



**HAL**  
open science

# Stress du réticulum endoplasmique et physiopathologie cardiaque

Alexandre Prola, Christophe Lemaire, Jane-Lise Samuel

► **To cite this version:**

Alexandre Prola, Christophe Lemaire, Jane-Lise Samuel. Stress du réticulum endoplasmique et physiopathologie cardiaque. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux 3e édition, John Libbey, pp.54, 2019, 978-2-7420-1581-8. inserm-04436574

**HAL Id: inserm-04436574**

**<https://inserm.hal.science/inserm-04436574v1>**

Submitted on 3 Feb 2024

**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.

## **Stress du réticulum endoplasmique et physiopathologie cardiaque**

Alexandre Prola<sup>a</sup>, Jane-Lise Samuel<sup>b</sup>, Christophe Lemaire<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*UMR-S 1180, INSERM, Univ Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, 92296, France. alexandre.prola@gmail.com*

<sup>b</sup>*UMR-S 942, INSERM, Univ Denis Diderot, Hôpital Lariboisière, Paris, 75010, France. jane-lise.samuel@inserm.fr*

<sup>c</sup>*Université Versailles St-Quentin, Inserm UMR-S 1180, Univ Paris-Sud, Université Paris Saclay, 92296 Chatenay-Malabry, France. christophe.lemaire@u-psud.fr*

### **Auteur correspondant :**

Christophe Lemaire

UMR-S 1180 – Laboratoire de Signalisation et Physiopathologie Cardiovasculaire

LabEx LERMIT

Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud

5, Rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry

Phone : (+33)(0)1 46 83 52 41, Fax : (+33)(0)1 46 83 54 75

[christophe.lemaire@u-psud.fr](mailto:christophe.lemaire@u-psud.fr)

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité au niveau mondial et sont à l'origine de 17,7 millions de décès par an dans le monde (OMS 2015). En dépit d'importants efforts et avancées produits par la recherche sur les pathologies cardiaques, la mortalité et les coûts sociaux économiques liés à ce syndrome restent très élevés. Il apparaît donc important de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées pour traiter les pathologies cardiaques. De nombreuses études sont ainsi menées avec pour objectif de mieux comprendre le développement de la pathologie et d'identifier de nouvelles voies de signalisations associées. Très récemment, les voies de signalisations impliquées dans la réponse au stress du réticulum endoplasmique (stress RE) ont fait l'objet d'études dans le domaine cardiaque et représentent un axe de recherche prometteur pour lutter contre les maladies cardiovasculaires.

## **I. Les différents types de réticulum dans le cœur**

Le réticulum est un réseau complexe et étendu de tubules et citernes interconnectés qui existe sous deux formes dans la majorité des cellules de mammifères : le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et le réticulum endoplasmique lisse (REL). Le RER, localisé dans la continuité du noyau, est recouvert de ribosomes et est principalement impliqué dans la synthèse, le repliement, les modifications post-traductionnelles (principalement la N-glycosylation) et l'insertion dans les membranes des protéines de la voie de sécrétion. Ces protéines représentent 30% des protéines cellulaires et sont adressées aux membranes plasmiques (canaux ioniques, transporteurs...), au RE (chaperonnes, récepteurs KDEL...), à l'appareil de Golgi, aux lysosomes (protéases, lipases...) ou sont sécrétées (albumine, facteurs de croissance, insuline...). Le REL, présent dans la continuité du RER ou sous forme de vésicules dans le cytoplasme, est impliqué dans la synthèse des lipides et des stéroïdes, la

