

thromboxane A₂, as reported in our previous manuscript (Mostefai et al. 2008). These data demonstrate that IL-10 restores the vascular hyporeactivity induced by LPS in tissue-engineered blood vessel models.

A029

IDENTIFICATION OF POLYMORPHISMS IN THE GENE ENCODING SECRETED PHOSPHOLIPASE A₂ GROUP X AND STUDY OF THEIR ROLE IN CORONARY ARTERY DISEASE. THE ATHEROGENE STUDY

S. GORA¹, C. PERRET¹, I. JEMEL², V. NICAUD¹, G. LAMBEAU², F. CAMBIEN¹, E. NINIO¹, S. BLANKENBERG³, L. TIRET¹, S.-A. KARABINA¹

¹ Inserm UMRS937, Paris, France

² IPMC; CNRS UMR 6097, Sophia-Antipolis, France

³ Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

Human secreted phospholipases A₂ (sPLA₂s) represent novel attractive therapeutic targets and biomarkers in coronary artery diseases (CAD). We have shown that human Group X sPLA₂ (hGX sPLA₂) is present in atherosclerotic lesions and that hGX sPLA₂ modified LDL induces foam cell formation. To elucidate whether hGX sPLA₂ has a causative role in CAD we have screened the human PLA₂G10 gene to identify frequent polymorphisms, and we have examined their possible association with cardiovascular end-points and intermediate inflammatory phenotypes in a large prospective study of patients with CAD (the AtheroGene study). Although no significant association was found between the various polymorphisms identified and lipids or inflammatory markers, patients carriers of the C allele of the T-512C polymorphism located in the 5' untranslated region showed a decreased risk of recurrent cardiovascular events. Molecular analysis of the only missense variant (R38C) showed its functional relevance as it leads to a profound change in expression and secretion of hGX sPLA₂.

A030

IN VIVO MOLECULAR IMAGING OF VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1 EXPRESSION IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUES

J. DIMASTROMATTEO^{1,2,4}, M. AHMADI^{1,2}, A. BROISAT^{1,2}, L.-M. RIOU^{1,2}, D. BOTURYN^{1,3}, M. HENRI^{1,2}, D. GARIN^{1,2}, G. PONS^{1,2}, J. TOCSEK^{1,2}, P. DUMY^{1,3}, D. FAGRET^{1,2}, C. GHEZZI^{1,2}

¹ Université Joseph Fourier, Grenoble, France

² Inserm U877, Grenoble, France

³ UMR CNRS 5616, Grenoble, France

⁴ ERAS Labo, Grenoble, France

Objectives – Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) plays a major role in the chronic inflammatory processes involved in vulnerable atherosclerotic plaque development. It has been shown that the technetium-labelled HMC-I derived peptide B2702p bound specifically to VCAM-1 and allowed the ex vivo imaging of atherosclerotic lesions in WHHL rabbits. However, B2702p target-to-background ratio was suboptimal for in vivo imaging of VCAM-1 expression in atherosclerotic lesions. In order to increase the target to background ratio, ten derivatives of B2702p were synthesized (B2702p-1 to 10). We hypothesized that technetium radiolabelled B2702p derivatives might allow the molecular imaging of VCAM-1 expression in an experimental model of atherosclerosis.

Material and Methods – A mouse model of focal atherosclerotic plaque development induced by left carotid artery ligation in ApoE^{-/-} mice was used. ^{99m}Tc-B2702p (n=9) and ^{99m}Tc-B2702p-1 – 10 (n=3 for each except B2702p-1, n=5, and B2702p-4, n=5) were injected intravenously to the anesthetized animals 3 weeks following the ligation. Whole-body planar image acquisition was performed for 3 hrs with all radiolabelled peptides and SPECT imaging of 6 additional mice was also performed with ^{99m}Tc-B2702p-1. The animals were then euthanized and the biodistribution evaluated by gamma-well counting of excised organs. The expression of VCAM-1 in the ligated and contralateral arteries was evaluated by immunohistology.

Results – A robust VCAM-1 immunostaining was observed in ApoE^{-/-} mice in the atherosclerotic lesions at the level of the left carotid whereas no VCAM-1 expression was detected in the contralateral carotid. Among the ten evaluated peptides, ^{99m}Tc-B2702p-1 exhibited the more favourable properties. By gamma-well counting, there was a significant 2.0-fold increase in ^{99m}Tc-B2702p-1 left-to-right carotid artery activity ratio (2.61±0.61) and a 3.4-fold increase in left carotid-to-blood activity ratio (1.41±0.36) in comparison to ^{99m}Tc-B2702p (1.32±0.23 and 0.41±0.09, respectively, P<0.05 for both comparisons). Finally, a higher ^{99m}Tc-B2702p-1 activity in the left than in the right carotid was observed by SPECT imaging (33.3±5.8 vs. 25.1±5.3 cpm/mm²/ID, respectively, P<0.05).

