennent d'un reliquat de cellules ayant participé au développement du cœur lors de la vie embryonnaire. Leurs caractéristiques sont assez proches de celles des cellules souches adultes, mais elles ne peuvent régénérer le muscle cardiaque en reformant des cardiomyocytes. Elles participent en fait à la réparation du myocarde faisant suite à la perte cellulaire, par un simple processus de colmatage *via* la fabrication de MEC.

¹ Pw1 (ou Peg3 pour *paternally expressed gene 3*) est un gène à empreinte parentale, exprimé par l'allèle paternel. Il est exprimé dans l'ensemble des populations de cellules souches.

Bien que ne synthétisant pas directement de la MEC, d'autres types de cellules sont des effecteurs de la fibrose, en participant à son déclenchement et/ou à sa progression en produisant des cytokines et des facteurs de croissance. Le TGF- β (*transforming growth factor- β*) est l'un de ces facteurs. Il a un rôle majeur dans le développement de la fibrose cardiaque [11,12]. Sa sécrétion locale survient souvent en réponse à une activation immuno-inflammatoire. Chez des patients hypertendus, dans le contexte du remodelage hypertrophique, l'inflammation qui y est associée contribue ainsi à l'accroissement du processus conduisant aux fibroses périvasculaire et interstitielle [13, 14]. Le rôle des cellules immunitaires dans le maintien et la résolution de cette inflammation et de cette fibrose cardiaque commence à être compris. Il semblerait qu'un déséquilibre des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes T auxiliaires (*helper*) soit une des causes de l'inflammation que l'on observe dans les cardiopathies hypertrophiques [15]. Une infiltration de macrophages, qui pourrait avoir un rôle majeur dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment de TGF- β , est également retrouvée dans les stades précoces de la maladie [13]. Plus particulièrement, l'implication directe de macrophages exprimant le récepteur CCR2 (*C-C chemokine receptor type 2*) a été montrée dans un modèle murin d'hypertrophie cardiaque obtenue par surcharge de pression induite par une constriction aortique (TAC, pour *transverse aortic constriction*) [16]. En effet, dans ce modèle de fibrose, un infiltrat de macrophages exprimant CCR2 est observé et l'inhibition de ces cellules permet de réduire l'hypertrophie cardiomyocytaire, le dysfonctionnement systolique, la fibrose et l'expansion des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺.

Le rôle des intégrines dans l'activation des processus fibrosants

Les intégrines sont des protéines transmembranaires hétérodimériques qui possèdent de nombreux rôles dans les interactions entre cellules et entre les cellules et la MEC. Elles sont formées de deux sous-unités : α , dont il existe 18 types, et β , qui comporte huit types, pour un total de 24 combinaisons d'intégrines différentes (Figure 2). Leur fonction peut être attribuée soit à un des monomères du couple, soit à une combinaison dimérique spécifique, chaque combinaison étant susceptible d'avoir une fonction différente. L'implication de certaines de ces combinaisons a été suspectée dans le développement de la fibrose depuis quelques années, bien que la nature exacte des intégrines concernées soit restée incertaine.

