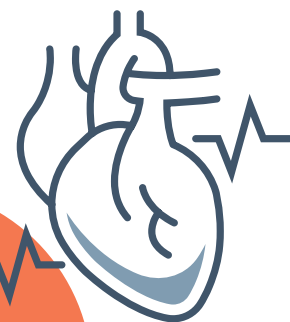


Vers une meilleure compréhension du métabolisme lipidique des plaquettes



31 000 personnes meurent chaque année d'accidents cardiovasculaires. La thrombose artérielle est à l'origine de ces événements, dans lesquels les plaquettes jouent un rôle central. En effet, lorsqu'une plaque athéromateuse se fissure, les plaquettes s'y attachent, s'activent et servent d'échafaudage au caillot à l'origine de l'infarctus ou de l'accident vasculaire cérébral (AVC). On sait d'ailleurs que les médicaments bloquant le fonctionnement des plaquettes permettent d'éviter les récives.

31 000 personnes meurent chaque année d'accidents cardiovasculaires en Belgique

**BUDGET TOTAL
50 000 euros**

Des travaux récents du Service de Cardiologie ont mis en évidence l'impact du métabolisme lipidique des plaquettes sur la formation du caillot. Notre projet de recherche a pour but de mieux comprendre les modifications du métabolisme lipidique des plaquettes des patients ayant souffert ou étant à risque d'infarctus. L'objectif est d'identifier de nouvelles cibles de traitement.

L'acétyl-CoA Carboxylase, une enzyme clé

Les plaquettes sanguines ont besoin d'énergie pour survivre et synthétiser leurs constituants cellulaires, mais aussi pour soutenir leur activation au cours de l'hémostase ou de la thrombose. De plus, elles sont capables de synthétiser des lipides. Ces derniers servent de réserve énergétique, de molécules « signal » pour contrôler l'activation de la plaquette, et de constituant de son architecture. L'acétyl-CoA Carboxylase ou ACC est une enzyme clé dans la synthèse des lipides. Son augmentation favorise cette synthèse et l'activation plaquettaire, mais aussi la formation de thrombose ou de caillot artériel dans un modèle murin. Des résultats cliniques préliminaires récents ont suggéré que l'ACC est modifiée chez les patients à risque d'infarctus du myocarde.

Le but de la recherche proposée est double : déterminer l'influence de l'ACC sur la fonction et les constituants des plaquettes des patients à risque d'infarctus, et mieux comprendre comment l'environnement sanguin de ces patients peut influencer l'activité de l'ACC et les lipides au sein des plaquettes.

Une approche clinique avec 100 patients

Des prélèvements sanguins seront réalisés auprès des patients admis aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour un bilan coronarographique. Les plaquettes seront isolées après le prélèvement. Le plasma sera également prélevé. L'influence de l'ACC sur le métabolisme lipidique de la plaquette sera évaluée en utilisant une approche métabolomique et plus particulièrement lipidomique, non ciblée. L'analyse lipidomique permet de mesurer et d'identifier plus de 850 espèces lipidiques. Une relation entre la phosphorylation de l'ACC et le contenu en lipides des plaquettes sera établie. Ce contenu sera également comparé au contenu lipidique du plasma afin de déterminer l'influence des lipides exogènes sur les lipides plaquettaires.

Une centaine de patients devront être inclus de manière prospective et consécutive dans notre analyse. Un second prélèvement sera réalisé chez ces patients six mois plus tard, afin de déterminer l'évolution du métabolisme des lipides dans le temps.

Une approche expérimentale en deux temps

Deux modèles nous permettront de déterminer l'impact d'un changement d'activité de l'ACC sur le métabolisme des plaquettes. D'abord, des plaquettes de volontaires sains seront isolées et soumises à un inhibiteur pharmacologique de l'ACC. Ensuite, un modèle murin d'inactivation de l'ACC sera créé. L'impact de cette inhibition sur le métabolisme des lipides sera étudié via une mesure directe de la lipogenèse au sein des plaquettes et une analyse lipidomique. La fonction des plaquettes sera étudiée en réponse à différents « agonistes » responsables de leur activation. Enfin, le modèle murin permettra une étude de la formation et la croissance de la thrombose artérielle *in vivo*.

