

# Le rôle de l'épigénétique dans la maladie coronaire



A. AMRANI-MIDOUN<sup>1,2</sup>, N. LAREDJ<sup>3</sup>, F. BOUKERCHE<sup>3</sup>,  
T. DJEBAILF<sup>3</sup>, L. ZOULI<sup>3</sup>, A. DJELLOUL<sup>3</sup>, M. DJELTI<sup>3</sup>,  
H. AOUMEUR<sup>3</sup>;

(1) Département de Biotechnologie,  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,  
(2) Laboratoire de Biochimie Médicale  
et de Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine,  
(3) Service de Cardiologie, Faculté de Médecine,  
Centre Hospitalo-Universitaire d'Oran,  
Université d'Oran-1 Ahmed Benbella, Algérie.

## Résumé

La maladie cardiovasculaire, en particulier la maladie coronaire, est la principale cause de décès dans le monde. Bien que de nombreux facteurs génétiques aient été identifiés pour contribuer au risque de développer une maladie coronaire, il est maintenant reconnu que l'environnement joue également un rôle important. Pour explorer cette interaction complexe entre la génétique et l'environnement, les chercheurs se tournent vers l'épigénétique, en se concentrant sur la méthylation de l'ADN. Cette régulation épigénétique des gènes est de plus en plus reconnue comme jouant un rôle crucial dans les maladies cardiovasculaires, y compris la maladie coronaire. Dans cette revue, nous allons présenter une synthèse des travaux récents de recherche qui se sont penchés sur le rôle potentiel du statut de méthylation de l'ADN dans le développement de la maladie coronaire.

### >>> Mots-clés :

Maladie cardiovasculaire, épigénétique, méthylation de l'ADN, maladie coronaire.

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde. Le nombre de décès attribuables aux maladies cardiovasculaires en 2014 a été estimé par l'OMS à 17,5 millions, soit 31 % de tous les décès dans le monde <sup>[1]</sup>. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les décès liés aux maladies cardiovasculaires représentent plus des trois quarts des décès. Malgré les progrès considérables dans le diagnostic et le

## Abstract

Cardiovascular disease (CVD), and specifically coronary artery disease (CAD), remains the leading cause of mortality worldwide. Although many genetic factors have been identified to contribute to the risk of developing CAD, the etiology and pathophysiology of complex diseases such as CAD are determined not only by genetic factors but also by the interaction between genetic and environmental factors. Therefore, researchers are now exploring the epigenome, a biological interface at which genetics and the environment can interact. DNA methylation is the primary mode of epigenetic gene regulation and is increasingly recognized as playing an important role in CVD. Thus, in this brief review, we aim to summarize the main recent studies on the potential contribution of DNA methylation status to the onset of CAD.

### >>> Keywords :

Cardiovascular disease, epigenetics, DNA methylation, coronary artery disease.

traitement des maladies cardiovasculaires (MCV), elles sont encore considérées comme un problème de santé publique. La maladie coronarienne (MC) est la forme la plus courante des MCV. Elle est principalement causée par le rétrécissement progressif de la lumière des artères coronaires dû au développement de plaques athéromateuses, un processus connu sous le nom d'athérosclérose <sup>[2]</sup>. En conséquence, une sténose ou une thrombose coronaire peut survenir, entraînant une angine de poitrine et/ou un infarctus du myocarde (IM). L'athérosclérose

