

Sciences fondamentales

LE RÉCEPTEUR DE LA (PRO)RÉNINE ET LA RÉGULATION DU POIDS CORPORELLE

Ahmed, B. A-M, Michel, C, Seda, O and Lavoie, JL

Département de Physiologie et de Kinésiologie de l'Université de Montréal et Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec

Introduction : Il a été démontré que le système rénine-angiotensine (RAS) joue un rôle dans le développement de l'obésité. Le récepteur de la rénine et la prorénine [(P)RR] est un nouveau membre du RAS qui peut amener une augmentation de l'activité de la rénine et une activation non-protéolytique de la prorénine. Nous avons émis l'hypothèse que l'absence du (P)RR uniquement dans le tissu adipeux peut diminuer la prise du poids et ainsi diminuer les complications reliées à l'obésité comme l'hypertension artérielle et le diabète.

Méthode: Des souris déficientes en (P)RR uniquement dans le tissu adipeux (KO) ont été créées à l'aide de la technologie Cre / LoxP. Des groupes de mâles et femelles WT et KO ont été maintenues pendant 4 semaines sur une diète normale et un groupe additionnelle de femelles a été maintenu pendant 6 semaines sur une diète riche en gras pour induire l'obésité. La consommation alimentaire hebdomadaire et la prise de poids ont été mesurées. Des echoMRI et des cages PHYSIOSCAN ont été utilisées pour analyser la composition corporelle ainsi qu'évaluer le métabolisme de base et l'activité, respectivement. Le sérum a été recueilli pour mesurer les niveaux de leptine. Des échantillons d'urine ont été collectés pour mesurer la protéinurie.

Résultats: Les souris KO étaient significativement plus légères que les souris WT et ce phénotype était plus prononcé chez les mâles. Les femelles KO sur la diète riche en gras étaient résistantes à la prise de poids. Ainsi, elles avaient significativement moins de masse grasse et un plus faible taux de leptine circulante par rapport aux WT. Les mâles KO avaient non seulement une masse grasse significativement plus petite mais aussi moins de masse maigre probablement dû à des problèmes développementaux. Toutefois, aucune modification de l'appétit n'a été observée. Par contre, nous avons observé une augmentation de l'activité de près de 3 fois chez les mâles KO. De plus, les souris KO ont une tendance à avoir moins de protéinurie.

Conclusion: Nos résultats suggèrent donc que le (P)RR dans le tissu adipeux peut jouer un rôle important dans le développement de l'obésité. D'autres expériences sont en cours pour mieux caractériser les autres phénotypes cardiométaboliques dans ce modèle comme l'homéostasie du glucose.

UNE EXPOSITION NÉONATALE À L'OXYGÈNE MÈNE À DES MODIFICATIONS DE LA FONCTION MITOCHONDRIALE CHEZ LE RAT ADULTE

Anstey Z, Cloutier A, Huyard F, Bertagnolli M, Nuyt AM. Centre de Recherche CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec

Introduction: L'exposition à l'oxygène (O_2) des rats nouveau-nés a des conséquences à l'âge adulte dont une hypertension artérielle (HTA), une dysfonction vasculaire, une néphropénie et des indices de sénescence prématurée. En considérant que les reins sont encore en développement actif lors des premiers jours après la naissance chez les rats, jouent un rôle clé dans le développement de l'hypertension et qu'une des caractéristiques du vieillissement est la dysfonction mitochondriale, nous postulons que les conditions délétères néonatales peuvent avoir un impact significatif sur la modulation de l'expression de protéines clés du fonctionnement mitochondrial et une production mitochondriale excessive d'espèces réactives de l' O_2 .

Méthodes: Des rats Sprague-Dawley sont exposés à 80% d' O_2 (H) ou 21% O_2 (Ctrl) du 3^e au 10^e jr de vie. À 16 semaines, les reins sont prélevés et les mitochondries sont extraites suivant une méthode d'extraction standard, avec un tampon contenant du sucrose 0.32 M et différentes centrifugations. L'expression des protéines mitochondriales a été mesurée par Western blot, tandis que la production d' H_2O_2 et les activités des enzymes clés du cycle de Krebs ont été évalués par spectrophotométrie. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm SD.

Résultats: Les rats H présentent une activité de citrate synthase (considéré standard interne de l'expression protéique et de l'abondance mitochondriales) augmentée (12.4 ± 8.4 vs 4.1 ± 0.5), une diminution de l'activité d'aconitase (enzyme sensible au redox mitochondrial) (0.11 ± 0.05 vs 0.20 ± 0.04), ainsi qu'une augmentation dans la production de H_2O_2 (7.0 ± 1.3 vs 5.4 ± 0.8) comparativement au groupe Ctrl. Le groupe H (vs Ctrl) présente également une diminution dans l'expression de peroxiredoxin-3 (Prx3) (-23%), une protéine impliquée dans l'élimination d' H_2O_2 et l'expression du cytochrome C oxidase (Complexe IV) (-15%), une protéine de la chaîne de respiration mitochondriale.

Conclusions: Une exposition néonatale à l' O_2 chez le rat adulte mène à des indices de dysfonction mitochondriale dans les reins, associée à une augmentation dans la production d'espèces réactives de l'oxygène, suggérant un rôle de ces modifications mitochondriales dans le développement de l'hypertension artérielle et d'un vieillissement accéléré, et par conséquent, un facteur possible dans la progression vers des maladies cardiovasculaires.

ROLE DES RECEPTEURS DES FACTEURS DE CROISSANCE DANS L'AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DES PROTÉINES $G\alpha_q$ /PLC β 1 CHEZ LES RATS SPONTANÉMENT HYPERTENDUS.

Atef ME et Anand-Srivastava MB, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Introduction : La présente étude a eu pour but d'examiner d'examiner le niveau d'expression protéique de $G\alpha_q$ et de PLC β 1 dans les cellules du muscle lisse vasculaire (CMLVs) provenant de l'aorte de rats spontanément hypertendus (SHR, de l'anglais *spontaneously hypertensive rats*) de 16 semaines, âge à partir duquel on remarque l'apparition de l'hypertrophie cardiaque, et de tester aussi l'implication des peptides vasoactives endogènes (Ang II et ET-1), du stress oxydatif et de la transactivation des récepteurs des facteurs de croissance dans la modulation de l'expression protéique de $G\alpha_q$ et de PLC β 1.

Méthodes : Le niveau d'expression protéique fut évaluée dans les CMLVs par immunobuvardage de type Western. Le taux de synthèse protéique et de l'ADN dans les CMLVs à été testé respectivement par l'incorporation de la ^3H -leucine et de la ^3H -thymidine. **Résultats :** Nos résultats montrent une augmentation du niveau d'expression protéique de $G\alpha_q$ et de PLC β 1 dans les CMLVs des SHR de 16 semaines par rapport à des CMLVs des SHR de 12 semaines en comparaison à des rats contrôles normotendus Wistar-Kyoto (WKY) appariés pour l'âge. On a remarqué deux fois plus d'hypertrophie (taux de synthèse protéique) dans les CMLVs des SHR de 16 semaines par rapport à des rats WKY appariés pour l'âge. L'oligonucléotide antisense $G\alpha_q$ a permis de diminuer significativement ce taux de synthèse protéique. L'altération de l'expression protéique dans CMLVs provenant des SHR a été atténuée par l'antagoniste du récepteur AT1 de l'Ang II, le Losartan, et par l'antagoniste du récepteur ET $_A$ de l'ET-1, BQ 123. Le NAC (N-Acetyl Cysteine), le DPI (diphényliodonium), l'AG1478 (inhibiteur spécifique du récepteur spécifique au facteur de croissance épidermique (EGFR)) et l'AG1024 (inhibiteur spécifique du récepteur au facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-1R)) ont permis de diminuer le niveau d'expression protéique de $G\alpha_q$ et de PLC β 1 ainsi que le taux de synthèse protéique.