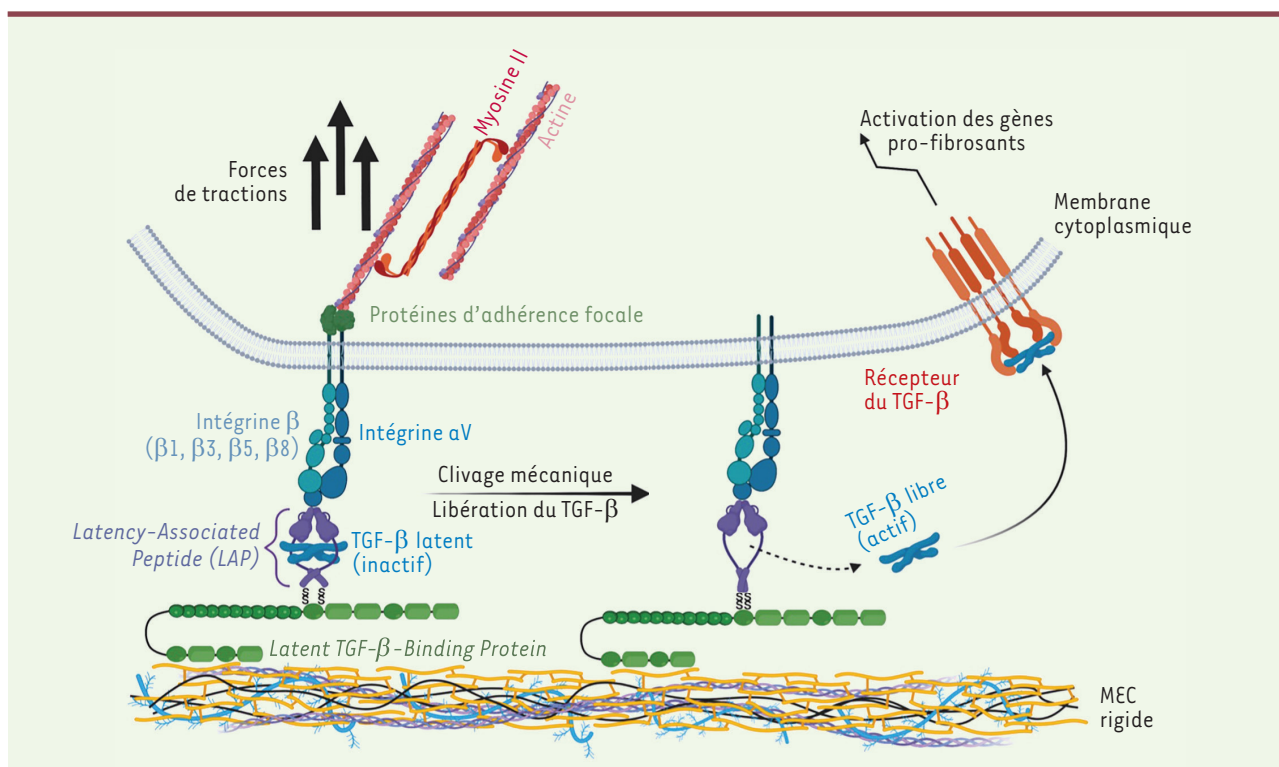


Figure 3. Activation du TGF- β . Les intégrines $\alpha V\beta_x$ exprimées par les cellules fixent, en interagissant avec son motif RGD, le LAP (Latency-Associated Peptide), associé au TGF- β inactif. La LTBP-1 (Latent TGF- β -Binding Protein-1) lie le complexe intégrines/LAP à la matrice extracellulaire (MEC). Les forces de tractions intracellulaires et la rigidité de la MEC induisent la libération du TGF- β alors actif, qui se lie à son récepteur et active les voies de signalisation menant à la transcription des gènes pro-fibrosants.

Parmi les intégrines, la sous-unité $\alpha 11$, en particulier, a été associée au développement de la fibrose hépatique et des fibroses rénale et pulmonaire, cette sous-unité $\alpha 11$ se liant au collagène de type 1 et contrôlant la modification phénotypique des fibroblastes en myofibroblastes, les principaux acteurs de la sécrétion de la MEC [17]. Dans la fibrose cardiaque, ce mécanisme ne semble cependant pas intervenir et la plupart des travaux mettent en évidence l'implication de l'intégrine αV (aussi appelée CD51). L'intégrine αV participe à l'activation du TGF- β , qui comme nous l'avons vu, est une molécule essentielle au développement de la fibrose, quel que soit son type. Le TGF- β est un facteur de croissance qui nécessite une activation par clivage, qui peut être enzymatique (via des protéases) ou mécanique. Sous sa forme inactive, il est enclavé dans un peptide appelé LAP (latency-associated peptide, un peptide qui contient une séquence RGD, un tripeptide constitué d'arginine, de glycine et d'acide aspartique qui constitue le site de fixation des intégrines), qui est lui-même lié à la LTBP (latent TGF- β -binding protein). La LTBP se lie à la matrice extracellulaire et le motif RGD du LAP permet la fixation aux intégrines hétérodimériques $\alpha V\beta_x$ qui sont exprimées à la surface des cellules [18]. Les forces de traction entre les cellules et la MEC provoquent alors la libération de la forme active du TGF- β (Figure 3). Ainsi produit, le TGF- β se lie à son récepteur présent sur les cellules environnantes, activant les voies de signalisation essentielles pour le remodelage cardiaque [19]. Cela conduira à la transcription de

gènes codant des protéines pro-fibrosantes tels que les gènes codant les collagènes et l' α SMA (smooth muscle α -actin). Ce mécanisme impliqué dans le développement de fibroses tissulaires, pose ainsi la question du rôle des intégrines constituées de la sous-unité αV dans le développement de la fibrose cardiaque.