est la principale cause de la MC; c'est une maladie inflammatoire produisant principalement des cytokines pro-inflammatoires<sup>[3]</sup>. De nombreux facteurs de risque tels que l'âge avancé, le sexe masculin et les antécédents familiaux de maladie cardiaque ischémique ont été identifiés comme des facteurs de risque non modifiables, tandis que le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète sucré, la dyslipidémie, l'obésité et la sédentarité ont été identifiés comme des facteurs de risque modifiables<sup>[4]</sup>. Néanmoins, la MC est modulée par une interaction entre les facteurs environnementaux et les gènes<sup>[2]</sup>. En effet, la notion de l'héritabilité de la maladie coronarienne a été soulevée depuis les années 1950<sup>[5]</sup>. Récemment, l'héritabilité quantifiée de la MC utilisant des approches génomiques à l'échelle du génome a été estimée entre 40 à 50 %<sup>[6]</sup>. Il existe de nombreuses stratégies de traitement de la MC telles que la revascularisation, qui est la pierre angulaire dans le traitement de la MC symptomatique. Cependant, la revascularisation d'une ou deux lésions vasculaires dans le syndrome coronarien chronique tend à améliorer les symptômes des patients sans bénéfice prouvé à long terme pour la survie<sup>[7]</sup>. De plus, de nombreuses études ont signalé des variations de la résistance aux médicaments dans le traitement de la MC<sup>[8]</sup>. En raison du manque de stratégies efficaces de traitement pour arrêter la progression de l'athérosclérose et des mécanismes pathophysiologiques sous-jacents inconnus du syndrome coronarien aigu (SCA) y compris

les interactions gènes-environnement, de nombreuses études ont commencé à explorer d'autres aspects impliqués dans l'apparition et le développement du SCA. En effet, des études récentes ont rapporté que le mécanisme épigénétique est considéré comme un lien important entre la variabilité génotypique et phénotypique dans les maladies cardiovasculaires. Les mécanismes épigénétiques sont définis comme la façon dont les gènes et l'environnement interagissent et peuvent réguler l'expression des gènes pour contrôler un phénotype associé (figure 1). Aussi, les modifications épigénétiques sont mesurables<sup>[9]</sup> et peuvent être modulées à tout stade de la vie par des stimuli environnementaux, tels que l'âge, les médicaments et la nutrition. Ces modifications épigénétiques incluent la méthylation de l'ADN, la modification des histones et la régulation des ARN non codants, y compris les mi-ARN et les ARN non codants longs<sup>[10]</sup>. De manière intéressante, des études importantes ont rapporté que les modifications épigénétiques peuvent être inversées, ce qui fait des gènes et des protéines comme de nouvelles cibles pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Ainsi, les marqueurs épigénétiques peuvent être utilisés comme biomarqueurs cardiovasculaires pour le diagnostic, le traitement et la prédiction des MCV. Dans la présente revue, nous mettons en évidence des données récentes sur la contribution potentielle des mécanismes épigénétiques, y compris l'ADN, dans le développement du SCA.