Conclusion : Ces résultats montrent une altération de l'expression protéique de $G\alpha_q$ et de PLC β 1 dans les CMLVs des SHR de 16 semaines, attribuables à l'Ang II et à l'ET-1 endogènes, au stress oxydatif et la transactivation des récepteurs des facteur de croissance, et qui peut être responsable de l'hypertrophie vasculaire remarquée chez les SHR de 16 semaines.

LES EFFETS DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE SUR LA TENSION ARTÉRIELLE ET LE DOMMAGE VASCULAIRE SONT DÉPENDANTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE DE TYPE A

Barhoumi T, Briet M, Paradis P, Schiffrin EL. Institut Lady Davis de recherches médicales, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec.

Introduction: Une augmentation de la tension artérielle (TA) a été associée au traitement avec l'érythropoïétine recombinante humaine (EPO) chez les patients ayant une maladie rénale chronique et dans certains modèles animaux. Des études ont impliqué l'endothéline (ET)-1 dans l'élévation de la TA induite par l'EPO. Nous avons observé que l'EPO induisait une augmentation de la TA et un dommage vasculaire chez des souris transgéniques surexprimant la preproET-1 (eET)-1 humaine dans l'endothélium. Cependant, les mécanismes impliqués dans l'élévation de la TA et le dommage vasculaire associé au traitement par l'EPO restent à déterminer. Nous avons émis l'hypothèse que les récepteurs de l'ET de type A (RET_A) et B (RET_B) soient impliqués dans l'accroissement de la TA induite par l'EPO.

Méthodes: Des souris mâles eET-1 de 10 à 12 semaines ont été traitées ou non avec l'EPO (100 U/kg, SC, 3 fois/semaine) avec ou sans antagoniste RET_A (ABT-627, 5 mg/kg/jour, PO) ou RET_B (A-192621, 30 mg/kg/jour, PO) pendant 8 semaines. Des souris sauvages de même portée ont été utilisées comme témoins. La TA a été mesurée avec un brassard au niveau de la queue. La réactivité vasculaire à l'acétylcholine (Ach) a été testée au niveau des artères mésentériques (AM) sur un myographe pressurisé. Le stress oxydatif a été déterminé par la mesure de l'activité NADPH oxydase avec la lucigénine.

Résultats: L'EPO a augmenté la TA systolique des eET-1 de 28 mmHg ($P < 0.05$). Ceci a été prévenu par l'antagoniste RET_A ($P < 0.01$) mais pas par l'antagoniste RET_B. L'EPO a réduit la réponse vasodilatatrice à l'Ach chez les eET-1 (relaxation maximale 68% vs. 91%, $P < 0.01$), effet non modifié par l'antagoniste RET_A et aggravé par l'antagoniste RET_B (relaxation maximale 36%, $P < 0.05$). L'EPO a augmenté l'activité de la NADPH oxydase de 1.5 fois dans l'aorte ($P < 0.01$) et de 1.4 fois dans le cortex rénal ($P < 0.01$) des eET-1 par comparaison avec les eET-1 non traitées, effet prévenu par l'antagoniste RET_A ($P < 0.01$) mais pas par l'antagoniste RET_B.

Conclusions: Nos résultats suggèrent que les effets délétères de l'EPO chez les souris eET-1 sur la tension artérielle et le stress oxydatif sont en partie médiés par les récepteurs ET_A. Les récepteurs ET_B semblent avoir un effet protecteur. Subventionné par les IRSC.

ÉVALUATION DU REMODELAGE VASCULAIRE PULMONAIRE PAR CT-ANGIOGRAMME DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Barrier M, Courboulin A, Chapolard M, Jacob MH, Bissierier M, Meloche J, Lambert C, Bonnet S. Unité de santé vasculaire, CHUQ - Pavillon Hôtel-Dieu, Université Laval, Québec.

Introduction: L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une vasculopathie à remodelage caractérisée par un phénotype prolifératif et anti-apoptotique des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (AP), causant à long terme une obstruction des AP distales. Ce phénotype augmente la résistance vasculaire pulmonaire, diminue la perfusion pulmonaire, induit une hypertrophie ventriculaire cardiaque droite et conduit *in fine* à une défaillance ventriculaire droite, entraînant la mort prématurée des patients atteints. L'évaluation *in vivo* du remodelage vasculaire pulmonaire distal dans l'HTAP reste toutefois limitée. L'hypothèse émise est que le CT-angiogramme pulmonaire représente une technique efficace d'évaluation du remodelage vasculaire pulmonaire.

Méthodes/Résultats: Ainsi, des CT scans de poumons perfusés au Microfil® ont été réalisés dans les différents modèles de rats d'HTAP: hypoxie chronique, monocrotaline et Sugen®, développant respectivement un remodelage vasculaire pulmonaire limité, moyen et sévère. Ainsi, la perfusion diminue avec la sévérité du remodelage comparée aux rats contrôles (Hypoxie: 5.35%; n=4, monocrotaline: 9.24%; n=7, p<0.001, Sugen®: 11.37%; n=3, p<0.001, en pourcentage de diminution). De plus, la quantité d'artères médiales perfusées (300 à 500µm) n'est significativement diminuée que pour le groupe Sugen®, en comparaison des groupes contrôle et monocrotaline (p<0.05). *A contrario*, la quantité d'artères distales perfusées (200 à 300µm) est significativement diminuée entre les groupes contrôle, monocrotaline et Sugen® (p<0.05), et ce, en parfaite cohérence avec la littérature. La perfusion pulmonaire mesurée par CT-scan corrèle de façon importante avec des mesures hémodynamiques, notamment la pression artérielle pulmonaire (r=-0.8078; p<0.0001; n=20), l'accélération du flux pulmonaire (r=0.7636; p<0.0001; n=24) et le calcul de la résistance vasculaire pulmonaire (r=-0.8263; p=0.0001; n=19). De plus, la perfusion vasculaire pulmonaire démontre aussi une importante corrélation avec l'hypertrophie ventriculaire droite (r=-0.7669; p<0.0001; n=19).

Conclusion: Le CT-angiogramme pulmonaire représente une méthode efficace pour évaluer le remodelage vasculaire distal et montre de fortes corrélations avec des paramètres hémodynamiques, cardiaques, et ainsi, avec la sévérité de l'HTAP.

