PURINA®
PRO PLAN®
VETERINARY DIETS

Médecine vétérinaire et recherches multi-omiques orientées sur les objectifs nutritionnels du futur : étude métabolomique et transcriptomique de la maladie valvulaire dégénérative mitrale du chien (Li *et al.*, 2015)[1].

Introduction

La maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM) canine est la forme de cardiopathie la plus fréquente qui touche environ 9 % des chiens avec une incidence cumulée supérieure à 40 % à un âge avancé. La maladie se caractérise par une dégénérescence lentement évolutive de la valvule mitrale et par différentes modifications histopathologiques de la **matrice extracellulaire (MEC)**, telles qu'un dépôt de protéoglycanes et une dégradation des filaments de collagène. Cependant, **les modifications moléculaires contribuant à la MVDM** demeurent encore floues.

L'objectif de l'étude était de caractériser les **voies moléculaires et métaboliques** susceptibles de jouer un rôle dans la pathogenèse et la progression de la MVDM, en utilisant des biotechnologies multiomiques.

Schéma de l'étude

Pour l'expérience **métabolomique**, des échantillons de sérum prélevés sur 18 chiens atteints de MVDM ont été comparés à des échantillons de sérum de chiens témoins de même sexe en bonne santé. Nos chercheurs ont identifié certains métabolites particuliers à la maladie et ils ont aussi extrait et séquencé l'ARN total. Afin de confirmer les résultats, un essai de validation qPCR a été réalisé. Ils ont pu ainsi classer les métabolites en fonction de leur lien avec la maladie.

Pour l'étude **transcriptomique**, des échantillons de tissu de la **valve mitrale (VM)** ont été prélevés sur 3 chiens témoins sans signe de maladie cardiaque et sur 3 chiens atteints de MVDM. Des échantillons de tissu ont été prélevés sur la paroi libre du **ventricule gauche (VG)** de 4 chiens témoins et de 2 chiens atteints de MVDM. Ces tissus cardiaques ont été obtenus chez des chiens décédés. Les propriétaires de ces animaux décédés pour des raisons sans lien avec cette étude, ont aimablement fait don des échantillons de tissu cardiaque prélevés sur leur chien. L'ARN des échantillons de tissu a été extrait et séquencé et des **transcrits exprimés différentiellement (DET)** entre les groupes témoin et MVDM ont été identifiés.

[1]Li Q, Freeman LM, *et al.* Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS A Journal of Integrative Biology. 2015; **19**:8.*

Résultats

L'analyse métabolomique du sérum a montré des taux de glucose plus bas et des taux de lactate plus élevés chez les chiens atteints de MVDM comparativement aux chiens témoins.
La succinyl-carnitine et l'hexanoyl-carnitine, qui facilitent l'entrée de l'acyl-CoA activée dans les mitochondries, étaient plus élevées chez les chiens atteints de MVDM que chez les chiens témoins en bonne santé. Dans les échantillons MVDM, les marqueurs du statut oxydatif tels que le glutathion oxydé (GSSG) étaient plus élevés que dans les échantillons témoins.

L'analyse des métabolites sériques a mis en évidence 3 métabolites ayant une influence plus élevée dans la distinction entre les échantillons MVDM et les échantillons témoins : la γ-glutamylméthionine, le GSSG et la diméthylarginine.

L'analyse transcriptomique globale dans les deux tissus a mis en évidence des termes d'ontologie génique (GO) significativement surreprésentés, notamment la réponse à un stimulus chimique, la réponse aux lipides et la réponse au stress.

Des modifications de l'expression de gènes liés au métabolisme énergétique ont été observées chez les chiens atteints de MVDM. Par exemple, l'expression de la protéine de liaison aux acides gras était plus faible, tandis que celle de la protéine de transport d'acides gras était plus élevée que chez les chiens témoins.

Les chiens atteints de MVDM ont présenté une diminution de l'expression génique de l'acyl CoA synthase et de la phytanoyl-CoA, qui sont importantes pour l'activation et l'utilisation des acides gras à **longue chaîne (AGLC)** comme source d'énergie.

Résultats cliniques

Cette étude a identifié de nombreuses modifications métabolomiques et transcriptomiques qui reflètent une altération du métabolisme énergétique, du statut oxydatif, des médiateurs inflammatoires et des modifications du métabolisme de la matrice extra-cellulaire chez les chiens atteints de MVDM.

La présente étude a mis en évidence une altération du **métabolisme des lipides et du métabolisme du glucose** chez les chiens atteints de MVDM. Les modifications d'expression génique suggèrent que la β-oxydation des acides gras à longue chaîne, l'α-oxydation des acides gras à chaîne ramifiée et la cétolyse sont compromises, tandis que l'absorption du glucose et la glycolyse augmentent.

La présente étude a mis en évidence une altération de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le transport des AGLC vers le cytoplasme, dans le tissu cardiaque des chiens atteints de MVDM. En revanche, il a été constaté une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'absorption du glucose et la glycolyse anaérobie.

Il a été observé une régulation à la hausse de plusieurs **cytokines pro-inflammatoires** et de leurs récepteurs chez les chiens atteints de MVDM, ce qui démontre une expression accrue du système de défense inflammatoire inné/adaptatif.

Conclusions

Les chiens atteints de MVDM présentaient une altération du métabolisme énergétique dans les tissus cardiaques ainsi qu'une augmentation des marqueurs du stress oxydatif. Bon nombre des troubles observés peuvent bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle ou médicale, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ces altérations et leurs traitements éventuels.