Expression des intégrines αV dans les maladies fibrosantes

L'intégrine αV peut s'associer avec cinq différentes sous-unités β ($\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 5$, $\beta 6$ et $\beta 8$), créant ainsi cinq complexes hétérodimériques pouvant avoir des expressions spécifiques à certains organes, et présentant différentes spécificités fonctionnelles. Dans le cœur, l'expression et la fonction de ces complexes intégrines particuliers commencent à être compris. Le dimère $\alpha V\beta 6$ est exprimé exclusivement par les cellules épithéliales. Sa surexpression est corrélée au développement des fibroses rénale, hépatique et pulmonaire. Dans le foie sain, son expression est relativement faible, mais elle augmente au cours d'une maladie hépatique fibrosante, telle que la cirrhose hépatique [20]. C'est

également le cas dans des modèles de fibrose rénale [21] ou pulmonaire [22, 23]. L'inhibition de cette intégrine permet de diminuer significativement le processus de fibrose par un mécanisme qui réduit l'activation du TGF- β et des fibroblastes [24].

Le dimère $\alpha V\beta 1$ semble également jouer un rôle dans la fibrose. Il est en effet retrouvé à la surface des fibroblastes lorsqu'ils sont activés. Les sous-unités αV et $\beta 1$ peuvent chacune s'associer à d'autres sous-unités, formant ainsi de nombreux dimères d'intégrines, ce qui a rendu difficile la compréhension de l'effet réel du dimère $\alpha V\beta 1$, les stratégies d'extinction de gènes ciblant en effet chaque sous-unité individuellement et non leur association. Dean Sheppard et son équipe ont néanmoins développé un antagoniste spécifique de $\alpha V\beta 1$ qu'ils ont testé dans des modèles de fibroses pulmonaire et hépatique. Ils ont ainsi pu examiner l'implication de ce dimère dans l'activation du TGF- β dans ces fibroses et ont montré que son inhibition spécifique diminuait la fibrose et l'expression des gènes pro-fibrosants, en lien avec la réduction de l'activation du TGF- β [25].

Les cellules stromales cardiaques exprimant le gène *Pw1*, qui se différencient en fibroblastes, contribuent, en partie, à la fibrose cardiaque. Ces cellules présentent à leur surface la sous-unité αV et des analyses de séquences d'ARN en cellule unique (*single-cell RNA sequencing*) ont mis en évidence l'expression prédominante par ces cellules de l'ARN messager (ARNm) du gène *Itgb1*, qui code la sous-unité $\beta 1$, par rapport aux ARNm des autres sous-unités β . Néanmoins, des analyses réalisées sur des cœurs de souris sains ou après infarctus (par ligature complète de l'artère inter-ventriculaire antérieure) ont relevé la présence d'autres sous-unités associées à αV : $\beta 1$ mais aussi $\beta 3$. Il semble donc que l'intégrine αV soit impliquée dans le remodelage cardiaque post-infarctus, en association soit avec la sous-unité $\beta 1$, soit avec la sous-unité $\beta 3$ [26].

À l'exception de l'intégrine $\alpha V\beta 8$, qui active le TGF- β en coopérant avec les métalloprotéinases (MMP pour *matrix metalloproteinase*) [27], les intégrines de la famille αV ($\alpha V\beta 1$, $\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 5$ et $\alpha V\beta 6$) activent le TGF- β directement, *via* un clivage d'origine mécanique. Ce clivage mécanique dépend des forces de traction, mais aussi de la rigidité de la MEC dans laquelle est ancrée la LTBP. La contraction des myofibroblastes, qui expriment à leur surface les intégrines, faciliterait ce clivage mécanique [28]. Les conditions de rigidité de la MEC permettraient ainsi la libération du TGF- β et son activation [29].