régulation de l'homéostasie calcique et la détoxification des xénobiotiques. Dans les muscles striés (cardiaque et squelettique), l'organisation réticulaire est différente et le réticulum est majoritairement de type sarcoplasmique (RS). Ce type particulier de réticulum est considéré comme une forme évoluée et spécialisée de REL. Dans le cœur, le RS est organisé en un réseau complexe entourant les myofibrilles, est richement équipé en protéines de la régulation calcique et s'associe avec le sarcolemme au niveau des tubules T pour former les diades. Cette organisation permet une libération et une recapture du calcium très efficaces, indispensables pour les processus de contraction/relaxation. Pendant très longtemps, le RS a été considéré comme le seul type de réticulum présent dans les cardiomyocytes, assurant ainsi l'ensemble des fonctions réticulaires de la cellule y compris la synthèse et le repliement des protéines. Cependant, cette conception a récemment été remise en cause et plusieurs travaux ont démontré l'existence dans le cardiomyocyte de membranes de RER indépendantes du RS [1]. Ainsi différentes expériences ont montré que les protéines de la machinerie de synthèse protéique (GRP78/BiP, PDI, TRAP $\alpha$ ...) ont une solubilité très différente de celle de la pompe SERCA, suggérant que ces protéines sont localisées dans des compartiments différents [2]. Dans le cœur, on considère aujourd'hui qu'il existerait des compartiments de réticulum plutôt adaptés pour la synthèse des protéines (RER), localisés principalement à la périphérie du noyau, largement équipés en protéines chaperonnes mais plus faiblement en protéines régulatrices de l'homéostasie calcique et d'autres compartiments mieux adaptés au stockage du calcium cellulaire et au couplage excitation/contraction (RS).

## **II. Le stress du réticulum endoplasmique (stress RE)**

### **A. La réponse au stress RE**

Sous le terme stress RE, on regroupe l'ensemble des différentes altérations du fonctionnement du RE aboutissant à l'accumulation luminale de protéines mal repliées,

comme par exemple, un dysfonctionnement de la formation des ponts disulfures ou de la N-glycosylation, un stress oxydant ou encore une modification de l'homéostasie calcique intraluminale. En réponse au stress RE, une réponse adaptative et compensatoire appelée réponse aux protéines mal repliées (UPR, Unfolded Protein Response) est activée pour permettre à la cellule de restaurer l'homéostasie du RE. La réponse UPR a pour but de réduire la synthèse protéique afin de diminuer l'accumulation de protéines dans le RE, d'augmenter l'expression de chaperonnes pour améliorer les capacités de repliement des protéines dans le RE, et de dégrader les protéines mal repliées pour désengorger le RE. Chez les mammifères, cette réponse complexe et coordonnée entraîne l'activation de voies de régulation transcriptionnelles et traductionnelles via l'activation de trois senseurs proximaux : la kinase PERK (PKR-like ER protein Kinase), le facteur de transcription ATF6 (Activating Transcription Factor 6) et la kinase/endoribonucléase IRE1 (Inositol-Requiring Enzyme 1). En conditions basales, ces protéines transmembranaires sont maintenues inactives par l'association de leur domaine luminal avec la protéine chaperonne GRP78/BiP (78-kDa Glucose-Regulated Protein /immunoglobulin-Binding Protein). En réponse au stress RE, GRP78/BiP s'associe aux protéines mal repliées accumulées dans le RE, se dissociant de ces trois senseurs qui deviennent alors actifs et initient la réponse UPR (Figure 1).

### **1. Régulation de la branche PERK de la réponse UPR**

En réponse à l'accumulation de protéines mal repliées dans le RE, la dissociation de GRP78/BiP de la kinase PERK entraîne son homodimérisation et son activation par trans-autophosphorylation. Une fois activée, PERK phosphoryle le facteur d'initiation de la traduction eIF2 $\alpha$  sur la sérine 51, ce qui inhibe son activité atténuant ainsi les néosynthèses protéiques et réduisant la charge de travail du RE. Bien qu'elle diminue de manière globale la synthèse des protéines, la phosphorylation d'eIF2 $\alpha$  (Eukaryotic translation Initiation Factor 2 $\alpha$ ) permet également la traduction d'ARNm spécifiques, tels que celui du facteur de