Conclusion – Radiolabelled-B2702p-1 is a potentially useful radiotracer for the in vivo molecular imaging of VCAM-1 expression in atherosclerotic plaques.

A031

DÉVELOPPEMENT D'UN PEPTIDO-MIMÉTIQUE DE LA GLYCOPROTEIN VI PLAQUETTAIRE COMME OUTIL D'IMAGERIE DE LA FIBROSE

M. JANDROT-PERRUS¹, L. SARDA², J. MUZARD¹, S. LOYAU¹, A. MEULEMANS², L. LOUEDEC¹, F. HERVATIN², J.-B. MICHEL¹, D. LE GULUDEC², P. BILLIALD³

¹ Inserm U698, CHU Bichat, Paris, France

² Inserm, U773, CHU Bichat, Paris, France

³ EA4105, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, France

Objectif – La glycoprotéine VI est le récepteur d'activation des plaquettes par les collagènes de type I et de type III. Nous avons émis l'hypothèse que nous pourrions développer une sonde spécifique du collagène basée sur la spécificité de GPVI et que cette sonde permettrait de visualiser la fibrose in vivo par une méthode non invasive

Méthodes – Un anticorps bloquant la liaison de GPVI au collagène a été utilisé pour cribler une banque peptidique permettant d'identifier un motif peptidique cyclique. La capacité du peptide à mimer la GPVI a été analysée par des études de liaison et de compétition en phase solide. La liaison au collagène tissulaire a été analysée par histochimie. L'imagerie in vivo a été réalisée par injection du peptide-marqué au Tc-^{99m} dans un modèle de fibrose cicatricielle sur infarctus du myocarde chez le rat, scintigraphie et autoradiographie.

Résultats – Le peptide, nommé collagelin, se lie de manière spécifique à l'anticorps anti GPVI 9012.2 et aux collagènes I et III in vitro et la liaison est inhibée par GPVI indiquant que le peptide mime GPVI. Cependant le collagelin n'inhibe pas l'agrégation des plaquettes induite par le collagène. Les études d'histochimie

montrent que le collagelin se lie au collagène tissulaire sur coupe d'aorte et de queue de rat indiquant que le collagelin se comporte comme un traceur du collagène. Dans le modèle d'infarctus cicatriciel, une accumulation du collagelin radiomarqué est observée dans la zone cardiaque par scintigraphie planaire et tomographie chez les animaux avec MI mais pas chez les animaux contrôles ni avec un peptide contrôle. L'accumulation du traceur dans les zones de fibrose a été mise en évidence ex vivo par superposition des images d'autoradiographies et d'histologie sur coupes congelées.

Conclusion – Nous avons produit un peptide qui mime en partie le site de liaison de GPVI au collagène. Ce peptide se comporte comme un traceur spécifique du collagène in vitro et in vivo. Nous proposons que ce traceur pourrait être utile pour le diagnostic et le suivi évolutif de la fibrose dans un grand nombre de pathologies.