Cibler les intégrines αV pour limiter la fibrose

L'utilisation d'inhibiteurs de la sous-unité αV , notamment des molécules telles que le CWHM-12², un inhibiteur pan- αV , ou le cilengitide, un inhibiteur ciblant plus spécifiquement les dimères $\alpha V\beta 3$ et $\alpha V\beta 5$, est apparue comme une piste pour limiter le développement de la fibrose cardiaque. Ces molécules ciblent spécifiquement les intégrines αV en mimant le motif RGD présent à la surface du complexe latent associant le LAP et le TGF- β , ce qui permet d'inhiber son activation

[30, 31]. Les premières données pharmacologiques concernant ces molécules ont été obtenues dans des modèles de fibroses qui ne concernent pas les maladies cardiovasculaires.

Dans un modèle murin de fibrose pancréatique, l'utilisation du CWHM-12 a permis de réduire la fibrose et de diminuer l'expression des gènes régulés par le TGF- β [32]. Dans un modèle de stéatohépatite non alcoolique, le CWHM-12 a provoqué une diminution de la fibrose et des dommages hépatiques associés. Dans ce modèle, cette réduction de la fibrose semble reposer, notamment, sur une diminution de la quantité de cellules de Kupffer (les macrophages résidents du foie) activées et sur la réduction des signaux pro-fibrosants induits par le TGF- β [33].

L'importance de l'intégrine αV a été démontrée par ailleurs dans un modèle de fibrose hépatique induite par le tétrachlorure de carbone chez des souris dont le gène *ITGAV* (*Integrin Subunit Alpha V*) qui code la protéine a été inactivé. En effet, l'absence d'expression d' αV protège les animaux de la fibrose hépatique, mais aussi de fibroses touchant d'autres organes comme le poumon [34]. Des résultats similaires ont été obtenus dans un modèle de fibrose cardiaque induite par l'angiotensine II, avec une réduction de la fibrose interstitielle et une diminution de l'activation du TGF- β [35]. Cette dernière étude confirme en outre l'absence du dimère $\alpha V\beta 6$ dans le cœur. L'effet de la délétion du gène *ITGAV* a été comparé à celui de l'inhibition pharmacologique de l' αV induite par le CWHM-12, et une réduction équivalente de la fibrose cardiaque a été observée, validant ainsi l'intérêt thérapeutique des inhibiteurs des intégrines αV .

Dans un modèle murin de sclérodémie systémique³, un effet bénéfique du cilengitide a été constaté sur les fibroses cutanée et pulmonaire, mais également sur la fibrose cardiaque, avec une diminution du dépôt de collagène interstitiel [36]. Cependant, dans ce modèle, le développement de la fibrose cardiaque est limité et correspond essentiellement à une fibrose réactionnelle et interstitielle. Le potentiel anti-fibrosant du cilengitide a néanmoins été montré *in vitro* en utilisant des fibroblastes cardiaques isolés de cœurs de rats spontanément hypertendus, avec la réduction de l'activation des fibroblastes en myofibroblastes et la diminution de l'expression de l'intégrine $\alpha V\beta 3$ corrélée à celles du collagène de type 1 et de l' α SMA [37]. Il s'agit néan-

² (2S)-3-[(2-aminoacetyl)-[3-hydroxy-5-[(5-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino]benzoyl]amino]-2-[(3-bromo-5-tert-butylphenyl)propanoic acid.

³ La sclérodémie systémique est une affection généralisée des artérioles, des micro-vaisseaux et du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose et une oblitération vasculaire dans la peau et dans d'autres organes, en particulier les poumons, le cœur et l'appareil digestif.

moins d'un modèle *in vitro* qui ne correspond pas à une diminution de la fibrose telle qu'elle est observée *in vivo*.

L'effet du cilengitide a été examiné, dans notre laboratoire, dans un modèle d'infarctus du myocarde. L'identification de la forte expression des intégrines αV par les cellules stromales Pw1⁺ et l'implication de ces dernières dans le remodelage fibrosant post-infarctus nous ont conduits à examiner l'effet de cet inhibiteur spécifique des intégrines αV dans ce modèle. *In vitro*, le cilengitide inhibe significativement la capacité des cellules cardiaques Pw1⁺ isolées à activer le TGF- β . La différenciation des fibroblastes en myofibroblastes est également diminuée. *In vivo*, le cilengitide réduit le processus de fibrose, notamment la taille de l'infarctus et la fibrose interstitielle, sans provoquer de rupture cardiaque. La mortalité des animaux traités par le cilengitide est ainsi diminuée et la dysfonction ventriculaire gauche est améliorée [26]. Le cilengitide aurait par ailleurs un effet vasculo-protecteur, en préservant la densité capillaire dans les zones bordures de l'infarctus. Le ciblage des intégrines αV se traduit donc par un potentiel effet anti-fibrosant après un infarctus, mais cette approche thérapeutique réduit également la mortalité et améliore la fonction cardiaque, contrairement aux stratégies plus globales d'inhibition du TGF- β qui conduisent, dans ce même modèle, à une augmentation de la mortalité des animaux [38].