transcription ATF4 (Activating Transcription Factor 4), grâce à la reconnaissance dans leur région 5' d'une petite phase ouverte de lecture appelée  $\mu$ ORF (micro Open Reading frame), qui n'est pas traduite en condition physiologique. ATF4 contrôle la transcription de gènes codant notamment des protéines chaperonnes (afin d'augmenter les capacités de repliement du RE) et celles régulant l'autophagie (afin de permettre la dégradation des protéines mal repliées et des agrégats protéiques et l'élimination des organelles défectueux, voir le chapitre autophagie pour les détails de ce mécanisme). ATF4 augmente également l'expression du facteur pro-apoptotique CHOP (C/EBP Homologous Protein) et de la protéine GADD34 (Growth Arrest and DNA Damage-inducible 34) qui permet le recrutement de la phosphatase PP1C (Protein phosphatase 1C) pour déphosphoryler eIF2 $\alpha$  et exercer un rétrocontrôle négatif de l'activation de la voie PERK. PERK phosphoryle également KEAP1 (Kelch-like Echinoid Associated Protein 1), ce qui entraîne sa dissociation de NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2), permettant la translocation de ce dernier dans le noyau [3]. Une fois dans le noyau, NRF2 active la transcription de nombreux gènes impliqués dans les défenses antioxydantes tels que HO-1 (Heme Oxygenase-1), GST (Glutathione S-Transferase), UGT (UDP-glucose-glycoprotein Glucosyltransferase) ou MRPs (Multidrug Resistance-associated Proteins) afin de rétablir l'homéostasie redox intraluminale.

## **2. Régulation de la branche ATF6 de la réponse UPR**

Après sa dissociation de GRP78/BiP, ATF6 transloque à l'appareil de Golgi où il est activé par clivage via des protéases à sérine (S1P, S2P). Le domaine N-terminal d'ATF6 est alors libéré dans le cytosol et migre dans le noyau pour induire la transcription des gènes de la réponse UPR en se fixant aux séquences ERSE (ER Stress Response Element) de leur promoteur. Il permet entre autres, la transcription de CHOP, ainsi que celle de gènes codant des protéines impliquées dans la voie de dégradation des protéines (voie ERAD (ER-Associated protein Degradation)), de protéines chaperonnes comme GRP78, GRP94 (94-kDa

Glucose Regulated Protein) et PDIA6 (Protein Disulfide Isomerase Associated 6) et du facteur de transcription XBP1 (X-box Binding Protein 1) [4].

### **3. Régulation de la branche IRE1 de la réponse UPR**

Suite à sa libération par GRP78/BiP, la dimérisation et la trans-autophosphorylation de IRE1 déclenchent son activité RNase, qui permet l'épissage non conventionnel d'un intron de 26 nucléotides de l'ARNm de XBP1, préalablement induit par ATF6. L'ARN épissé est traduit en un facteur de transcription (XBP1s) qui se fixe sur les séquences ERSE et stimule la transcription des gènes de la réponse UPR. Les gènes cibles de XBP1s varient suivant les tissus et les modèles étudiés mais ils sont généralement impliqués dans le repliement des protéines, la voie ERAD, la translocation des protéines dans le RE et leur sécrétion. En plus de son rôle dans la régulation de l'ARNm de XBP1, IRE1 interagit avec plusieurs protéines dont TRAF2 (TNF-Receptor-Associated factor 2) pour former un complexe nommé UPRosome permettant l'activation de kinases telles que ASK1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase 1) et JNK (c-Jun N-terminal Kinase) et la régulation de voies de signalisation impliquant par exemple NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-kappaB) et ERK (Extracellular signal Regulated Kinase) [5]. L'activité d'endoribonucléase d'IRE1 est de plus impliquée dans le clivage de nombreux ARNm codant des protéines sécrétées pour favoriser leur dégradation et ainsi soulager le RE de la charge de protéines à replier et permettre un retour à l'homéostasie réticulaire (processus appelé RIDD pour Regulated IRE1-Dependent Degradation [6]).

### **B. Stress RE, réponse UPR et apoptose**

La réponse UPR a pour but initial d'activer des mécanismes adaptatifs permettant un retour à l'homéostasie. Cependant en cas de stress RE sévère ou chronique, les altérations protéiques ne pouvant plus être résolues, l'hyperactivation de la réponse UPR active la voie mitochondriale de l'apoptose pour assurer l'élimination de la cellule endommagée (Figure 1).

A ce jour, les mécanismes moléculaires responsables du passage de la réponse adaptative à la réponse apoptotique lors d'un stress RE ne sont pas totalement élucidés mais il a été montré que les protéines clés de l'UPR jouent également un rôle dans le déclenchement de cette mort cellulaire.

