

M/S : médecine sciences



Irx5 : un facteur de transcription qui contrôle le gradient de repolarisation cardiaque

Irx5: a transcription factor that regulates the cardiac repolarization gradient

Benoit G. Bruneau

Vieillessement

Volume 22, Number 3, mars 2006

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/012768ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)

1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Bruneau, B. G. (2006). Irx5 : un facteur de transcription qui contrôle le gradient de repolarisation cardiaque. *M/S : médecine sciences*, 22(3), 231–232.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Irx5 : un facteur de transcription qui contrôle le gradient de repolarisation cardiaque

Benoit G. Bruneau

Programs in Cardiovascular
Research and Developmental Biology,
The Hospital for Sick Children,
and The Heart and Stroke/Richard Lewar Centre of Excellence,
and Department of Molecular and Medical Genetics,
University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 1X8 Canada.
bbruneau@sickkids.ca

>Premier organe fonctionnel de l'embryon, le cœur en assure la survie. Le développement du cœur est très finement régulé par une multitude de protéines nommées « facteurs de transcription », qui contrôlent l'activation ou la répression de certains gènes [1]. Grâce à l'action de ces facteurs de transcription, une cellule cardiaque exprime des gènes propres au cœur. On n'avait pas encore démontré que les facteurs de transcription que l'on savait importants pour l'embryon, le sont aussi pour l'adulte, une fois le cœur formé. L'équipe de notre laboratoire, en collaboration avec des collègues de l'Université de Toronto, a découvert le rôle majeur du facteur de transcription nommé Irx5 dans la régulation des battements du cœur [2].

Les maladies cardiaques constituent la cause la plus fréquente de décès dans le monde industrialisé. À cet égard, l'une des plus importantes causes de mort subite à tous les âges est l'arythmie cardiaque. Il s'agit d'une maladie très grave qui peut frapper sans avertissement; elle affecte particulièrement les personnes qui souffrent d'une insuffisance cardiaque, consécutive, par exemple, à un infarctus. Ces personnes sont atteintes d'arythmies qui risquent d'entraîner leur décès et exigent l'implantation d'un *pacemaker*/défibrillateur. Le plus souvent, c'est un défaut de repolarisation qui induit les arythmies [3]. La repolarisation des cellules cardiaques constitue le mécanisme par lequel les cellules se remettent à zéro après chaque contraction; ce mécanisme s'accomplit grâce à l'extrusion d'ions potassiques à travers des canaux potassiques localisés dans la membrane

plasmique. De fait, la repolarisation ordonnée des cellules cardiaques s'effectue *via* la présence d'un gradient de repolarisation qui est lui-même la conséquence du gradient d'expression du courant potassique I_{T0} (*transient outward current*). Celui-ci est plus important dans l'épicarde que dans l'endocarde [4]. Néanmoins, le mécanisme qui établit ce gradient restait à élucider.

En examinant des souris chez lesquelles le gène *Irx5* avait été invalidé (*Irx5*^{-/-}), nous avons constaté qu'elles paraissaient n'avoir aucune anomalie cardiaque; cependant, leur électrocardiogramme laissait entrevoir un défaut de repolarisation. En effet, en stimulant leur cœur comme en réponse à un stress, les souris *Irx5*^{-/-} manifestaient des arythmies, tandis que le cœur des souris normales continuait de battre normalement. Cette tendance à développer des arythmies sous condition de stress est précisément ce qu'on observe chez les patients cardiaques; ces derniers, en effet, ne souffrent pas d'arythmies constamment, ils les développent en condition de stress durant un effort physique, par exemple, ou par suite de tension psychologique. En examinant, par la technique du *patch-clamp*, la fonction de canaux potassiques dans des cellules cardiaques isolées, nous avons effectivement observé que le courant I_{T0} était élevé dans les cellules de l'endocarde. Dès lors, deux conclusions se profilaient: premièrement, *Irx5* régule le gradient et deuxièmement une augmentation locale d' I_{T0} entraîne une susceptibilité aux arythmies. Cette dernière observation est assez importante, car le lien entre le gradient d' I_{T0} et les

arythmies demandait alors à être clairement et définitivement établi. [5].

Mais comment *Irx5* régule-t-il I_{T0} ? Le gradient d' I_{T0} s'installe *via* le gradient d'expression du gène *Kv4.2*, qui produit la protéine principale du canal potassique I_{T0} . *Irx5* est exprimé en un gradient inverse de celui de *Kv4.2*: là où *Irx5* est fortement exprimé se trouvent de faibles niveaux de *Kv4.2* et inversement (*Figure 1A*). Dans un modèle de cellules en culture, cette relation inverse prend un sens: si on augmente les niveaux de *Irx5* dans des cellules cardiaques, l'activation du promoteur du gène *Kv4.2* est réduite. Et dans les cœurs de souris *Irx5*^{-/-}, les niveaux de protéine *Kv4.2* augmentent dans les régions où *Irx5* est normalement exprimé de façon maximale (*Figure 1B*). *Irx5* agit donc pour réprimer l'expression de *Kv4.2*, et le gradient d'expression de *Irx5* produit à son tour un gradient inverse dans l'expression de *Kv4.2*.

L'histoire se corse un peu lorsqu'on constate que *Irx5* augmente l'expression de *Kv4.2* dans les cellules des autres tissus! Ce paradoxe a été expliqué très simplement: *Irx5* interagit avec une protéine propre aux cellules cardiaques qui fonctionne comme répresseur d'activité transcriptionnelle. Cette dernière protéine, nommée mBop [6], recrute des protéines qui modifient la chromatine (nommées histone désacetylases ou HDAC) pour réduire l'activité d'un gène cible. Donc, dans les cellules cardiaques, *Irx5* se lie au gène *Kv4.2*, interagit avec mBop, qui à son tour recrute les HDAC, pour finalement réduire complètement l'expression de *Kv4.2* (*Figure 1C*).