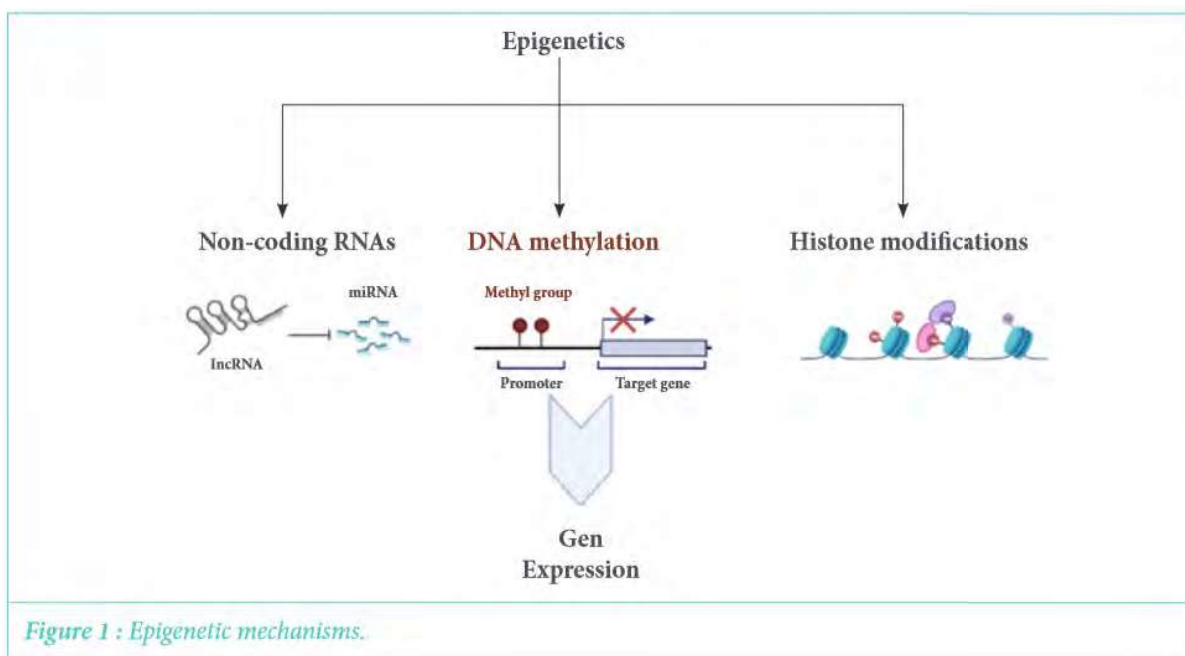


Figure 1 : Epigenetic mechanisms.

## La méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est la principale forme épigénétique de régulation de l'expression des gènes chez les mammifères. Il s'agit d'un type de processus épigénétique par lequel un groupe méthyle de la S- adénosyl-méthionine (SAM) est ajouté à la position 5'-d'une cytosine, formant la 5-méthylcytosine. Il est principalement présent dans les régions contenant un grand nombre de dinucléotides cytosine 5' guanine (CpG) dans les promoteurs. De manière importante, 70 % de tous les dinucléotides CpG du génome sont méthylés. Par conséquent, la transcription des gènes peut être désactivée si le CpG est méthylé. L'état de méthylation des gènes est maintenu par des enzymes telles que les ADN méthyltransférases (DNMT) et les déméthylases

de l'ADN, dont l'expression est régulée au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel. Il existe trois principales DNMT telles que DNMT1 et DNMT3 avec deux isoformes majeures, DNMT3a et DNMT3b<sup>[11]</sup> (figure 2). DNMT1 possède un grand domaine régulateur N-terminal (NTD), qui couvre les deux tiers de la molécule et un grand domaine catalytique C-terminal (CD), qui contient tous les motifs essentiels des ADN méthyltransférases actives de type C5. Notamment, il joue un rôle important dans la réparation de la méthylation de l'ADN en imitant le motif de méthylation d'origine avant la réplication<sup>[12]</sup>. En ce qui concerne les deux isoformes de DNMT3 également connues sous le nom de novo DNMT, elles ajoutent des groupes méthyle aux cytosines de l'ADN non méthylé et peuvent créer un nouveau motif de méthylation pour l'ADN inchangé.