Conclusion

De nombreuses molécules sont actuellement en phase d'essai clinique pour le traitement des fibroses hépatique, pulmonaire et rénale [39]. Les résultats que nous avons présentés montrent que l'inhibition des intégrines αV pourrait remédier à la fibrose cardiaque, notamment en inhibant l'activation du TGF- β , bien que d'autres mécanismes également liés à la fonction des intégrines puissent expliquer ces effets favorables. L'utilisation de différents inhibiteurs dans les modèles murins de fibrose cardiaque a révélé un réel effet bénéfique de ces molécules sur la réduction de la fibrose et sur l'amélioration de la fonction cardiaque. Les mécanismes exacts conduisant à ces améliorations, en cours d'étude dans notre laboratoire, restent néanmoins à élucider. Mais des premiers résultats encourageants permettent d'envisager des possibles applications cliniques dans les prochaines années. ♦

SUMMARY

Integrins in cardiac fibrosis

For the last 20 years, integrins have been a therapeutic target of interest in the treatment of fibrotic diseases, particularly regarding the integrins of the αV family. Initially developed as anti-cancer drugs but with modest benefits, inhibitors of integrins (such as the anti- αV cilengitide) have shown interesting anti-fibrotic effects in different organs including the heart. Cardiac fibrosis is defined as an accumulation of stiff extracellular matrix in the myocardium, and ultimately leads to heart failure, one of the leading causes of mortality worldwide. Understanding the determinants of cardiac fibrosis and the involvement of integrins is a major matter of public health. This review presents the current knowledge on the different types of cardiac fibrosis

and their etiologies, and report on first data supporting specific integrin inhibition therapy as a novel anti-fibrotic strategy, in particular to treat cardiac fibrosis. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Millard M, Odde S, Neamati N. Integrin Targeted Therapeutics. *Theranostics* 2012 ; 1 : 154-88.
2. Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol* 2014 ; 70 : 83-91.
3. de Boer RA, de Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019 ; 21 : 272-85.
4. González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension toward a new view of hypertensive heart disease. *Hypertension* 2018 ; 72 : 549-58.
5. Cleutjens JPM, Verluyten MJA, Smits JFM, et al. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *Am J Pathol* 1995 ; 147 : 325-38.
6. Möllmann H, Nef HM, Kostin S, et al. Bone marrow-derived cells contribute to infarct remodelling. *Cardiovasc Res* 2006 ; 71 : 661-71.
7. Kramann R, Schneider RK, Dirocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell Stem Cell* 2015 ; 16 : 51-66.
8. Gise A Von, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res* 2012 ; 110 : 1628-45.
9. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: The fibroblast awakens. *Circ Res* 2016 ; 118 : 1021-40.
10. Yaniz-Galende E, Roux M, Nadaud S, et al. Fibrogenic Potential of PW1/Peg3 Expressing Cardiac Stem Cells. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70 : 728-41.
11. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1028-40.
12. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, et al. Cardiac fibrosis: New insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci* 2018 ; 14 : 1645-57.
13. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: Roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005 ; 28 : 483-90.
14. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011 ; 4 : 44-52.
15. Idris-Khodja N, Mian MOR, Paradis P, et al. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J* 2014 ; 35 : 1238-44.
16. Patel B, Bansal SS, Ismail MA, et al. CCR2+ Monocyte-Derived Infiltrating Macrophages Are Required for Adverse Cardiac Remodeling During Pressure Overload. *JACC Basic to Transl Sci* 2018 ; 3 : 230-44.
17. Bansal R, Nakagawa S, Yazdani S, et al. Integrin alpha 11 in the regulation of the myofibroblast phenotype: Implications for fibrotic diseases. *Exp Mol Med* 2017 ; 49.
18. Henderson NC, Sheppard D. Integrin-mediated regulation of TGF β in fibrosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2013 ; 1832 : 891-6.
19. Bujak M, Ren G, Kweon HJ, et al. Essential role of Smad3 in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling. *Circulation* 2007 ; 116 : 2127-38.
20. Popov Y, Patsenker E, Stickel F, et al. Integrin $\alpha v \beta 6$ is a marker of the progression of biliary and portal liver fibrosis and a novel target for antifibrotic therapies. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 453-64.
21. Hahn K, Lukashov ME, Luo Y, et al. $\alpha v \beta 6$ Integrin Regulates Renal Fibrosis and Inflammation in Alport Mouse. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 110-25.
22. John AE, Graves RH, Pun KT, et al. Translational pharmacology of an inhaled small molecule $\alpha v \beta 6$ integrin inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 1-14.
23. Horan GS, Wood S, Ona V, et al. Partial inhibition of integrin $\alpha v \beta 6$ prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 56-65.