L'ANGIOTENSINE II INDUIT L'INFLAMMATION CÉRÉBRALE INDÉPENDAMMENT DE L'EFFET HYPERTENSEUR

Beauvillier M, Duchemin S, Boily M, Vallerand D et Girouard H Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : L'hypertension est un facteur de risque associé à l'apparition de plusieurs complications cérébrales. L'angiotensine II (angII), un peptide impliqué dans le développement de l'hypertension augmente la production de réactifs dérivés de l'oxygène (ROS) par l'activation de la NADPH oxydase. À leur tour, les ROS peuvent activer la glie cérébrale qui, lorsqu'activée, peut affecter la structure et les fonctions cérébrales. L'hypothèse est donc que l'angII induit l'activation gliale (activation de l'astrocyte, aussi nommé astrogliose, et activation de la microglie) par un mécanisme indépendant de l'augmentation de pression artérielle. L'objectif est de déterminer si des perfusions chroniques à l'angII induisent l'activation gliale.

Méthodes : Des minipompes osmotiques sont implantées à des souris mâles adultes C57BL6 afin d'administrer chroniquement (sept jours) des doses hypertensives (1000ng/kg/min) et subpressives (200ng/kg/min ; produisant un stress oxydant sans augmenter la pression artérielle) d'angII. Parallèlement, des souris sont injectées au lipopolysaccharide *E. Coli* (LPS) servant de contrôle positif d'inflammation. L'activation gliale cérébrale est évaluée à l'aide de techniques d'immunobuvardage de type *Western*, d'immunofluorescence et de qRT-PCR spécifiques à des marqueurs astrocytaires, microgliaux et inflammatoires qui sont surexprimés lors d'inflammation.

Résultats : Nous avons démontré que l'administration d'angII à une dose hypertensive augmente la pression artérielle systolique (160 mmHg) ainsi que l'expression de la GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) de manière équivalente au LPS. L'angII active aussi la microglie (augmentation de l'expression du Iba-1 ; *Ionized Calcium Binding Adaptor Molecule 1*), contrairement aux perfusions du salin ($p < 0.05$). Cependant, des infusions d'angII à une dose subpressive engendrent aussi l'astrogliose sans augmenter la pression artérielle (130 mmHg).

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'angII active la glie par un mécanisme indépendant de l'augmentation de la pression artérielle. L'activation gliale induite par l'angII pourrait altérer l'homéostasie du microenvironnement neuronal et contribuer aux dysfonctions cérébrales présentes chez les personnes hypertendues.

DYSFONCTION CARDIAQUE ADULTE PRECOCE APRÈS UNE EXPOSITION NÉONATALE À L'OXYGÈNE CHEZ LE RAT

Bertagnolli M, Huyard, F, Fallaha C, Cloutier A, Huot-Marchand J-E, Paradis P, Schiffrin E, deBlois D, Nuyt AM. Centre de Recherche CHU Sainte-Justine, Univ de Montréal, Québec

INTRODUCTION: L'exposition néonatale à l'oxygène (O₂) (ratons) est associée à une hypertension, une dysfonction vasculaire et des marqueurs précoces de sénescence vasculaire chez l'adulte. Le myocarde étant encore en développement actif lors des premiers jours après la naissance chez les rats (et la fin de la grossesse chez l'humain), nous émettons l'hypothèse que des conditions néonatales délétères pourraient avoir un impact sur la structure et fonction cardiaque plus tard au cours de la vie.

MÉTHODES: Des ratons Sprague-Dawley sont exposés avec leur mère à 80% (H, n=8) ou à 21% d'O₂ (Ctrl, n=8) du 3-10 jrs de vie. La fonction cardiaque est évaluée (sériee) à 7 et 12 sem par échographie, et à 16 sem par cathéterisation du ventricule gauche (VG). L'hypertrophie cardiaque (ratio poids cœur/poids corporel (IHC)) et la morphologie cellulaire et la fibrose (histologie) sont évaluées. Les expressions des composants du système rénine angiotensine (élément clé dans l'hypertrophie cardiaque) (AT1, AT2, ACE), ainsi que de HIF-1 α et TGF- β (impliqués dans la fibrose associée à une hypertrophie pathologique), et les marqueurs de sénescence (p53, pRb) sont évalués par Western blot.

RÉSULTATS: Nous observons une cardiomyopathie dilatée précoce chez les H, caractérisée par un diamètre interne (mm) (8.2 \pm 0.2 vs 7.7 \pm 0.1) et épaisseur de la paroi postérieure du VG (2.6 \pm 0.1 vs 2.3 \pm 0.1) élevés en diastole, une augmentation du IHC (2.81 \pm 0.10 vs 2.66 \pm 0.10) et du volume des cardiomyocytes (1309 \pm 101 vs 987 \pm 138), une dysfonction diastolique (augmentation de la pression fin diastole (19.3 \pm 4 vs 13.6 \pm 2 mmHg) et diminution ratio E/A de la valve mitrale (1.21 \pm 0.07 vs 1.33 \pm 0.10) et systolique (fraction de raccourcissement :46 \pm 2 vs 53 \pm 2%), une fibrose marquée du myocarde, et une augmentation de l'expression d'AT1 (1.76 \pm 0.07 vs 1.52 \pm 0.07), de HIF-1 α (1.95 \pm 0.12 vs 1.68 \pm 0.11), TGF- β (0.87 \pm 0.07 vs 0.74 \pm 0.10) et des marqueurs de sénescence p53 (0.77 \pm 0.06 vs 0.52 \pm 0.04) et pRb (0.76 \pm 0.09 vs 0.59 \pm 0.10), ainsi qu'une diminution de AT2 (7.5 \pm 0.9 vs 6.0 \pm 0.6).

CONCLUSION: L'exposition néonatale transitoire à l'O₂ mène à une hypertrophie, une dysfonction et une fibrose cardiaque chez le jeune adulte, associées à une augmentation de l'expression d'éléments pro-fibrotiques et de marqueurs de sénescence. Ces données supportent l'importance d'explorer l'impact de la naissance très prématurée sur la fonction cardiaque de l'adulte.

L'ANGIOTENSINE II INVERSE LA REPONSE VASCULAIRE CEREBRALE PAR UN MÉCANISME DE POTENTIALISATION DE LA RÉPONSE CALCIQUE ASTROCYTAIRE

Boily M et Girouard H, Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : Le couplage neurovasculaire (CNV) constitue un mécanisme de contrôle de l'homéostasie cérébrale en soutenant l'activité neuronale par des ajustements du débit sanguin local. L'astrocyte, une cellule gliale, y joue un rôle central, pouvant transposer les influx nerveux, qui libèrent du glutamate, en réponse vasculaire. Il a récemment été démontré qu'une faible augmentation du calcium astrocytaire entraîne une vasodilatation alors qu'une forte augmentation, potentiellement pathologique, cause une vasoconstriction des petites artères cérébrales. Les médiateurs pouvant moduler la signalisation calcique sont peu connus. On sait toutefois que l'angiotensine II (ANG II), ainsi que toute la machinerie du système rénine-angiotensine, dont le récepteur AT1, sont présents dans ces cellules. L'ANG II altère aussi le CNV par des mécanismes toujours inconnus. De plus, les bloqueurs des récepteurs AT1 se sont avérés protecteurs dans des pathologies où le CNV est altéré telles les accidents cérébrovasculaires (ACV) et les démences. Notre hypothèse veut que l'ANG II, via la liaison à son récepteur AT1, peut potentialiser la réponse calcique causée par un influx nerveux et ainsi altérer la réponse vasculaire.

