



## Les phosphoinositide 3-kinases, nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine des pathologies cardiovasculaires?

Muriel Laffargue

INSERM, U563, site Toulouse-Purpan

L'article suivant est sous la responsabilité de son auteur. Un commentaire scientifique documenté peut lui être adressé. Ce commentaire et la réponse de l'auteur seront publiés ultérieurement sur le site, après accord du comité de rédaction.

### Introduction

Le rôle de l'inflammation dans le développement des maladies cardiovasculaires et en particulier de l'athérosclérose reste un domaine majeur d'investigation dans la recherche de nouvelles thérapies. En effet, les cellules inflammatoires ainsi que les médiateurs immuns (cytoïnes, chimiokines etc..) participent au développement de la plaque d'athérome. Par ailleurs, les phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) jouent un rôle important dans de nombreuses pathologies telles que le cancer et le diabète. Les isoformes  $\gamma$  et  $\delta$  sont plus particulièrement impliquées dans les pathologies inflammatoires. En effet, ces kinases qui appartiennent à la classe I des PI3Ks génèrent du phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate (PI3,4P2) et du phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) impliqués dans la régulation d'un grand nombre de processus biologiques (prolifération cellulaire, migration cellulaire, survie cellulaire, homéostasie cellulaire...). La classe I des PI3Ks est divisée en deux sous-classes, la classe IA (p110 $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$ ) activée par les récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque ou associées à des tyrosine kinases, et la sous-classe IB (p110 $\gamma$ ) activée par les récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques [1]. La fonction particulière de chacune de ces isoformes résulte non seulement de leur mode d'activation, mais également de leur spécificité d'expression. Ainsi, alors que les isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  sont exprimées de façon ubiquitaire, les PI3Ks  $\gamma$  et  $\delta$  sont majoritairement exprimées dans les cellules du système immunitaire. La génération de souris invalidées pour l'isoforme  $\gamma$  des PI3Ks a permis de montrer que les voies de signalisation impliquant cette kinase modulaient des fonctions immunitaires telles que le recrutement des cellules inflammatoires, les réponses des mastocytes, l'agrégation plaquettaire ainsi que les fonctions des lymphocytes T. De plus, des études pharmacologiques ont démontré que des inhibiteurs spécifiques dirigés contre la PI3K $\gamma$  possédaient des propriétés immuno-modulatrices, plaçant cette kinase comme un bon candidat dans la recherche de cibles thérapeutiques pour le traitement de pathologies auto-immunes [2]. De récentes études ont mis à jour un profil d'expression complexe de la PI3K $\gamma$  en montrant de faibles taux d'expression de PI3K $\gamma$  dans le système cardiovasculaire. Son activité joue un rôle important dans les mécanismes de remodelage cardiaque lors d'activation des récepteurs beta adrénergiques et il a récemment été montré, grâce à la réalisation de souris exprimant la PI3K $\gamma$  inactive, une fonction indépendante du PIP3 dans la contractilité cardiaque [3]. La PI3K $\gamma$  est également retrouvée dans les cellules composant la paroi artérielle. Ainsi, les souris dépourvues de PI3K $\gamma$  présentent des modifications de l'adhésion des neutrophiles sur l'endothélium via l'expression de sélectines. De plus, ces souris sont protégées de l'hypertension induite par une exposition chronique à l'angiotensine II [2]. La modulation pharmacologique de l'activité PI3K et plus particulièrement de l'activité PI3K $\gamma$  apparaît comme une stratégie thérapeutique potentielle de grand intérêt dans le traitement des pathologies cardiovasculaires.

### Phosphoinositide 3-kinase $\gamma$ et athérosclérose

Récemment, en utilisant des approches différentes *in vivo* chez la souris, les travaux de deux équipes de recherche ont permis de préciser le rôle de la PI3K $\gamma$  dans le développement de la plaque d'athérome [4] [5]. Ainsi, l'injection chronique d'un inhibiteur spécifique de la PI3K $\gamma$  à des souris athéromateuses induit une diminution de la taille des lésions précoces, observée chez les souris ApoE $^{-/-}$ , mais également celle de lésions plus avancées, observées chez des souris LDLR $^{-/-}$  sup> soumises à un régime hypercholestérolémiant [4]. De même, les souris porteuses de la double mutation ApoE $^{-/-}$  x PI3K $\gamma$  $^{-/-}$  présentent des lésions athéromateuses de faible taille comparées à celle des lésions obtenues chez les ApoE $^{-/-}$  [5]. L'étude du profil d'expression de la PI3K $\gamma$  sur les lésions murines et sur des coupes histologiques de lésions humaines a montré une concentration de la protéine et de son activité dans les zones riches en macrophages et en lymphocytes T. De plus, des souris chimères n'exprimant pas la PI3K $\gamma$  au sein du système immunitaire et développant des plaques d'athérome ont présenté une réduction de la taille des lésions d'environ 50% démontrant que l'absence de PI3K $\gamma$  dans le lignage hématopoïétique suffit à inhiber le développement de l'athérosclérose. L'étude du contenu cellulaire de la plaque a permis de préciser le rôle de PI3K $\gamma$  dans les processus inflammatoires puisqu'en son absence, l'infiltration des macrophages et des lymphocytes T est diminuée d'environ 30 et 50% respectivement. Le contenu cellulaire de la plaque est déterminant dans les phases ultimes de la maladie puisqu'il va conditionner l'instabilité de la plaque et le risque de rupture qui y est associé. La présence d'un pool lipidique important qui diminue la résistance physique de la plaque ainsi que celle de cellules inflammatoires qui dégradent la matrice extracellulaire entraîne une augmentation de la vulnérabilité de la plaque. Dans le cas des souris chimères dépourvues de PI3K $\gamma$  dans le système immunitaire, les plaques semblent au contraire stabilisées puisqu'en plus de présenter un contenu en cellules inflammatoires diminué, la présence de cellules musculaires lisses qui sécrètent une matrice dense en collagène est augmentée [4].

### Conclusion

L'activité PI3K $\gamma$  a donc été identifiée comme une nouvelle cible thérapeutique avec le potentiel de moduler des étapes multiples de la formation de la lésion athéromateuse telles que la constitution de la strie lipidique mais également la composition cellulaire de la plaque et la stabilisation de celle dernière. L'ensemble de ces données ainsi que le rôle précédemment démontré de PI3K $\gamma$  sur les fonctions cardiaques [3] apportent des arguments convainquant pour le

développement d'inhibiteur de PI3K $\gamma$  en pathologie cardiovasculaire.

### **Mots-clés**

Phosphoinositide 3-kinase, athérosclérose, inflammation et fibrose

### **Bibliographie**

- [1] Wymann MP, Zvelebil M, Laffargue M. Phosphoinositide 3-kinase signalling--which way to target? Trends Pharmacol Sci. 2003;24(7):366-76.
- [2] Rückle T, Schwarz MK, Rommel C. PI3K $\gamma$  inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? Nat Rev Drug Discov. 2006;5(11):903-18.
- [3] Alloatti G, Montrucchio G, Lembo G, Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinase gamma: kinase-dependent and -independent activities in cardiovascular function and disease. Biochem Soc Trans. 2004;32(Pt 2):383-6.
- [4] Fougerat A, Gayral S, Gourdy P, et al. Genetic and pharmacological targeting of phosphoinositide 3-kinase-gamma reduces atherosclerosis and favors plaque stability by modulating inflammatory processes. Circulation. 2008;117(10):1310-7.
- [5] Chang JD, Sukhova GK, Libby P, et al. Deletion of the phosphoinositide 3-kinase p110gamma gene attenuates murine atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(19):8077-82.