### **1. Branche PERK et apoptose**

Lors d'un stress RE sévère ou chronique, l'hyperactivation de la kinase PERK conduit à l'hyperphosphorylation d'eIF2 $\alpha$  qui induit la surexpression d'ATF3 (Activating Transcription Factor 3) et d'ATF4 permettant à leur tour l'expression du facteur CHOP, le principal membre de la voie UPR impliqué dans le déclenchement de l'apoptose en réponse au stress RE. Ce facteur de transcription active l'apoptose en inhibant l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) et en activant celle de la protéine pro-apoptotique Bim (Bcl-2 Interacting Mediator of cell death), du récepteur de mort DR5 (Death Receptor 5) et de TRB3 (Tribbles Homolog 3) [7]. Il a également été montré qu'en plus d'être phosphorylé, eIF2 $\alpha$  est également acétylé sur les lysines 141 et 143 en réponse au stress RE dans le cœur, et que la désacétylation d'eIF2 $\alpha$  par la Sirtuine 1 protège les cardiomyocytes de l'apoptose [8].

### **2. Branche IRE1 et apoptose**

La branche IRE1 contribue également à l'apoptose induite par un stress RE prolongé en activant la voie TRAF2/JNK qui entraîne l'inhibition de Bcl-2 par phosphorylation [9]. De plus, il a été démontré récemment que la stimulation de l'activité RNase d'IRE1 induirait la dégradation par clivage de plusieurs Micro-ARNs impliqués dans la répression de l'expression de la caspase-2 (tels que MiR -17, -34a, -96, et -125b), ce qui induirait une augmentation du niveau d'expression de cette caspase et activerait la voie mitochondriale de



l'apoptose [10]. La branche IRE1, en induisant la production du facteur de transcription XBP1s, permet également l'expression du facteur pro-apoptotique CHOP [7].

### **3. Branche ATF6 et apoptose**

En réponse à un stress RE sévère, la branche ATF6 contribue au déclenchement de l'apoptose en augmentant l'expression de la protéine pro-apoptotique WBP1 (WW domain Binding Protein) et en réduisant celle de la protéine anti-apoptotique Mcl-1 (Myeloid cell leukemia factor 1), membre de la famille Bcl-2 [11]. ATF6 induit également l'apoptose en activant directement l'expression de CHOP [7].

### **4. Caspase 12 et apoptose**

Outre les protéines de la réponse UPR, il a été mis en évidence chez les rongeurs, l'existence de la Caspase 12, localisée sur la face cytosolique de la membrane du RE, qui serait spécifiquement activée en réponse au stress RE par les calpaïnes (protéases à cystéine dépendantes du calcium) en présence de  $Ca^{2+}$  ou par la voie de signalisation dépendante de IRE1. Une fois activée par clivage, la Caspase 12 active la cascade protéolytique des caspases et l'apoptose [12]. Néanmoins, d'autres travaux ont mis en évidence dans des cellules de carcinome et de mélanome murins, que l'absence de Caspase 12 n'empêche pas la mort des cellules induite par le stress RE [13], suggérant ainsi que la Caspase 12 ne serait pas indispensable au processus apoptotique induit par un stress RE. Chez l'homme, la Caspase 12 est présente sous une forme non fonctionnelle et il a été suggéré que la Caspase 4 pourrait remplacer la Caspase 12 dans l'apoptose induite par un stress RE [14].

### **5. Calcium, pore de transition de perméabilité mitochondriale et apoptose**

Bien que le RE et la mitochondrie soient des organites distincts, de nombreux travaux montrent de manière claire l'existence d'interactions physiques locales entre ces deux compartiments cellulaires [15]. Ces interactions génèrent des microenvironnements appelés

microdomaines ou MAM (Mitochondria Associated Membranes) favorisant les échanges, et en particulier les transferts calciques, entre le RE et les mitochondries. En réponse au stress RE, l'ouverture prolongée de l'IP3R (Inositol trisPhosphate Receptor) ou du RYR (Ryanodine Receptor), entraîne une libération de  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau des MAM qui aboutit à une accumulation massive de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la matrice mitochondriale. Cette accumulation matricielle de  $\text{Ca}^{2+}$  provoque l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP), ce qui induit une perméabilisation des membranes mitochondriales et l'apoptose de la cellule [16].