Méthodes : La réponse cérébrovasculaire et la réponse calcique aux agonistes des récepteurs glutamatergiques des astrocytes ont été observées simultanément en microscopie multiphotons sur tranches de cerveau de souris en présence d'ANG II. Son effet direct sur la réponse calcique a été mesuré sur des astrocytes en culture afin de vérifier la spécificité cellulaire.

Résultats : L'ANG II potentialise la réponse calcique astrocytaire transformant la vasodilatation induite par le glutamate en une vasoconstriction ($p < 0.05$). In vitro, l'ANG II inhibe réversiblement l'activité calcique spontanée ($p < 0.01$) et potentialise la réponse calcique induite par l'agoniste des récepteurs métabotropes du glutamate le t-ACPD ($p < 0.01$).

Conclusion : Les résultats de cette étude devraient aider à mieux comprendre comment l'ANG II altère le CNV. De plus, ils pourraient expliquer en partie, la vulnérabilité des patients hypertendus aux ACV ainsi qu'aux démences.

UN NOUVEL ACTEUR DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE: LA POLY-ADP RIBOSE POLYMERASE 1 (PARP-1)

Courboulin A, Krietsch J, Coulombe Y, Poirier G, Masson JY and Bonnet S. Unité de santé vasculaire, CRCHUQ-Hôtel Dieu, Université Laval, Québec.

Introduction: L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie caractérisée par des lésions vasculaires et un remodelage des artères pulmonaires distales. Ce phénotype pathologique est associé à une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation maintenant l'activation du facteur de transcription NFAT. Ces deux paramètres, conduisant en temps normal à des dommages à l'ADN, conduira dans l'HTAP au phénotype pro-prolifératif et anti-apoptotique des cellules musculaires lisses d'artères pulmonaire (CMLAP). Ceci laisse à penser qu'il existe des mécanismes de réparation à l'ADN mis en place, qui conduisent au phénotype pathologique des CMLAP-HTAP. La poly-ADP ribose polymérase 1 (PARP-1) est l'enzyme la plus importante dans la détection et la réparation des cassures simple brin à l'ADN (CSB). Il a été montré que PARP-1 régule également la survie et la mort cellulaire et est impliquée dans la régulation transcriptionnelle de nombreux gènes participant à l'inflammation. Nous émettons l'hypothèse que PARP-1 est augmentée dans les CMLAP-HTAP, ce qui conduit au phénotype hyper-prolifératif et de résistance à l'apoptose et donc au remodelage vasculaire observé dans l'HTAP.

Méthodes/ Résultats: En utilisant des poumons humains (8 contrôle et 8 HTAP), ainsi que des culture de CMLAP isolée d'artères de patients avec (n=3) ou sans HTAP (n=5), nous avons démontré que les CMLAP-HTAP présentaient une augmentation du stress oxydatif (Kamiya; $p < 0.05$) et une augmentation des CSB (8-hydroxy-desyguanosine; 53BP1; $p < 0.05$). L'augmentation de ces CSB va conduire à une activation de PARP-1 (qRT-PCR et immunofluorescence) et donc à la survie des CMLAP-HTAP. De plus, l'activation de PARP-1 active NFATc2, et conduit à une augmentation de la prolifération (PCNA) et une résistance à l'apoptose (TUNEL) des CMLAP-HTAP. *In vitro*, nous avons montré qu'un inhibiteur de PARP (ABT-888) reverse le phénotype pathologique des CMLAP-HTAP. *In vivo*, l'administration par voie orale d'ABT-888 permet de reverser le développement de l'HTAP dans un modèle expérimental de rats monocrotaline.

Conclusion : Nous avons démontré pour la première fois l'implication de PARP-1 dans le développement de l'HTAP et montré que l'inhibiteur clinique de PARP (ABT-888) pourrait être un nouvel agent thérapeutique pour cette pathologie.

LA PROTEINE DÉCOUPLANTE UCP2: RESPONSABLE DE L'EFFET WARBURG DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Courboulin A, Chapolard M, Jacob MH, Paulin R, Lambert C, Ricquier D, Provencher S, Richard D et Bonnet S. CRCHUQ-Hôtel Dieu, Université Laval, Québec.

Introduction: L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie vasculaire caractérisée par un remodelage des artères pulmonaires distales (Apd). Ce phénotype est attribué à une hyper-prolifération et une résistance à l'apoptose des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (CMLAP). Tout comme le cancer, ce phénotype est associé à une dysfonction métabolique: effet Warburg (augmentation de la glycolyse au détriment de l'oxydation du glucose), induisant une hyperpolarisation des mitochondries qui conduit au phénotype pathologique. UCP2 (*mitochondrial uncoupling protein 2*) régule l'activité mitochondriale. De plus, l'augmentation d'UCP2 observée dans le cancer pourrait être à l'origine de l'effet Warburg. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'augmentation d'UCP2 dans les CMLAP-HTAP est responsable du déséquilibre métabolique à l'origine de l'HTAP.

Méthodes/Résultats: Nous avons montré une augmentation d'UCP2 ($p < 0.05$; qRT-PCR) dans les Apd et les CMLAP de patients HTAP comparés aux patients sains. Ceci conduit à une élévation de la glycolyse (production de lactate), une diminution de l'oxydation du glucose (diminution de l'activité de la pyruvate déshydrogénase, de la production d'alpha-ketoglutarate et de la concentration en pyruvate mitochondrial). Ces dysfonctions induisent l'hyperpolarisation des mitochondries (TMRM, $p < 0.05$), diminuant l'apoptose (AnnexinV, $p < 0.05$) et augmentant la prolifération (PCNA, Ki67, $p < 0.05$) des CMLAP, qui sont reversées par l'inhibition d'UCP2 (siRNA). *In vivo*, le développement de l'HTAP (rat monocrotaline, souris hypoxie chronique) est également associé à une augmentation d'UCP2. La nébulisation de siRNA d'UCP2 permet de reverser l'HTAP (diminution des pressions pulmonaires, $p < 0.05$) en diminuant l'effet Warburg ($p < 0.05$). On observe donc une diminution de la prolifération ($p < 0.05$) et de la résistance à l'apoptose ($p < 0.05$) des CMLAP, diminuant le remodelage des Apd. Finalement, le rôle d'UCP2 dans le développement de l'HTAP et de l'effet Warburg associé fut confirmé par l'utilisation de souris KO UCP2 qui sont résistantes au développement de l'HTAP.

Conclusion: Nous avons montré pour la première fois l'importance d'UCP2 dans le développement de l'HTAP et mis en évidence que son inhibition permet de reverser la pathologie aussi bien *in vitro* que *in vivo*.

GPR149, GENE CANDIDAT POUR L'HYPERTENSION

Crespo K, Mennard A, Chauvet C, Roy J, Deng AY. Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Technopôle Angus, Montréal.

Introduction: L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur dans le développement des maladies cardiovasculaires. Notre étude se base sur l'identification de Locus à Trait Quantitatif (QTLs) impliqués dans la régulation de la pression artérielle chez le modèle murin.