Puisque *Irx5* est exprimé dans un gradient, ce mécanisme forme un gradient inverse de I_{T0} , qui permet la relaxation du cœur de façon ordonnée à la fin de chaque contraction. Sans cette fine régulation, des arythmies s'ensuivent. Voilà pourquoi toute perturbation de ce mécanisme pourrait être à la source des arythmies qu'on trouve chez des patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque ou de toute autre maladie qui prédispose aux arythmies cardiaques.

Un détail important restait à élucider : le cœur de la souris n'est pas identique à celui de mammifères plus grands comme l'homme ou le chien, surtout en ce qui concerne la nature moléculaire du courant I_{T0} . Mais en examinant la distribution de *Irx5* dans le myocarde du chien, nous avons observé que son gradient est semblable à celui de la souris, ce qui suggère que son rôle pourrait être important aussi pour réguler le gradient de repolarisation ; une obser-

vation comparable pourrait éventuellement être perçue chez l'homme.

Nous avons donc découvert un mécanisme important de la régulation de gènes cardiaques, et plus particulièrement de la régulation du gradient de repolarisation cardiaque. Cette découverte est essentielle pour comprendre comment ces gradients sont formés et bien sûr pour commencer à savoir comment, dans un cœur malade, cette régulation est interrompue, conduisant ainsi à des arythmies parfois mortelles. ♦

***Irx5*: a transcription factor that regulates the cardiac repolarization gradient**

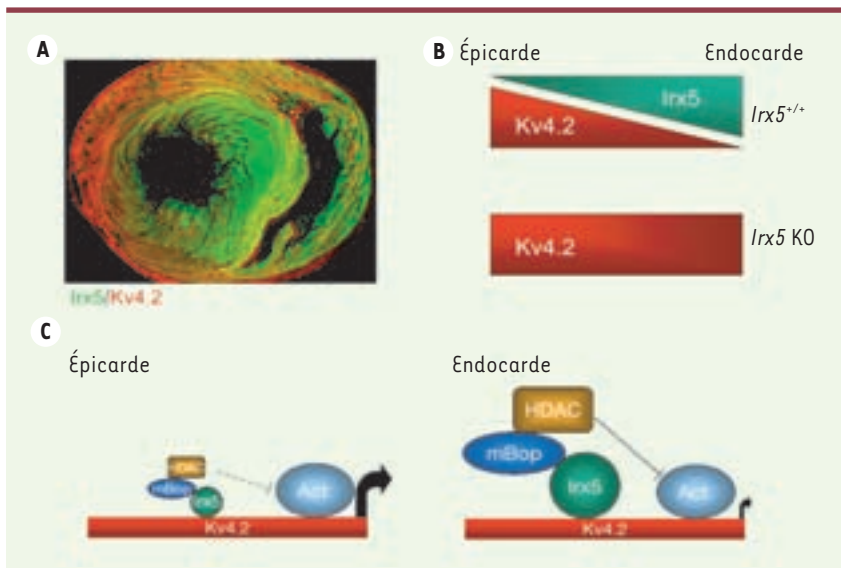


Figure 1. A. Gradients de *Irx5* (vert) et *Kv4.2* (rouge) dans un cœur de souris normale (adapté de [2]). B. Représentation des gradients opposés de *Irx5* et *Kv4.2*, indiquant l'augmentation de l'expression de *Kv4.2* chez les souris *Irx5*^{-/-}. C. Mécanisme d'action de *Irx5* (voir texte).

RÉFÉRENCES

1. Bruneau BG. Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis. *Circ Res* 2002 ; 90 : 509-19.
2. Costantini D, Arruda EP, Agarwal P, et al. The homeodomain transcription factor *Irx5* establishes the mouse cardiac ventricular repolarization gradient. *Cell* 2005 ; 123 : 347-58.
3. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004 ; 95 : 754-63.
4. Oudit GY, Kassiri Z, Sah R, et al. The molecular physiology of the cardiac transient outward potassium current (I_{to}) in normal and diseased myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2001 ; 33 : 851-72.
5. Antzelevitch C. Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med* 2004 ; 36 (suppl 1) : 5-14.
6. Gottlieb PD, Pierce SA, Sims RJ, et al. Bop encodes a muscle-restricted protein containing MYND and SET domains and is essential for cardiac differentiation and morphogenesis. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 25-32.

NOUVELLE

Reprise traductionnelle en aval d'un codon stop prématuré et agrégation protéique

Lara Moumné, Reiner A. Veitia

Inserm U567,
Institut Cochin-Université Paris V-Paris VII,
24, rue du Faubourg Saint-Jacques,
75014 Paris, France
veitia@cochin.inserm.fr

> Classiquement, une mutation stop précoce dans un gène est considérée comme une mutation nulle pour deux raisons : d'une part, le court fragment peptidique produit, correspondant au début de la protéine, n'est en général

pas suffisant pour assurer la fonction ; d'autre part, les mutations stop prématurées sont connues pour déclencher la dégradation des ARNm par un système de surveillance des transcrits aberrants, le *nonsense mediated decay* (NMD) [1]. Le

NMD a été montré dans le cas des gènes poly-exoniques lorsque la mutation stop se trouve en amont de la dernière jonction exonique. Cependant, une mutation stop précoce n'est pas toujours nulle. En effet, il existe plusieurs mécanismes per-