### **III. Le stress RE dans les pathologies cardiaques**

Alors que le stress RE est associé depuis plus de 20 ans aux pathologies telles que le diabète, les maladies neurodégénératives ou encore à certains cancers, son étude dans le domaine des maladies cardiovasculaires est relativement récente puisque la première publication date de 2004 [17]. Cette étude démontre que le stress RE est activé dans un modèle de surcharge de pression induite par une constriction de l'aorte transverse (TAC) chez la souris. Une semaine après la TAC, l'hypertrophie cardiaque, qui témoigne de l'adaptation du myocarde à la surcharge hémodynamique, est associée à une augmentation de l'expression de différents marqueurs de stress RE tels que GRP78/BiP et GRP94. A ce stade, l'apoptose n'est pas déclenchée et la fonction cardiaque est préservée. Après 4 semaines, l'hypertrophie et le remodelage cardiaque deviennent plus importants (dilatation ventriculaire, fibrose), le facteur pro-apoptotique de la réponse au stress RE CHOP est fortement exprimé, l'apoptose est déclenchée, et la fraction d'éjection est diminuée, témoignant de la transition du stade compensé vers un stade décompensé d'insuffisance cardiaque. Ces travaux sont les premiers à avoir suggéré un lien entre le stress RE et le développement de l'insuffisance cardiaque. Depuis, de nombreuses études ont démontré qu'un stress RE est impliqué dans la majorité des

maladies et modèles de pathologie cardiaque. Par exemple, chez la souris, une mutation du récepteur KDEL, impliqué dans le contrôle qualité des protéines du RE, induit un stress RE dans tout l'organisme. Néanmoins, le phénotype majeur de ce modèle est une cardiomyopathie dilatée, soulignant la sensibilité du myocarde au stress RE [18]. Dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le cochon d'inde, le stress RE est activé et conduit à l'apoptose, ce qui contribue au développement de la défaillance cardiaque [19]. La mort cellulaire induite par l'ischémie est également associée au stress RE [20]. De même, la cardiopathie diabétique chez le rat [21], ainsi que les cardiomyopathies alcoolique et auto-immune ont été associées à une augmentation de l'expression de marqueurs de stress RE et à l'apoptose [22, 23]. Dans un modèle d'arythmie liée à une mutation des canaux de type HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene), un stress RE est déclenché et semble impliqué dans la pathogenèse arythmique [24]. L'hyperstimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques chez le rat ou la souris est un modèle connu pour induire une dysfonction cardiaque qui est également associée à un stress RE [25]. Enfin, la cardiotoxicité induite par les drogues anti-cancéreuses telles que l'imatinib mesylate [26] ou la doxorubicine [27], est également reliée au stress RE et à l'apoptose des cellules cardiaques, soulignant à nouveau la sensibilité du cœur au stress RE.

Chez l'Homme, plusieurs études ont confirmé l'implication du stress RE dans les situations pathologiques cardiaques. Par exemple, chez des patients ayant subi un infarctus, une augmentation de l'expression de PDI (Protein Disulfide Isomerase), un marqueur du stress RE, est observée dans les cardiomyocytes dans la zone bordante de l'infarctus [28]. De plus, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée, une augmentation de l'expression de GRP78/BiP et de XBP1s et de la phosphorylation d'eIF2 $\alpha$  a été mise en évidence [29]. Enfin, chez l'Homme en insuffisance cardiaque, le stress RE peut être généré par l'expression de variants tronqués d'une sous unité du canal sodique (SCN5A) qui

s'accumulent dans le RE. La réponse UPR et en particulier la voie PERK alors induite contribue à l'IC en réduisant les courants sodiques via la déstabilisation de l'ARNm de SCN5A [30].

Si l'implication du stress RE dans le développement des pathologies cardiaques est aujourd'hui admise, il apparaît qu'un stress RE modéré serait bénéfique car il déclencherait des réponses adaptatives, alors qu'un stress RE sévère ou chronique provoquerait l'apoptose des cardiomyocytes et aggraverait la dysfonction cardiaque.

### **A. Stress RE adaptatif et pathologies cardiaques**

Différentes études ont montré que l'inhibition de la réponse au stress RE aggrave l'atteinte cardiaque suggérant que le stress RE aurait un rôle adaptatif et cardioprotecteur. Ainsi, il a été démontré qu'un pré-conditionnement ischémique par des périodes brèves et répétées d'ischémie, connu pour protéger les cardiomyocytes des dommages et de la mort cellulaire induits par une phase longue d'ischémie, est associé à un stress RE modéré ayant un rôle protecteur du myocarde [31]. D'autre part, en réponse à l'hypoxie, l'inactivation de XBP1 ou d'ATF6 bloque l'augmentation de l'expression de protéines chaperonnes induite par un stress RE, ce qui augmente la mort cellulaire [32, 33].