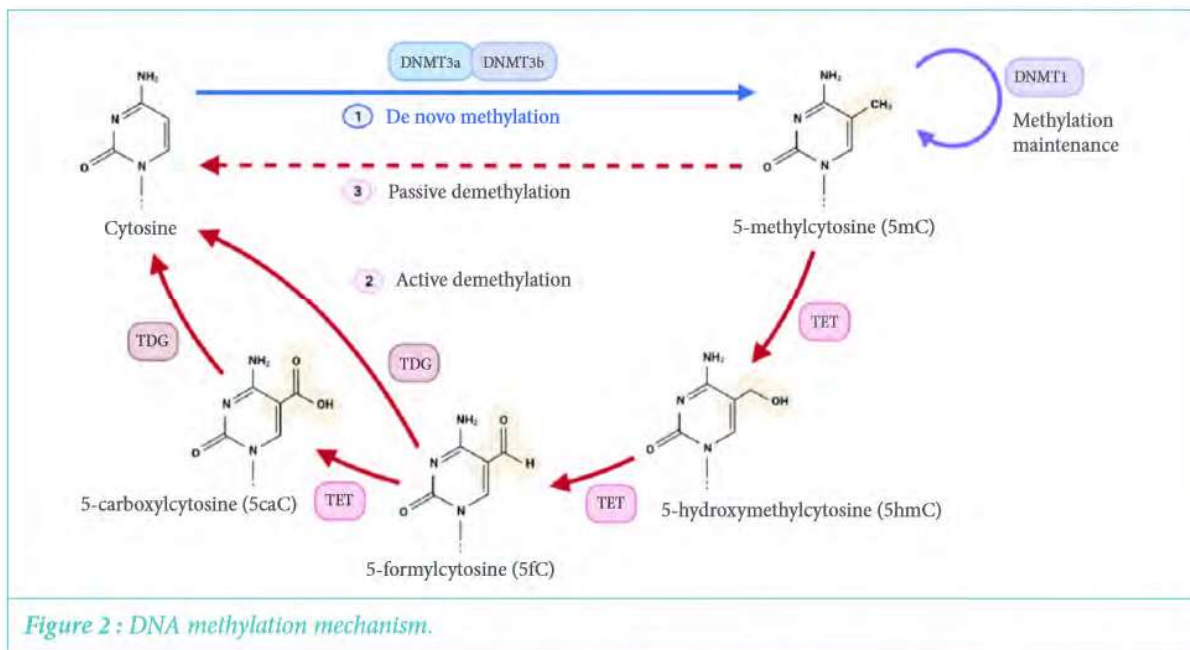


Figure 2 : DNA methylation mechanism.

## La méthylation de l'ADN et la maladie coronaire

Plusieurs études ont rapporté que la méthylation de l'ADN joue un rôle important dans la maladie coronaire. En fait, l'évaluation de l'état anormal de méthylation des gènes candidats peut être utilisée comme un biomarqueur important pour évaluer la progression de la maladie cardiovasculaire. La méthylation de l'ADN peut être détectée grâce aux avancées des nouvelles technologies telles que les micro-puces à ADN et les approches de séquençage au bisulfite, où il est possible d'évaluer des centaines de milliers de CpG le long du génome dans la

population. En effet, les méthylations à des sites spécifiques de cytosine-phosphate-guanine (CpG) ont été associées à plusieurs maladies dans les études d'association épigénomique à l'échelle du génome [Epigenetic Wide Association Studies (EWAS)]. Les EWAS sont utilisées pour examiner les variants épigénétiques à l'échelle du génome (principalement la méthylation de l'ADN au niveau des CpG) pour détecter les différences qui sont statistiquement associées à des phénotypes d'intérêt. Plusieurs études ont rapporté que la méthylation de l'ADN est associée aux facteurs de risque de CVD et cardiométaboliques.



Notamment, certaines études antérieures ont évalué l'association entre la maladie coronarienne incidente (MCi) et les niveaux de méthylation de l'ADN dans le génome, où ils ont rapporté que l'hypométhylation des éléments nucléaires interspersés longs-1 (LINEs-1) dans le sang est associée à la MCi. De même, Kim et al. ont exploré le niveau de méthylation de l'élément répétitif ALU et Satellite 2 (AS), où ils ont trouvé que la méthylation d'AS dans les leucocytes du sang périphérique était plus élevée chez les hommes atteints de MCi.

Dans le même spectre, Agha et al. [19] ont rapporté qu'une étude portant sur un échantillon de 11 461 personnes dans neuf cohortes de population des États-Unis et d'Europe, a révélé que des différences de méthylation de l'ADN de leucocytes sanguins à 52 locus CpG étaient étroitement associées à une incidence de maladies coronariennes (MC). De plus, Westerman et al. [20] ont rapporté chez des sujets féminins de différentes origines (comprenant 1009 cas de MCi et 2587 sujets de réplication d'origine européenne, dont 55 % étaient des femmes), plusieurs associations épigénétiques avec une incidence de maladies cardiovasculaires, y compris une méthylation de l'ADN dans trois gènes des régions SLC9A1, SLC1A5 et TNRC6C. Les auteurs ont découvert après analyse de la randomisation mendélienne sur quatre locus CpG avec des loci de caractères quantitatifs de méthylation (meQTLs) dans ces régions, qu'un locus CpG dans SLC1A5 est lié à une incidence de maladies coronariennes [20]. De même, Kennel et al. [21] ont montré que SLC1A5, un transporteur important pour la glutamine et autres acides aminés neutres, est réduit dans l'insuffisance cardiaque et est influencé par les signaux inflammatoires. De plus, dans une récente étude sur les maladies coronariennes avec une approche de méthylation d'ADN à l'échelle de tout le génome, Navas-Acien et al. [22] ont rapporté que la méthylation de l'ADN était associée aux MC au-delà des facteurs traditionnels associés aux maladies cardiovasculaires, avec une signature épigénomique complexe dans les populations. De plus, Palou-Marquez et al. [23] ont rapporté que quatre facteurs latents indépendants (9, 19, 21 - uniquement chez les femmes et 27), entraînés par la méthylation de l'ADN, étaient associés à des maladies cardiovasculaires indépendamment des facteurs de risque classiques. Ils ont également constaté que trois des gènes inclus dans