Méthodes: Des souches de rats congéniques, soit des souches où une région chromosomique contenant un allèle responsable d'une pression élevée est remplacée par un allèle homologue codant pour une pression plus basse sont réalisées dans notre laboratoire. Le séquençage d'un gène candidat pour un QTL pour la pression artérielle, situé sur le chromosome 2 murin montre une mutation entre deux souches contrastantes de rats: une souche normotendue (Milan, Normotensive Strain, MNS) et une souche hypertendue (Dahl-Salt-Sensitive, DSS). Le gène *Gpr 149*, codant pour une protéine G couplée à un récepteur, présente une mutation dans sa séquence en acides aminés.

Conclusion: *Gpr149* est le seul gène candidat situé dans une région d'environ 5Mb répertoriant plus de 30 gènes présentant une mutation entre DSS et MNS. Des études *In Vitro* et *In Vivo* devraient être réalisées pour tester l'effet de cette mutation sur la fonction physiologique. Le lien entre ce gène candidat et l'hypertension devrait être étudié plus en profondeur afin de développer des techniques de diagnostic ou de thérapies contre l'hypertension.

UN NOUVEAU PEPTIDE CARDIOMYOGÉNIQUE OT-GLY-LYS-ARG STIMULE LA CARDIOMYOGÉNÈSE DE CELLULES SP

Danalache B A, Gutkowska J, Jankowski M, CRCHUM Hôtel-Dieu MTL

Introduction: Le cœur exprime localement le système de l'ocytocine (OT) / récepteur OT (OTR) fonctionnel et l'OT induit la différenciation des cellules souches embryonnaires et somatiques de rat et de souris en cardiomyocytes. Une population de cellules souches progénitrices présente dans le cœur, appelée *side population* (SP), est capable de se différencier en cardiomyocytes par l'OT. Dans ce travail, nous avons localisé les deux formes moléculaires, OT et OT- Gly-Lys-Arg (OT-GKR), dans le cœur de fœtus de souris et investigué la possibilité de différencier les cellules progénitrices endogènes cardiaques SP avec OT-GKR.

Méthodes: Les cardiomyocytes ventriculaires ont été isolés de cœurs de rats Sprague-Dawley âgés de 2-4 jours. La séparation des cellules SP a été faite par cytométrie de flux (FACS), selon leur exclusion du colorant Hoechst 33342. Un triage supplémentaire pour le marqueur CD31 (PECAM-1) a été utilisé. La capacité de l'OT à induire la cardiomyogénèse dans les cellules SP a été étudiée dans des cultures cellulaires en sphéroïdes 3D pendant 5 jours. L'OT, OT-GKR, OTR et le transporteur de l'ATP binding cassette (Abcg2, marqueur des cellules SP) et les marqueurs cardiaques ont été mis en évidence par l'immunohistologie et l'immunofluorescence.

Résultats: L'analyse du modelage virtuel a montré une interaction d'OT-GKR avec l'OTR et V1aR. Un fort immunomarquage d'OT-GKR a été observé dans le cœur et les somites. L'analyse par FACS des cellules SP-CD31⁻ montre que seulement 0.5% de la population exprime OTR. Les cellules SP-CD31⁻, mais pas les SP-CD31⁺, prolifèrent en présence de l'OT-GKR (10⁻⁸M). L'OT-GKR stimule l'agrégation des cellules SP-CD31⁻ et la formation de colonies des cellules battantes. Les premiers battements cellulaires ont été détecté après 11 jours de culture (3/24 ± 0.5) et 13/24 ± 0.8 colonies après 16 jours. L'immunofluorescence a montré dans les colonies de cellules contractiles, l'expression de marqueurs cardiaques: troponine, actinine et MLC2V, confirmant un phénotype cardiaque. Un phénotype endothélial (von Willebrant factor) a été aussi détecté quand les cellules induites ont été cultivées sur Matrigel.

Conclusion: Nos résultats suggèrent que l'OT-GKR a une puissante capacité de différenciation des SP positive Abcg2 et OTR en cardiomyocytes. Projet subventionné par une subvention de la FMCQ et IRSC.

LA γ -CARBOXYLATION DE LA *MATRIX GLA PROTEIN* COMME DÉTERMINANT DE LA CALCIFICATION VASCULAIRE ASSOCIÉE AU DIABÈTE

Doyon M, Mathieu P, Moreau P. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec

Objectif L'hypertension systolique isolée et l'augmentation de la pression pulsée sont deux conséquences de l'augmentation de la rigidité vasculaire observée chez près de la moitié des personnes âgées de plus de 60 ans. La rigidité artérielle, causée en partie par la calcification médiale des artères de conductance, est accélérée de 15 ans chez les diabétiques. La *Matrix Gla Protein* (MGP) est une protéine anti-calcifiante, dont l'activité est régie par la γ -carboxylase (GGCX) selon un processus dépendant de la vitamine K. La *Vitamin K epoxide reductase* (VKOR) assure l'apport de vitamine K à la GGCX. L'objectif est de déterminer si ces deux enzymes sont modulées par la présence de diabète et si cette modulation a un rôle dans l'accélération de la calcification en altérant la carboxylation de la MGP.

Méthodes Le diabète de type 1 a été induit chez des rats Wistar âgés de 6 semaines par une injection de 60 mg/kg de streptozotocine (STZ). Les rats diabétiques ont été sacrifiés 9 semaines après l'injection de STZ. Les paramètres hémodynamiques ont été mesurés par canulation de la carotide et de la fémorale. La déposition de calcium au niveau vasculaire et les concentrations plasmatiques d'ostéocalcine non-carboxylée (ucOC) et carboxylée (cOC) ont été mesurées par spectrophotométrie. L'expression protéique de la GGCX et de la VKOR a été mesurée par *Western blot*. L'expression aortique de la MGP non-carboxylée (ucMGP) a été évaluée par immunohistochimie.

Résultats La vitesse de l'onde de pouls et la déposition de calcium au niveau de l'aorte et des fémorales étaient augmentées significativement chez les rats diabétiques par rapport au groupe témoin. L'expression aortique de la GGCX a été diminuée chez les rats diabétiques (-58%), alors que l'expression de la VKOR n'a pas été modifiée. La présence de ucMGP a été observée au niveau des lamelles élastiques des rats diabétiques. Une augmentation significative (+20%) du ratio des concentrations plasmatiques de ucOC/cOC a été observée chez les rats diabétiques, marqueur de l'utilisation altérée de la vitamine K chez ces derniers.

Conclusion La présence de diabète semble amener une modification du système γ -carboxylase étant donné la diminution importante de l'expression de la GGCX et la présence de ucMGP sur les lamelles élastiques de l'aorte chez les rats diabétiques. Cette diminution pourrait être le résultat d'une altération dans l'utilisation de la vitamine K pour la carboxylation de protéines clés.

ÉTUDE DES EFFETS D'UNE PERFUSION CHRONIQUE D'ANGIOTENSINE II SUR LES FONCTIONS COGNITIVES

Duchemin S, Beauvillier M, Wu R, Belanger E, Rochford J, Ferland G, Girouard H.
Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: L'hypertension constitue un facteur de risque majeur pour les maladies cérébrovasculaires et les démences vasculaires. Ces dernières étant, notamment caractérisées par une diminution du débit sanguin cérébral accompagné d'une altération des capacités cognitives. L'objectif de cette étude est d'évaluer si l'administration chronique d'angiotensine II (ang II), une hormone responsable du développement et du maintien de l'hypertension, peut induire une dysfonction cognitive.