Le rôle adaptatif et bénéfique du stress RE dans la protection contre le développement des pathologies cardiaques semble être lié en particulier à une augmentation de l'expression de protéines chaperonnes. En effet, en réponse à l'ischémie-reperfusion, la branche ATF6 de la voie UPR est activée et induit une augmentation importante de l'expression de protéines chaperonnes cardioprotectrices telles que PDIA6, GRP78/BiP et GRP94 [34]. Des souris qui surexpriment de manière inductible une forme active d'ATF6 présentent une augmentation plus importante de l'expression de ces chaperonnes en réponse à l'ischémie-reperfusion et sont protégées de la mort cellulaire [35]. De plus, l'extinction de GRP78/BiP, la protéine

chaperonne-clé de la réponse au stress RE, amplifie l'atteinte cardiaque induite par l'ischémie [36], alors que l'augmentation pharmacologique ou moléculaire de son expression protège les cardiomyocytes de la mort cellulaire [37]. Chez des patients ayant subi un infarctus, il est observé dans les cardiomyocytes de la zone bordante de l'infarctus que l'augmentation de l'expression de PDI, une chaperonne régulée par la voie UPR, est inversement proportionnelle à l'apoptose [28]. Enfin dans un modèle d'insuffisance cardiaque induite par une surcharge de pression (TAC), la surexpression de PDI est cardioprotectrice et protège de la dysfonction cardiaque.

### **B. Stress RE délétère et pathologies cardiaques**

L'ampleur de l'apoptose déclenchée par un stress RE sévère ou chronique apparaît particulièrement délétère pour la fonction cardiaque. Il est ainsi suggéré qu'une modulation de la réponse au stress RE pourrait constituer une stratégie thérapeutique intéressante de protection myocardique. En faveur de cette hypothèse, il a été démontré que des souris invalidées pour le facteur pro-apoptotique de la réponse au stress RE, CHOP, développent une hypertrophie moindre et ont une fonction cardiaque préservée par rapport aux souris sauvages en réponse à une surcharge de pression [38]. Ces mêmes souris sont également protégées de la mort cellulaire, de l'inflammation et du stress oxydant secondaire à une ischémie-reperfusion cardiaque [39]. De plus, un traitement par des chaperonnes chimiques, telles que l'acide Tauroursodeoxycholique (TUDCA) ou le sodium 4-phenyl-butyrate (PBA) qui limitent le stress RE, diminue l'apoptose, l'hypertrophie et la perturbation de la fonction cardiaque induite par l'ischémie [25, 40] ou par un régime riche en acides gras [41]. Par ailleurs, le salubrinal, une molécule décrite comme inhibant la branche PERK de la voie UPR, protège les rats de la dysfonction cardiaque induite par une surcharge de pression ou une hyperstimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques [42].

Le rôle bénéfique des  $\beta$ -bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque a également été attribué à une inhibition du stress RE. En effet, un traitement avec du metoprolol, un  $\beta$ -bloquant sélectif des récepteur  $\beta_1$ , dans un modèle d'insuffisance cardiaque chez le chien, limite les altérations de la fonction cardiaque et diminue l'expression de marqueurs de stress RE [43]. De plus, la dysfonction cardiaque induite par l'isoprénaline (agoniste des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques) ou une TAC est prévenue par un traitement avec un  $\beta$ -bloquant (metoprolol ou propranolol) et cette protection est associée à une diminution du stress RE [44]. En complément de ces travaux princeps, des molécules cardioprotectrices de plus en plus nombreuses ont très récemment été associées à une inhibition du stress RE (voir tableau 1).