A032

SPECIFIC OVEREXPRESSION OF FCGRIIB ON MACROPHAGES REDUCES ATHEROSCLEROSIS IN LDLR DEFICIENT MICE

O. HERBIN¹, M. ROMAIN¹, M.-R. CLATWORTHY², K.-G. SMITH², B. ESPOSITO¹, A. TEDGUI¹, Z. MALLAT¹

¹ Centre de Recherche Cardiovasculaire Inserm U689, Paris, France

² Cambridge Institute for medical Research, Cambridge, United Kingdom

Fc receptors for IgG are key players in regulating innate and adaptive immunity. Activation of Fc receptor triggers phagocytosis, inflammatory cytokine-release, antigen presentation, and regulation of humoral responses. FcγRIIb plays a unique role in negatively regulating immune responses. Atherosclerosis is an inflammatory disease in which monocytes/macrophages are deeply involved. The generation of mice overexpressing FcγRIIb on macrophages (M-TG) allowed us to explore the specific role of macrophages FcγRIIb expression in the development of atherosclerosis. To this end, we reconstituted lethally irradiated LDLr-deficient mice with bone marrow cells of either control or M-TG and after 4 weeks of recovery mice have been subjected to high fat diet during 11 weeks to induce atherogenesis. Our results show that LDLr^{-/-} mice reconstituted with bone marrow of M-TG have 21% reduction of atherosclerotic plaque size in aortic sinus in comparison with control (p=0.01) despite a similar cholesterol level in both groups and the development of very advanced lesions. CD3-stimulated splenic T cells isolated from M-TG mice produced 46% less IFNγ (P<0.01) than CD4⁺ T cells from control mice but same levels of IL4. There was no difference in the ability of regulatory T cells (Tregs) to inhibit effector CD4⁺ cells proliferation. However, using flow cytometry we found a 34% increase of Tregs (CD4⁺, CD25⁺, Foxp3⁺) among CD4⁺ cells in LDLr^{-/-} M-TG mice compared to control mice (p<0.01).

These results clearly show that FcγRIIb overexpression on macrophages reduces atherosclerosis plaque development by triggering a phenotype shift of immune cells involved in atherosclerosis. Additional experiments are ongoing to understand mechanisms that induce T cell modulation.

A033

LA LONGUEUR DES TÉLOMÈRES LEUCOCYTAIRES EST ASSOCIÉE À LA VARIATION DE PARAMÈTRES FONCTIONNELS, BIOLOGIQUES ET GÉNIQUES CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN INFARCTUS DU MYOCARDE

S. SALIQUES¹, C. VERGELY¹, M. ZELLER², Y. COTTIN^{1,3}, P. SICARD¹, J.-E. WOLF³, A. DONZEL-JAVOUHEY⁴, J.-R. TEYSSIER^{1,4}, L. ROCHETTE¹

¹ Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaires Expérimentales, Dijon, France

² IFR 100 Santé STIC, Dijon, France

³ Service de Cardiologie CHU, Dijon, France

⁴ Laboratoire de génétique moléculaire CHU, Dijon, France

Objectifs – Les télomères sont des structures nucléoprotéiques situées à l'extrémité des chromosomes. Leur fonction est de maintenir l'intégrité du génome au cours des divisions successives de la cellule. Du fait de leur forte proportion en guanine, ces structures sont très sensibles aux atteintes oxydantes et leur implication est démontrée dans les pathologies cardiovasculaires où une composante inflammatoire existe. Les objectifs notre étude ont été de déterminer les liens pouvant exister entre la longueur des télomères et certains paramètres géniques, métaboliques et cliniques chez des patients admis en Unité de Soins Intensifs Cardiologiques pour un infarctus du myocarde.

Matériels et Méthodes – Sur une cohorte de 67 patients, des données biologiques et cliniques ont été recueillies, dans le cadre de l'observatoire des Infarctus de Côte-d'Or : RICO. La longueur des télomères, ainsi que le niveau d'expression de 2 gènes impliqués dans les phénomènes d'adaptation de la cellule aux processus inflammatoires (c-Fos) et, dans la réparation de l'ADN (OGG1) suite à des dommages oxydatifs, ont été évalués sur l'ADN de leucocytes de patients par la technique de PCR quantitative en temps réel.

Résultats – Nos résultats montrent une forte corrélation entre la longueur des télomères et le facteur âge (r = 0,374, p = 0,001). Après avoir ajusté les données au facteur âge, il est démontré une corrélation positive entre la longueur des télomères, la clairance à la créatinine (r = -0,711, p < 0,001) et la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (r = -0,329, p = 0,008). De même, des corrélations négatives entre l'hypertension artérielle (HTA) (p = 0,023) et le niveau d'expression du gène c-Fos (r = 0,242, p = 0,045) ont été mises en évidence. Une augmentation du niveau d'expression du gène c-Fos est retrouvée chez les patients présentant les télomères les plus courts. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la longueur des télomères et le niveau d'expression d'OGG1 (p = 0,636).

Conclusion – Nos résultats confortent les données de la littérature selon lesquelles, les processus inflammatoires, rencontrés notamment au cours de l'HTA, sont associés à un raccourcissement des télomères par le biais d'atteintes d'ordre radicalaire.

A034

EFFET ANTICOAGULANT ET ANTITHROMBOTIQUE DE LA PN-1 PLAQUETTAIRE

Y. BOULAFALI¹, F. ADAM¹, L. VENISSE¹, V. OLLIVIER¹, M.-C. ALESSI², M. BRYCKAERT¹, R. FAVIER³, V. AROCAS¹, M. JANDROT-PERRUS¹, M.-C. BOUTON¹

¹ Unité Inserm 698, PARIS, France

² UMR 626, MARSEILLE, France

³ Hôpital Armand Trousseau, PARIS, France