

Inserm

Délégation régionale

**Midi-Pyrénées, Limousin**

## UMR 1048 (I2MC) Equipe 07

Frank Lezoualc'h

**Signalisation et physiopathologie  
de l'insuffisance cardiaque**



Frank Lezoualc'h  
Inserm UMR-1048 - I2MC - CHU - Rangueil  
1 avenue Jean Poulhès  
BP 84225  
31432 Toulouse Cedex 4 - France  
Tel: +33(0)5 61 32 56 46  
Fax: +33(0)5 61 32 56 21  
E-Mail : frank.lezoualc'h@inserm.fr

Cette équipe de recherche fait partie de l'Unité Inserm 1048 mixte avec l'université Paul Sabatier (I2MC ou Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires)

### Objectif scientifique

Notre équipe "Signalisation et Physiopathologie de l'Insuffisance Cardiaque" associe des chercheurs et cliniciens dont l'intérêt commun est de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'insuffisance cardiaque (IC). L'objectif final est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir ou freiner la progression de l'IC.

Nous avons identifié de nouvelles voies de signalisation impliquées dans l'hypertrophie cardiaque et l'insuffisance. Ces événements moléculaires mettent en jeu les protéines de liaison à l'AMPc, Epac et la protéine Carabin qui couplent les récepteurs membranaires à au remodelage cardiaque pathologique. Ces voies de signalisation impliquent également le métabolisme des catécholamines par la monoamine oxydase-A (MAO-A) en tant que source d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans le vieillissement et l'IC.

Notre objectif est maintenant de disséquer le signalosome de Epac/Carabin/MAO-A afin de mieux comprendre comment ces protéines influencent le devenir cellulaire. Nous analysons leur gène cible et leur marque épigénétique lors du remodelage cardiaque. Nos efforts visent également à mieux comprendre l'importance de la MAO-A et des ROS dans le développement de l'IC associée au vieillissement.

Notre approche est pluridisciplinaire : nous recherchons des modulateurs pharmacologiques de ces cibles thérapeutiques (criblage in silico et HTS) et développons des lignées de souris et des vecteurs de thérapie génique pour identifier leur rôle dans le myocarde. Nos méthodologies allient la culture cellulaire, l'imagerie cellulaire par fluorescence, les dosages biochimiques, la spectrométrie de masse, la biologie moléculaire (RNA Seq, ChIP-Seq,...) et des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque.

### Retombées attendues en santé

La caractérisation de ces nouvelles voies de signalisation est indispensable à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. La recherche des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués et de leurs modifications lors de manifestations pathologiques (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) place ces projets de recherche dans une perspective à la fois fondamentale, physiopathologique et thérapeutique.

### Mots clés

Signalisation, Insuffisance cardiaque, ischémie cardiaque, épigénétique, cardiomyocyte, remodelage cardiaque, MAO, EPAC

### Formation à la recherche

Ecole doctorale Biologie-Santé-Biotechnologies de Toulouse  
Master 2 Recherche "Innovation Pharmacologique"

### Coopérations / Partenariats

ANR,  
Collaborations académiques avec plusieurs universités en Europe (Hollande, Italie, Allemagne) et aux USA

### Principales publications du laboratoire

Fazal L, Laudette M, Paula-Gomes S, Pons S, Conte C, Tortosa F, Sicard P, Sainte-Marie Y, Bissier M, Lairez O, Lucas A, Roy J, Ghaleh B, Fauconnier J, Mialet-Perez J, Lezoualc'h F. Multifunctional Mitochondrial Epac1 Controls Myocardial Cell Death. *Circ Res.* 2017;120:645-657.

Santin Y, Sicard P, Vigneron F, Guilbeau-Frugier C, Dutaur M, Lairez O, Couderc B, Manni D, Korolchuk VI, Lezoualc'h F, Parini A, Mialet-Perez J. Oxidative Stress by Monoamine Oxidase-A Impairs Transcription Factor EB Activation and Autophagosome Clearance, Leading to Cardiomyocyte Necrosis and Heart Failure. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25:10-27.

Lezoualc'h F, Fazal L, Laudette M, Conte C. Cyclic AMP Sensor EPAC Proteins and Their Role in Cardiovascular Function and Disease. *Circ Res.* 2016;118:881-97.

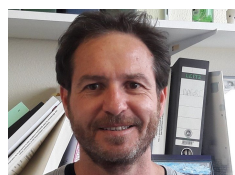
Bissier M, Berthouze-Duquesnes M, Breckler M, Tortosa F, Fazal L, de Régibus A, Laurent AC, Varin A, Lucas A, Branchereau M, Marck P, Schickel JN, Deloménié C, Cazorla O, Soulas-Sprauel P, Crozatier B, Morel E, Heymes C, Lezoualc'h F. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II signaling. *Circulation.* 2015;131:390-400.

