

# Physiopathologie cardiaque de la protéine sensible à l'AMPc, Epac

## BIOLOGIE & SANTÉ 2011



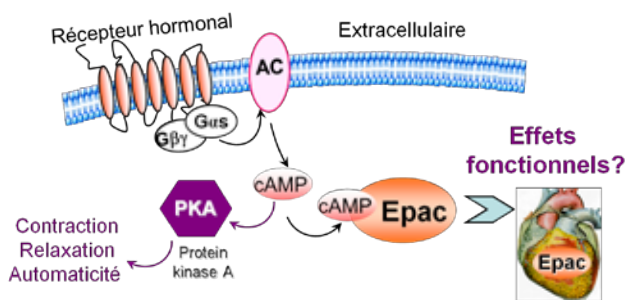
## Epac

PHYSIO 2006

Coordinateur : Frank Lezoualc'h, Inserm UMR769/1048; Partenaire: Ana-Maria Gomez, Inserm UMR637/769

### Contexte

L'AMP cyclique (AMPc) est un second messager qui régule des fonctions essentielles comme l'automatisme, la contraction et la relaxation cardiaque. Classiquement les effets de cette molécule sont attribués à l'activation de la protéine kinase A (PKA). Une autre cible de l'AMPc a été récemment identifiée. Il s'agit de la protéine appelée Epac (Exchange Protein directly Activated by cAMP).



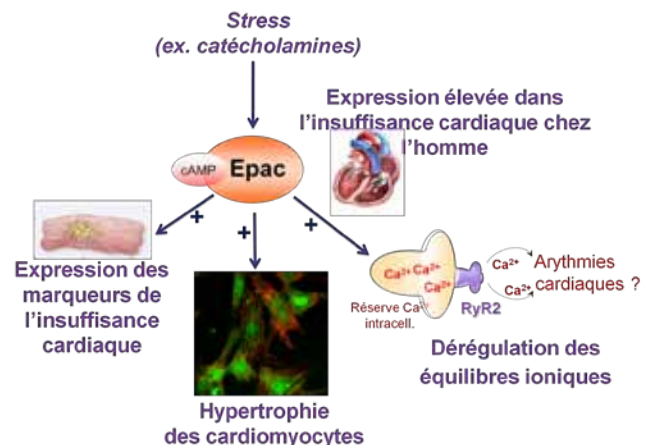
Epac est un facteur d'échange des petites protéines G de la famille Ras, Rap1 et Rap2. La découverte de Epac comme enzyme sensible à l'AMPc suggère l'existence de nouveaux schémas de régulation des fonctions cellulaires initiés par ce second messager.

### Objectifs

- ✓ Analyse des rôles physiologiques et physiopathologiques de Epac dans le myocarde, par une approche pluridisciplinaire combinant l'imagerie calcique, la biologie moléculaire et l'expérimentation animale.
- ✓ Etude de l'implication de Epac dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque afin d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de cette pathologie. En effet, l'hypertrophie cardiaque est une des premières étapes dans le développement clinique de l'insuffisance cardiaque et constitue un risque majeur de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés.

### Principaux résultats

L'activation de la protéine Epac par les catécholamines induit une hypertrophie cardiaque pathologique. Ces effets sont associés à des dérèglements calciques et à l'activation d'un programme génique prohypertrophique.



### Conclusion

- ✓ Nous pensons que des inhibiteurs de Epac représentent une nouvelle stratégie thérapeutique pour empêcher l'hypertrophie cardiaque pathologique et les arythmies.
- ✓ La plus value de la collaboration entre les 2 partenaires a permis à ce projet « Epac » d'acquérir une visibilité internationale.

### Valorisation

- ✓ Création d'une start-up pour développer un candidat médicament, inhibiteur de Epac pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (Brevet PCT/EP2006/001903).
- ✓ Projets collaboratifs initiés par ce projet : ANR Génopath09, intégration à un réseau Européen EUgeneHeart (6<sup>ème</sup> PCRDT, 2007/2010).
- ✓ Organisation d'un congrès « Molecular and Cellular Biology of Heart Failure », Juin 2007, Carry-le-Rouet.

### Publications

Métrich et al. (2010) *Cell. Signalling* **22**, 1459; Métrich et al. (2010) *Pflugers Arch.* **459**, 535; Cazorla et al. (2009) *Proc Natl Acad Sci U S A.* **106**, 14144; Fernández-Velasco et al. (2009) *Circulation Research* **104**, 201; Lezoualc'h F. (2009) *Am J Physiol Cell Physiol.* **297**, C797; Métrich et al. (2009) *Pharmacol. Reports* **61**, 146; Calderon-Sanchez et al. (2009) *Cardiovascular Research* **83**, 717; Lezoualc'h et al. (2008) *J Mol Cell Cardiol.* **44**, 623; Métrich et al. (2008) *Circ. Res.* **102**, 959; Pereira et al., (2007). *J Physiol* **583**, 68.

#### CONTACT :

Frank Lezoualc'h, UMR-1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires  
31432 Toulouse Cedex 04  
[Frank.Lezoualc'h@inserm.fr](mailto:Frank.Lezoualc'h@inserm.fr)