Méthode: Dans ce but, nous avons chroniquement administré de l'ang II à une dose subpressive de 200 ng/kg/min (A200) et une dose hypertensive de 1000 ng/kg/min (A1000) par des mini-pompes osmotiques à des souris C57BL6. Les tests cognitifs de la piscine de Morris et de Barnes ont été effectués après 14 jours et 21 jours d'infusion.

Résultats: Dans le test de la piscine de Morris, le temps pris pour atteindre la cible en fonction des jours d'entraînement est significativement plus élevé chez les souris perfusées 21 jours ($p < 0,05$; $n = 8-12$). La latence des 3 premiers essais de la phase d'apprentissage mesure la mémoire à court terme et diminue significativement chez les contrôles et les souris A200 et A1000 perfusés 14 jours ($**p < 0,01$; $n = 8-12$). Le temps passé dans la zone cible après le retrait de la plateforme est significativement plus faible chez les tout les groupes angiotensine II ($***p < 0,001$; $n = 8-12$), ceci indique un déficit de mémoire à long terme. Le test de Barnes s'est avéré moins sensible à démontrer une différence significative entre les groupes. Les résultats vont cependant dans le même sens que ceux de la piscine de Morris.

Conclusion: Ces résultats suggèrent que l'administration chronique d'ang II induit un déficit d'apprentissage, de la mémoire de travail et de la mémoire à long terme après 21 jours indépendamment de l'augmentation de la pression artérielle. Ce modèle nous permettra de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les dysfonctions cognitives vasculaires.

L'ANP INDUIT LA DIFFÉRENCIATION DES SIDE POPULATION DE CELLULES P19 EN CARDIOMYOCYTES FONCTIONNELS

Fadainia C, Danalache B, Gutkowska J, Jankowski M.

CRCHUM Hôtel-Dieu, Laboratoire de biochimie cardiovasculaire, Montréal.

Introduction: Notre laboratoire a montré que l'ocytocine (OT) peut induire la différenciation des cellules souches (CS) en cardiomyocytes (CM) et aussi que ce processus survenait suite à la libération de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dépendante du monoxyde d'azote. Il est connu que le peptide natriurétique auriculaire (ANP) peut aussi induire la libération du GMPc. Les mécanismes cellulaires impliqués lors de la différenciation cardiaque sont encore mal connus. Des études ont montré que les CM pouvaient être régénérés à partir d'une population isolée de CS transplantées. Cette population de cellules, appelée « Side Population » (SP), se caractérise par l'efflux du colorant Hoescht. Nous émettons donc l'hypothèse suivante : puisque l'ANP peut induire la libération de GMPc, alors il pourrait aussi induire la cardiomyogenèse des SP de CS P19.

Méthodes: Les SP ont été isolées des CS P19 par FACS puis leur phénotype a été caractérisé par immunofluorescence (IF) pour le marqueur OCT4. Puis, les SP ont été différenciées à l'aide de la technique du « Hanging-Drop » sous la stimulation de l'ANP ou de l'OT (10^{-7} M), ainsi que OT+ANP. Les cellules mortes et les débris cellulaires ont été enlevés en utilisant la technique de purification par microbilles magnétiques. Enfin, le dosage du GMPc, l'expression des ARNm et la détermination du phénotype cellulaire ont été effectués.

Résultats: L'ANP a induit l'apparition de colonies de cellules battantes (J7 à J14). Les sphéroïdes obtenus par « Hanging-Drop » ont augmenté l'expression des ARNm suivants : OTR, ANP et GATA4 comparé aux cellules en monocouche. Par IF, nous avons quantifié et caractérisé (de J6 à J14 de différenciation) le phénotype cardiaque de nos cellules en utilisant les marqueurs suivants : Troponin Cardiaque, ANP, Connexine 40 et 43, Myosin Light Chain-2V, OTR. Par IF, nous avons observé que les cellules différenciées présentent un plus grand nombre de mitochondries que les cellules non différenciées. Les SP différenciées par l'ANP ont montré une augmentation significative du GMPc comparé aux cellules non différenciées.

Conclusion: Nos résultats démontrent que l'ANP induit la différenciation des SP en CM fonctionnels. Cela suggère que l'effet thérapeutique de l'ANP observé dans la défaillance cardiaque inclut la stimulation de la différenciation des CS en CM. L'ANP pourrait ainsi être une alternative très intéressante dans la thérapie cellulaire visant à régénérer le cœur.

LE DEGRÉ D'INSUFFISANCE RÉNALE ET LE TAUX DE PHOSPHORÉMIE SONT ASSOCIÉS À LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

Gauthier-Bastien A, Larivière R, Lebel M, Agharazii M

Centre de recherche du CHUQ, L'Hôtel-Dieu de Québec, Département de médecine, Université Laval, Québec, Québec

INTRODUCTION : Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC). La rigidité et la calcification vasculaire en IRC peuvent expliquer cette surmortalité. Dans le but d'élucider le rôle du métabolisme phosphocalcique en IRC, nous avons étudié les conséquences d'une diète riche en calcium et phosphate (Ca/P) sur la rigidité et la calcification artérielle en IRC chez les rats.

MÉTHODES L'IRC est induite chez le rat par néphrectomie subtotale (Nx) suivie de l'administration d'une diète riche en Ca/P et d'une dose physiologique de vitamine D active (Nx+CPD). Des animaux contrôles normaux (CT) ont été utilisés aux fins de comparaisons (CT, CT+CPD). Après 3 à 7 semaines, la vélocité de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOP c-f) est mesurée par la détermination du temps de transit entre les pieds de l'onde de pression carotidienne et fémorale. Les valeurs sont les moyennes \pm erreur type, et la corrélation de Spearman et une analyse de régression linéaire ont été utilisées pour l'analyse des données.

RÉSULTATS La pression pulsée est de 87 ± 10 , 37 ± 2 , 32 ± 2 , 34 ± 2 mmHg ($p<0.05$) et la VOP c-f est 1033 ± 89 , 479 ± 23 , 413 ± 21 , 477 ± 36 cm/s ($p<0.05$) respectivement dans les groupes Nx+CPD, Nx, CT+CPD, CT. Cependant, la pression artérielle moyenne est semblable dans les différents groupes. La VOP c-f est associée positivement avec la calcémie ($r=0.321$, $p<0.05$), la phosphorémie ($r=0.385$, $p<0.05$) et négativement avec la clairance de la créatinine ($r=-0.689$, $p<0.01$). L'analyse multivariée indique que la clairance de la créatinine ($B=-61$, $p=0.015$) et la phosphorémie ($B=205$, $p=0.041$) sont les prédicteurs indépendants de l'augmentation de la VOP c-f.

CONCLUSION Les résultats obtenus jusqu'à présent indiquent que le développement de la rigidité artérielle est associé au degré d'insuffisance rénale et à la phosphorémie chez le rat en IRC.

MODULATION PAR L'ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE DE GENES PLACENTAIRES DANS UN MODELE DE PREECLAMPSIE SUPERPOSEE A DE L'HYPERTENSION CHRONIQUE.