En conclusion, l'importance du stress RE dans le développement des pathologies cardiaques émerge clairement des travaux décrits dans ce chapitre. Ce stress RE est, dans certaines conditions, bénéfique puisqu'il prévient le développement pathologique et dans d'autres cas délétères lorsqu'il aggrave le développement de la maladie. Ces données, qui pouvaient apparaître contradictoires, ont permis l'émergence des notions de stress RE adaptatif et de stress RE délétère, le premier étant observé dans le cadre d'un stress RE modéré et bref, le second lorsque le stress RE est sévère, dépassant la capacité des processus adaptatifs, et/ou soutenu dans le temps, c.-à-d. chronique. Dans ce contexte, plusieurs aspects sont à considérer pour appréhender une approche thérapeutique du stress RE afin de protéger le cœur et limiter le développement de la maladie cardiaque. Les premiers aspects sont qualitatifs et quantitatifs et visent i) à activer des réponses adaptatives (augmentation de l'expression des protéines chaperonnes, diminution de la transcription et de la traduction) afin de rétablir un repliement adéquat des protéines du RE, et ii) à prévenir les réponses délétères induites lors d'un stress RE sévère ou prolongé (telles que l'expression du facteur CHOP). L'autre aspect est temporel et a pour but de limiter dans le temps le stress RE. Ainsi, l'objectif

actuel des recherches sur le stress RE en physiopathologie cardiaque vise non pas à inhiber la réponse au stress RE mais plutôt à la moduler, de manière à conserver voire amplifier les réponses adaptatives bénéfiques tout en limitant la survenue de l'apoptose délétère.

## Références

1. Michalak M, Opas M. Endoplasmic and sarcoplasmic reticulum in the heart. *Trends Cell Biol* 2009;19(6):253-9.
2. Kaakinen M, Papponen H, Metsikko K. Microdomains of endoplasmic reticulum within the sarcoplasmic reticulum of skeletal myofibers. *Exp Cell Res* 2008;314(2):237-45.
3. Cullinan SB, Zhang D, Hannink M, et al. Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival. *Mol Cell Biol* 2003;23(20):7198-209.
4. Yoshida H, Okada T, Haze K, et al. ATF6 activated by proteolysis binds in the presence of NF-Y (CBF) directly to the cis-acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 2000;20(18):6755-67.
5. Woehlbier U, Hetz C. Modulating stress responses by the UPRosome: a matter of life and death. *Trends Biochem Sci* 2011;36(6):329-37.
6. Hollien J, Lin JH, Li H, et al. Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells. *J Cell Biol* 2009;186(3):323-31.
7. Li Y, Guo Y, Tang J, et al. New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014;46(8):629-40.
8. Prola A, Silva JPD, Guilbert A, et al. SIRT1 protects the heart from ER stress-induced cell death through eIF2alpha deacetylation. *Cell Death Differ* 2017;24(2):343-56.
9. Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000;287(5453):664-6.
10. Upton JP, Wang L, Han D, et al. IRE1alpha cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic Caspase-2. *Science* 2012;338(6108):818-22.
11. Morishima N, Nakanishi K, Nakano A. Activating transcription factor-6 (ATF6) mediates apoptosis with reduction of myeloid cell leukemia sequence 1 (Mcl-1) protein via induction of WW domain binding protein 1. *J Biol Chem* 2011;286(40):35227-35.



12. Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, et al. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem* 2002;277(37):34287-94.
13. Kalai M, Lamkanfi M, Denecker G, et al. Regulation of the expression and processing of caspase-12. *J Cell Biol* 2003;162(3):457-67.
14. Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y, et al. Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 2004;165(3):347-56.
15. Csordas G, Renken C, Varnai P, et al. Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria. *J Cell Biol* 2006;174(7):915-21.
16. Deniaud A, Sharaf el dein O, Maillier E, et al. Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. *Oncogene* 2008;27(3):285-99.
17. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation* 2004;110(6):705-12.
18. Hamada H, Suzuki M, Yuasa S, et al. Dilated cardiomyopathy caused by aberrant endoplasmic reticulum quality control in mutant KDEL receptor transgenic mice. *Mol Cell Biol* 2004;24(18):8007-17.
19. Xin W, Li X, Lu X, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in a heart failure model induced by chronic myocardial ischemia. *Int J Mol Med* 2011;27(4):503-9.
20. Szegezdi E, Duffy A, O'Mahoney ME, et al. ER stress contributes to ischemia-induced cardiomyocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349(4):1406-11.