Laurent AC, Bissier M, Lucas A, Tortosa F, Roumieux M, De Régibus A, Swiader A, Sainte-Marie Y, Heymes C, Vindis C, Lezoualc'h F. Exchange protein directly activated by cAMP 1 promotes autophagy during cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2015;105:55-64.

# UMR 1048 (I2MC) Team 07

Frank Lezoualc'h

Signaling and pathophysiology of heart failure



Frank Lezoualc'h  
Inserm U 1048 - I2MC - CHU - Rangueil  
1 avenue Jean Poulhes  
BP 84225  
31432 Toulouse Cedex 4 - France  
Tel: +33(0)5 61 32 56 46  
Fax: +33(0)5 61 32 56 21  
E-Mail : frank.lezoualc'h@inserm.fr

Inserm

Regional Authority

Midi-Pyrénées, Limousin

An Inserm Team working in the Unit 1048, in association with Paul Sabatier University (I2MC, the Institute of cardiovascular and metabolic diseases)

## Scientific objective

Our team entitled "Signaling and pathophysiology of heart failure" associates clinicians and researchers sharing a common scientific background and interest in understanding the molecular and cellular mechanisms involved in Heart Failure (HF). The final objective is to identify relevant targets to prevent or reverse HF.

We have identified new signaling pathways involved in cardiac hypertrophy and failure. These signaling events involve the cAMP-binding proteins Epac and Carabin that couple membrane receptors to pathological cardiac remodeling. It also involves the metabolism of catecholamines by monoamine oxidase-A (MAO-A) as a source of reactive oxygen species (ROS) in HF and cardiac aging.

Our goal now is to dissect the signaling pathways of Epac/Carabin/MAO-A in order to understand how these proteins influence cell fate. We will analyze their target genes and epigenetic mark during cardiac remodeling. Our efforts also aim at better understanding the importance of MAO-A/ROS axis in the development of HF associated with aging.

Our approach is multidisciplinary: we are seeking pharmacological modulators of these therapeutic targets (in silico screening and HTS) and develop mouse lines and gene therapy vectors to identify their role in the myocardium. Our methodologies combine cell culture, cell imaging, biochemical assays, mass spectrometry, molecular biology (RNA Seq, ChIP-Seq, ..) and experimental models of heart failure.

## Expected health effects

The characterization of the underlining signaling cascades is necessary for the identification of new therapeutic targets. This project has both fundamental and therapeutic grounds, as it addresses the molecular and cellular mechanisms involved and their modifications during adaptations or pathological situations (myocardial infarctus, heart failure).

## Key words

Signaling, Heart failure, cardiac ischemia, epigenetic, cardiomyocyte, cardiac remodeling, MAO, EPAC

## Research training

PhD school Biology-Health-Biotechnologies  
Master 2 Research "Pharmacological Innovation" and "Bioengineering"

## Cooperation and Partnerships

ANR Genopath, ANR France-Allemagne  
Academic collaborations with European Universities (Italia, Netherland, Germany) and USA

## Principal laboratory publications

Fazal L, Laudette M, Paula-Gomes S, Pons S, Conte C, Tortosa F, Sicard P, Sainte-Marie Y, Bissier M, Lairez O, Lucas A, Roy J, Ghaleh B, Fauconnier J, Mialet-Perez J, Lezoualc'h F. Multifunctional Mitochondrial Epac1 Controls Myocardial Cell Death. *Circ Res.* 2017;120:645-657.

Santin Y, Sicard P, Vigneron F, Guilbeau-Frugier C, Dutaur M, Lairez O, Couderc B, Manni D, Korolchuk VI, Lezoualc'h F, Parini A, Mialet-Perez J. Oxidative Stress by Monoamine Oxidase-A Impairs Transcription Factor EB Activation and Autophagosome Clearance, Leading to Cardiomyocyte Necrosis and Heart Failure. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25:10-27.

Lezoualc'h F, Fazal L, Laudette M, Conte C. Cyclic AMP Sensor EPAC Proteins and Their Role in Cardiovascular Function and Disease. *Circ Res.* 2016;118:881-97.

Bissier M, Berthouze-Duquesnes M, Breckler M, Tortosa F, Fazal L, de Régibus A, Laurent AC, Varin A, Lucas A, Branchereau M, Marck P, Schickel JN, Deloménie C, Cazorla O, Soulas-Sprauel P, Crozatier B, Morel E, Heymes C, Lezoualc'h F. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II signaling. *Circulation.* 2015;131:390-400.

Laurent AC, Bissier M, Lucas A, Tortosa F, Roumieux M, De Régibus A, Swiader A, Sainte-Marie Y, Heymes C, Vindis C, Lezoualc'h F. Exchange protein directly activated by cAMP 1 promotes autophagy during cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2015;105:55-64.