Genest D S^{1,2}, Falcao S^{1,3}, Michel C¹, Lacasse A A⁵, Vaillancourt C⁵, Gutkowska J^{1,3}, Lavoie J L^{1,4}.

CRCHUM¹, Département de physiologie², de Sciences Biomédicales³ et de kinésiologie⁴, Université de Montréal, Montréal, Québec et ⁵INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Québec, Canada.

Introduction : L'incidence de la prééclampsie augmente à 15-25% chez les femmes hypertendues. Puisque l'étiologie de la maladie demeure inconnue, aucun traitement, mis à part l'accouchement précoce, est disponible. Plusieurs études rétrospectives chez la femme ont démontré que l'entraînement physique (EP) diminuait le risque de développer la maladie, mais aucune étude de grande envergure n'a été effectuée à ce jour.

Toutefois, il a récemment été révélé, dans un autre modèle animal, que l'EP peut prévenir de nombreux symptômes de la prééclampsie, dont l'hypertension. De plus, chez la femme, il a été observé que les niveaux circulants de l'aminopeptidase régulée par l'insuline (IRAP) était diminuée dans la prééclampsie, comparée à la grossesse normale.

Méthodes : Des souris surexprimant la rénine et l'angiotensine humaine (R+A+) ont été utilisées comme modèle de prééclampsie superposée à de l'hypertension chronique.

Pour étudier les effets de l'EP, les femelles ont été mises dans des cages d'exercice avec un accès libre à une roue 4 semaines avant et pendant leur grossesse. Les souris ont été sacrifiées au jour 18 de leur gestation et une collecte de tissus a été effectuée. L'expression génique a été évaluée par PCR en temps réel. Les altérations placentaires ont été mesurées par histologie et immunohistochimie, en se servant de la cytokératine et l'histone H3 comme marqueurs des trophoblastes et cellules trophoblastiques géantes respectivement. La pression artérielle a été mesurée par radiotélémétrie.

Résultats : La croissance placentaire semble être normalisée avec l'EP grâce à une meilleure angiogenèse et développement. Ceci est caractérisé par une augmentation du PIGF et du VEGF, une diminution du niveau de sFlt-1 (Fms-like tyrosine kinase-1 soluble), ainsi qu'une normalisation du marquage contre la cytokératine et l'histone H3. IRAP était aussi augmenté dans les placentas entraînés. De plus, l'EP prévenait la hausse de pression artérielle observé en fin de grossesse dans le modèle R+A+.

Conclusion : L'entraînement physique promeut la croissance placentaire et pourrait prévenir le développement de la prééclampsie dans notre modèle puisqu'il n'y a plus d'augmentation de la pression artérielle.

EFFET ANTI-APOPTOTIQUE DE L'OCYTOCINE DANS UN MODÈLE *IN VITRO* D'INFARCTUS DE MYOCARDE

Gonzalez-Reyes A, Gutkowska J, Jankowski M

Laboratoire de biochimie cardiovasculaire CRCHUM Hôtel - Dieu, Montréal, QC

Introduction : L'apoptose des cardiomyocytes est un problème majeur lors d'un accident d'ischémie-reperfusion (IR). Il a été démontré que l'ocytocine (OT) réduit la taille de l'infarctus suite à l'IR dans divers modèles animaux. Les mécanismes de cette cardioprotection ne sont pas encore connus. L'OT peut entraîner une réponse cellulaire via son récepteur (OTR) ainsi que par le récepteur V1aR de la vasopressine (VP). Notre hypothèse propose que l'OT diminuerait l'apoptose des cardiomyocytes lors de l'IR en agissant via l'OTR.

Méthodes : Les cellules cardiaques H9c2 ont été utilisées comme modèle de cardiomyocytes. L'IR a été induite par le remplacement du milieu de culture avec un tampon ischémique et en cultivant les cellules dans une chambre anoxique pendant 2 h suivies par 1 h de reperfusion. L'OT a été administrée soit avant l'ischémie, soit pendant l'ischémie, soit au début de la reperfusion, soit tout au long de l'expérience. Un antagoniste de l'OTR ainsi que des ARN interférents (siRNA) ciblant l'OTR ont été utilisés pour bloquer et induire un *knock-down* (KD) de son expression, respectivement. La wortmannine a été utilisée pour inhiber la voie des phosphoinositide-3 kinases (PI3K). La viabilité des cellules a été évaluée par production de formazan (test MTS), et l'apoptose par TUNEL.

Résultats : L'IR a réduit (10 - 20% $p < 0.001$) la viabilité cellulaire, et l'addition de l'OT au moment de la reperfusion a renversé cet effet ($p < 0.001$). La protection de viabilité induite par l'OT a été réduite par (i) l'antagoniste de l'OTR ($p < 0.001$); (ii) la wortmannine et (iii) une augmentation du pH de reperfusion de 7.5 à 8. Comparé au contrôle (4.7 \pm 5.3%), l'IR a augmenté l'apoptose (12.8 \pm 8% $p < 0.01$), et cette augmentation a été empêchée par l'addition de l'OT (4.6 \pm 3%, $p < 0.01$) au moment de la reperfusion. Comparé aux cellules transfectées avec du siRNA contrôle, l'addition de l'OT aux cellules KD d'OTR a augmenté l'apoptose (20.4 \pm 18% $p < 0.01$); ceci suggère que l'OT agit via l'activation du V1aR en absence d'OTR. Des résultats préliminaires montrent que la VP administrée au début de la reperfusion n'a pas des effets protecteurs ni délétères sur la viabilité cellulaire.

Conclusion : Le système d'OT/OTR protège les cellules cardiaques H9c2 contre l'apoptose induite par l'ischémie - reperfusion. *Projet subventionné par les IRSC et les FMCC*

LE NIVEAU RÉDUIT DE L'AMPc DANS LA SUREXPRESSION DE LA PROTÉINE G α i ET LA PROLIFÉRATION ACCRUE DES CELLULES DU MUSCLE LISE VASCULAIRES DES RATS SHR

Gusan S, Anand-Srivastava M. Département de physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : Nous avons déjà démontré que les cellules du muscle lise vasculaires (CMLV) des rats SHR (de l'anglais *spontaneously hypertensive rats*) expriment un niveau élevé de protéine G (α)_i ainsi qu'un niveau diminué d'AMPc. Cette étude a été entreprise pour analyser l'implication du niveau réduit de l'AMPc dans l'augmentation de l'expression de la protéine G(α)_i et dans la prolifération cellulaire accrue des CMLV des SHR.

Méthodes : Pour la présente étude nous avons utilisé des CMLV des rats SHR et des rats WKY (témoins) de 12 semaines. Les cellules ont été traitées avec du dbcAMP de 0.1, 0.3, 0.5 et 1mM pendant 16h à 37°C. Pour évaluer l'expression des protéines G (α)_i, ERK1/2 et des récepteur de croissance épidermique nous avons utilisé la méthode d'immunobuvardage de type Western et la synthèse des protéines et de l'ADN ont été mesurés à l'aide d'incorporation de la thymidine.