RÉFÉRENCES

24. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin $\alpha v \beta 6$ binds and activates latent TGF β 1: A mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999 ; 96 : 319-28.
25. Reed NI, Jo H, Chen C, et al. The $\alpha v \beta 1$ integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis. *Sci Transl Med* 2015 ; 7.
26. Bouvet M, Claude O, Roux M, et al. Anti-integrin αv therapy improves cardiac fibrosis after myocardial infarction by blunting cardiac PW1+ stromal cells. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 1-15.
27. Mu D, Cambier S, Fjellbirkeland L, et al. The integrin $\alpha v \beta 8$ mediates epithelial homeostasis through MT1-MMP-dependent activation of TGF- β 1. *J Cell Biol* 2002 ; 157 : 493-507.
28. Klingberg F, Chow ML, Koehler A, et al. Prestress in the extracellular matrix sensitizes latent TGF- β 1 for activation. *J Cell Biol* 2014 ; 207 : 283-97.
29. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- β 1: Tale of a strained relationship. *Matrix Biol* 2015 ; 47 : 54-65.
30. Wipff PJ, Hinz B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor β 1 - An intimate relationship. *Eur J Cell Biol* 2008 ; 87 : 601-15.
31. Hinz B. It has to be the αv : Myofibroblast integrins activate latent TGF- β 1. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1567-8.
32. Ulmasov B, Neuschwander-Tetri BA, Lai J, et al. Inhibitors of Arg-Gly-Asp-Binding Integrins Reduce Development of Pancreatic Fibrosis in Mice. *Cmgh* 2016 ; 2 : 499-518.
33. Ulmasov B, Noritake H, Carmichael P, et al. An Inhibitor of Arginine-Glycine-Aspartate-Binding Integrins Reverses Fibrosis in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatol Commun* 2019 ; 3 : 246-61.
34. Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, et al. Targeting of αv integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1617-24.
35. Murray IR, Gonzalez ZN, Baily J, et al. Av Integrins on Mesenchymal Cells Regulate Skeletal and Cardiac Muscle Fibrosis. *Nat Commun* 2017 ; 8.
36. Bagnato GL, Irrera N, Pizzino G, et al. Dual $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ blockade attenuates fibrotic and vascular alterations in a murine model of systemic sclerosis. *Clin Sci* 2018 ; 132 : 231-42.
37. Perrucci GL, Barbagallo VA, Corlianò M, et al. Integrin $\alpha v \beta 5$ in vitro inhibition limits pro-fibrotic response in cardiac fibroblasts of spontaneously hypertensive rats. *J Transl Med* 2018 ; 16 : 1-13.
38. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Inhibition of TGF- β signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res* 2004 ; 64 : 526-35.
39. Schnitter J, Bansal R, Storm G, et al. Integrins in wound healing, fibrosis and tumor stroma: High potential targets for therapeutics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2018 ; 129 : 37-53.
40. Eijgenraam TR, Silljé HHW, de Boer RA. Current understanding of fibrosis in genetic cardiomyopathies. *Trends Cardiovasc Med* 2020 ; 30 : 353-61.

TIRÉS À PART
J.S. Hulot

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires,
les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

- ☐ Article [3443]
- ☐ Publication AFM [176]
- ☐ Thèse/Mémoire [107]
- ☐ Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

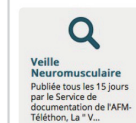
► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression **"maladie de pompe"**
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots **"fauteuil +électrique"**
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : **"autonomie -établissement"**



- Cliquez sur **l'onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)

- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**

- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**

- Abonnez-vous aux **flux RSS**