le facteur 27 étaient également présents dans un facteur identifié comme étant associé à l'infarctus du myocarde (CDC42BPB, MAN2A2 et RPTOR). Aussi, récemment, Luo et al. [24] ont réalisé une analyse intégrative de données de méthylation d'ADN et d'expression de l'ARN à partir de modèles de souris ayant un infarctus du myocarde (IDM) aigu à différents stades pour identifier des altérations épigénétiques clés dans l'IDM aigu.

Les auteurs ont trouvé une corrélation entre le stade de développement de l'infarctus du myocarde (IDM) et la modification d'un grand nombre de sites de méthylation pendant ce stade. De plus, ils ont identifié cinq gènes candidats (Ptpn6, Csf1r, Col6a1, Cyba et Map3k14) associés à l'IDM par la régulation de la méthylation de l'ADN.

### Le traitement de la maladie coronarienne (MC) : Voie des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN

Les inhibiteurs de la méthylation de l'ADN (DNMTI) ou les épi-médicaments jouent un rôle crucial dans le traitement de la MC en régulant le statut de méthylation des gènes ciblés (tableau 1). Cependant, ce domaine est encore nouveau et pourrait offrir des résultats prometteurs en raison de la réversibilité du statut de méthylation de l'ADN.

**Tableau 1 : Médicaments épigénétiques pour le traitement des maladies coronariennes**

Maladies	Médicaments épigénétiques	Gènes cibles	Références
Athérosclérose, syndrome coronarien aigu	RG108	DNMT1, DNMT3a	[25, 26]
Athérosclérose, syndrome coronarien aigu	5-Aza-2-deoxycytidine	ERa, ERb, COL15A1	[27, 28]
Athérosclérose, syndrome coronarien aigu	Acetylsalicylic acid	ABCA1	[29]

## Conclusion

Les études épigénétiques constituent une voie prometteuse pour comprendre les mécanismes moléculaires des maladies. Cependant, il y a un manque d'information sur le lien potentiel entre la méthylation de l'ADN et la maladie coronarienne. Ainsi, dans cette brève revue, nous avons essayé de nous concentrer sur les principales découvertes récentes concernant l'implication potentielle de la méthylation de l'ADN dans l'étiologie de la MC. Nous avons également rapporté un aperçu sur certains médicaments épigénétiques utilisés dans le traitement de la MC à savoir : RG108, 5-AzaD, et Acetylsalicylic acid. D'autres études sur le rôle d'autres aspects de l'épigénétique tels que la méthylation et l'acétylation des histones, les micro-ARN et les ARN non codants longs, sont nécessaires pour déterminer les signatures épigénomiques liées à la MC, ce qui pourrait contribuer à une meilleure compréhension de leurs mécanismes et à la définition de nouvelles cibles thérapeutiques et stratégies préventives.