21. Takada A, Miki T, Kuno A, et al. Role of ER stress in ventricular contractile dysfunction in type 2 diabetes. *PLoS One* 2012;7(6):e39893.
22. Cai L. Alcoholic cardiomyopathy: acetaldehyde, insulin insensitization and ER stress. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44(6):979-82.
23. Mao W, Fukuoka S, Iwai C, et al. Cardiomyocyte apoptosis in autoimmune cardiomyopathy: mediated via endoplasmic reticulum stress and exaggerated by norepinephrine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(3):H1636-45.
24. Keller SH, Platoshyn O, Yuan JX. Long QT syndrome-associated I593R mutation in HERG potassium channel activates ER stress pathways. *Cell Biochem Biophys* 2005;43(3):365-77.
25. Ayala P, Montenegro J, Vivar R, et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress using the chemical chaperone 4-phenylbutyric acid prevents cardiac fibrosis induced by isoproterenol. *Exp Mol Pathol* 2012;92(1):97-104.
26. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12(8):908-16.
27. Wang XY, Yang CT, Zheng DD, et al. Hydrogen sulfide protects H9c2 cells against doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biochem* 2012;363(1-2):419-26.
28. Severino A, Campioni M, Straino S, et al. Identification of protein disulfide isomerase as a cardiomyocyte survival factor in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(11):1029-37.
29. Castillero E, Akashi H, Pendrak K, et al. Attenuation of the unfolded protein response and endoplasmic reticulum stress after mechanical unloading in dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(3):H459-70.

30. Gao G, Xie A, Zhang J, et al. Unfolded protein response regulates cardiac sodium current in systolic human heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(5):1018-24.
31. Brooks AC, Guo Y, Singh M, et al. Endoplasmic reticulum stress-dependent activation of ATF3 mediates the late phase of ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2014;76:138-47.
32. Doroudgar S, Thuerauf DJ, Marcinko MC, et al. Ischemia activates the ATF6 branch of the endoplasmic reticulum stress response. *J Biol Chem* 2009;284(43):29735-45.
33. Thuerauf DJ, Marcinko M, Gude N, et al. Activation of the unfolded protein response in infarcted mouse heart and hypoxic cultured cardiac myocytes. *Circ Res* 2006;99(3):275-82.
34. Vekich JA, Belmont PJ, Thuerauf DJ, et al. Protein disulfide isomerase-associated 6 is an ATF6-inducible ER stress response protein that protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion-mediated cell death. *J Mol Cell Cardiol* 2012;53(2):259-67.
35. Martindale JJ, Fernandez R, Thuerauf D, et al. Endoplasmic reticulum stress gene induction and protection from ischemia/reperfusion injury in the hearts of transgenic mice with a tamoxifen-regulated form of ATF6. *Circ Res* 2006;98(9):1186-93.
36. Shintani-Ishida K, Nakajima M, Uemura K, et al. Ischemic preconditioning protects cardiomyocytes against ischemic injury by inducing GRP78. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1600-5.
37. Fu HY, Minamino T, Tsukamoto O, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res* 2008;79(4):600-10.
38. Fu HY, Okada K, Liao Y, et al. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload. *Circulation* 2010;122(4):361-9.

39. Miyazaki Y, Kaikita K, Endo M, et al. C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):1124-32.
40. Ceylan-Isik AF, Sreejayan N, Ren J. Endoplasmic reticulum chaperon tauroursodeoxycholic acid alleviates obesity-induced myocardial contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50(1):107-16.
41. Turdi S, Hu N, Ren J. Tauroursodeoxycholic acid mitigates high fat diet-induced cardiomyocyte contractile and intracellular Ca<sup>2+</sup> anomalies. *PLoS One* 2013;8(5):e63615.
42. Liu Y, Wang J, Qi SY, et al. Reduced endoplasmic reticulum stress might alter the course of heart failure via caspase-12 and JNK pathways. *Can J Cardiol* 2014;30(3):368-75.
43. George I, Sabbah HN, Xu K, et al. beta-adrenergic receptor blockade reduces endoplasmic reticulum stress and normalizes calcium handling in a coronary embolization model of heart failure in canines. *Cardiovasc Res* 2011;91(3):447-55.
44. Gurd BJ, Yoshida Y, McFarlan JT, et al. Nuclear SIRT1 activity, but not protein content, regulates mitochondrial biogenesis in rat and human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(1):R67-75.