## Date de soumission

13 avril 2023.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

## Références

- Roth, G.A., et al., Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020. 76(25): p. 2982-3021.
- Hansson, G.K., Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1685-95.
- Frostegard, J., et al., Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*, 1999. 145(1): p. 33-43.
- Longmore, J.M., et al., *Oxford handbook of clinical medicine*. Ninth edition. ed. 2014, Oxford: Oxford University Press. x, 902 pages.
- Gertler, M.M., S.M. Garn, and P.D. White, Young candidates for coronary heart disease. *J Am Med Assoc*, 1951. 147(7): p. 621-5.
- Khera, A.V. and S. Kathiresan, Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet*, 2017. 18(6): p. 331-344.
- Duan, L., et al., Epigenetic mechanisms in coronary artery disease: The current state and prospects. *Trends Cardiovasc Med*, 2018. 28(5): p. 311-319.
- Mahmood, A., et al., Drugs Resistance in Heart Diseases, in *Biochemistry of Drug Resistance*, S. Ahmed, et al., Editors. 2021, Springer International Publishing: Cham. p. 295-334.
- Stephens, K.E., et al., Epigenetic regulation and measurement of epigenetic changes. *Biol Res Nurs*, 2013. 15(4): p. 373-81.
- Shi, Y., et al., Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022. 7(1): p. 200.
- Xie, S., et al., Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene*, 1999. 236(1): p. 87-95.
- Mortusewicz, O., et al., Recruitment of DNA methyltransferase I to DNA repair sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(25): p. 8905-9.
- Reed, Z.E., et al., The association of DNA methylation with body mass index: distinguishing between predictors and biomarkers. *Clin Epigenetics*, 2020. 12(1): p. 50.
- Hedman, A.K., et al., Epigenetic Patterns in Blood Associated With Lipid Traits Predict Incident Coronary Heart Disease Events and Are Enriched for Results From Genome-Wide Association Studies. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017. 10(1): p. e001487.
- Richard, M.A., et al., DNA Methylation Analysis Identifies Loci for Blood Pressure Regulation. *Am J Hum Genet*, 2017. 101(6): p. 888-902.
- Wei, L., et al., LINE-1 hypomethylation is associated with the risk of coronary heart disease in Chinese population. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2014. 102(5): p. 481-488.
- Guarrera, S., et al., Gene-specific DNA methylation profiles and LINE-1 hypomethylation are associated with myocardial infarction risk. *Clin Epigenetics*, 2015. 7: p. 133.
- Kim, M., et al., DNA Methylation as a Biomarker for Cardiovascular Disease Risk. *PLOS ONE*, 2010. 5(3): p. e9692.
- Agha, G., et al., Blood Leukocyte DNA Methylation Predicts Risk of Future Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2019. 140(8): p. 645-657.
- Westerman, K., et al., DNA methylation modules associate with incident cardiovascular disease and cumulative risk factor exposure. *Clin Epigenetics*, 2019. 11(1): p. 142.
- Kenel, P.J., et al., Impairment of Myocardial Glutamine Homeostasis Induced By Suppression of the Amino Acid Carrier SLC1A5 in Failing Myocardium. *Circ Heart Fail*, 2019. 12(12): p. e006336.
- Navas-Acien, A., et al., Blood DNA Methylation and Incident Coronary Heart Disease: Evidence From the Strong Heart Study. *JAMA Cardiol*, 2021. 6(11): p. 1237-1246.
- Palou-Marquez, G., et al., DNA methylation and gene expression integration in cardiovascular disease. *Clin Epigenetics*, 2021. 13(1): p. 75.
- Luo, X., et al., Integrative analysis of DNA methylation and gene expression reveals key molecular signatures in acute myocardial infarction. *Clinical Epigenetics*, 2022. 14(1): p. 46.
- Jaiswal, S., et al., Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(2): p. 111-121.
- Yu, J., et al., DNMT1-PPARGamma pathway in macrophages regulates chronic inflammation and atherosclerosis development in mice. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 30053.
- Kim, J., et al., Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence. *Biochim Biophys Acta*, 2007. 1772(1): p. 72-80.
- Connelly, J.J., et al., Epigenetic regulation of COL15A1 in smooth muscle cell replicative aging and atherosclerosis. *Hum Mol Genet*, 2013. 22(25): p. 5107-20.
- Guay, S.P., et al., Acetylsalicylic acid, aging and coronary artery disease are associated with ABCA1 DNA methylation in men. *Clin Epigenetics*, 2014. 6(1): p. 14.