Résultats : Le traitement avec le dbcAMP a diminué le niveau de la protéine G(α)_i dans les CMLV des SHR jusqu'au niveau des cellules de témoins et cette diminution a été d'une manière dose dépendante. L'effet maximal a été accompli avec la dose de 0,5mM/l. De plus le dbcAMP ainsi que la Forskoline ont diminué la prolifération accrue des CMLV-SHR jusqu'au niveau des cellules contrôles. Également le dbcAMP a diminué la phosphorylation augmentée du ERK1/2 et du récepteur de croissance épidermique dans les CMLV des SHR jusqu'au niveau des cellules témoins.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'AMPc intracellulaire diminué peut-être impliqué dans l'augmentation de l'expression de la protéine G (α)_i et dans la prolifération accrue des CMLV des SHR et que cet effet peut être accompli par la voie de signalisation de la MAPK.

VIEILLISSEMENT PRÉMATURÉ DES CELLULES VASCULAIRES DE RAT APRÈS UNE HYPEROXIE NÉONATALE

Huyard F, Bertagnolli M, Cloutier A, Cloutier F, Anstey Z, Nuyt AM, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada.

Introduction: Les prématurés sont exposés à la naissance à des concentrations élevées en oxygène (O₂). Nous avons montré qu'une hyperoxie néonatale conduit chez le rat adulte à de l'hypertension artérielle, une dysfonction endothéliale et une rigidité artérielle, qui sont des caractéristiques de vieillissement vasculaire. Notre objectif est ici d'élucider les mécanismes intervenant dans ces changements vasculaires en étudiant *in vivo* et *in vitro* des indices de sénescence, comme la diminution de capacité proliférative, la présence de bris à l'ADN et de protéines de sénescence.

Méthodes: Des rats Sprague-Dawley ont été exposés à 80% O₂ (H) vs air ambiant (AA) du 3^e au 10^e jour de vie (P10). Des aortes ont été prélevées (n=7) pour étudier la prolifération cellulaire (incorporation de bromodeoxyuridine (BrdU) détectée par immunofluorescence (IF)) à P10, les bris à l'ADN (suppresseur de tumeur p53 se liant à la protéine 1 (53BP1) par IF), et la sénescence (p53 et p16 par IF) à P10 et à 16 semaines (16W).

Résultats: À P10, les rats H vs. AA présentent au niveau aortique une diminution de la prolifération cellulaire et une augmentation des foci nucléaires de 53BP1 (11.8±0.7 vs. 21.5±0.9 intensité de fluorescence ((IF) unité arbitraire), p<0.0001), de p53 (14.1±1.5 vs. 26.7±3.8 IF,, p<0.01) et p16 (15.1±1.6 vs. 29.9±6.2 IF, p<0.05). A 16W, les rats H vs. AA montrent également une augmentation de 53BP1 (14.2±0.9 vs. 23.9±3.8 IF, p<0.05), de p53 (13.8±0.5 vs. 21.6±1.6 IF, p<0.01) et de p16 (7.7±0.8 vs. 16.6.9±1.6 IF, p<0.01).

Conclusion: L'exposition néonatale à l'O₂ diminue la capacité proliférative des cellules vasculaires accompagnée dès P10 d'une augmentation de bris à l'ADN et d'une augmentation de l'expression de protéines de sénescence, qui persistent chez l'adulte. Ces changements précèdent l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et pourraient donc y contribuer, et sont importants pour la proportion croissante de jeunes adultes qui sont nés prématurément.

EFFET DES PRODUITS DE GLYCATION AVANCÉE SUR LA FONCTION ENDOTHÉLIALE DANS DES SEGMENTS D'AOORTE DE RAT *IN VITRO*

Legault M, Bourgoïn F, Agharazii M, Larivière R, Division de néphrologie et hypertension artérielle, Centre de recherche du CHUQ, L'Hôtel-Dieu de Québec et Département de médecine, Université Laval, Québec

Introduction : Des études récentes indiquent que les produits de glycation avancées (AGE) pourraient affecter la fonction endothéliale et jouer un rôle dans la pathogenèse des troubles vasculaires dans différentes maladies comme l'hypertension artérielle, le diabète et l'insuffisance cardiaque et rénale. Les AGE, obtenus de la réaction non enzymatique entre le glucose et les groupements aminés libres, peuvent se lier à des récepteurs spécifiques (RAGE) et modifier la fonction endothéliale et, par conséquent, le tonus vasculaire.

Objectifs : 1) Étudier l'effet du S100b, un agoniste des RAGE, sur la réponse vasodilatatrice dépendante de l'endothélium au carbachol et la réponse vasoconstrictrice à l'endothéline-1 (ET-1) et la phényléphrine; 2) Étudier l'effet du S100b sur la relâche endothéliale du monoxyde d'azote (NO) et la production de radicaux libres de l'oxygène.

Méthodes : Des segments d'aorte thoracique de rats normaux sont montés dans des bains à organe. Des courbes concentration-réponse d'agonistes vasodilatateurs et vasoconstricteurs sont alors obtenus en absence de S100b et suite à une incubation de 30 minutes avec du S100b. De plus, des segments d'aorte sont incubés dans un milieu de culture en absence et en présence de S100b. Après incubation, la production de NO et de radicaux libres de l'oxygène est évaluée par immunofluorescence.

Résultats : Le S100b diminue la réponse vasodilatatrice au carbachol et au SNP, de même que la réponse vasoconstrictrice à l'ET-1, tandis qu'il augmente la réponse vasoconstrictrice à la phényléphrine. De plus, le S100b diminue la production de NO, mais augmente la production de radicaux libres de l'oxygène.

Conclusion : Les résultats obtenus à ce jour indiquent que l'activation des RAGE par un agoniste des AGE affecte la réponse aux agents relaxants et constricteurs de façon dépendante et indépendante de l'endothélium. Les effets des AGE sur la réponse aux agents vasoactifs seraient associés, en partie, à la surproduction de radicaux libres de l'oxygène.

LE RÉCEPTEUR DES PRODUITS DE GLYCATION AVANCÉE COMME NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Meloche J, Barrier M, Courboulin A, Bisselier M, Agharazii M, Bonnet S.

Unité de santé vasculaire. CHUQ – Hôtel-Dieu, Université Laval, Québec, Québec

Introduction : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une vasculopathie obstructive caractérisée par une augmentation de la prolifération et de la survie des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (CMLAP). Nous avons récemment publié que le récepteur des produits de glycation avancée (RAGE) est responsable de ce phénotype dans le remodelage vasculaire systémique et des études protéomiques ont récemment démontrées une surexpression de RAGE dans les poumons de patients atteints d'HTAP. De plus, des facteurs tels que STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*), BMPR2 (*Bone morphogenetic protein receptor type II*) et PPAR γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) sont connus comme étant impliqués dans le remodelage des artères pulmonaires (AP) distales dans l'HTAP. Puisque RAGE est un activateur potentiel de ces acteurs pathologiques, nous émettons l'hypothèse que son inhibition pourrait réverser le développement de l'HTAP en normalisant les niveaux de ces acteurs pathologiques.

Méthodes/Résultats : *In vitro*, dans des CMLAP-HTAP, RAGE est surexprimé par rapport aux contrôles (qRT-PCR) et son inhibition (siRNA) diminue la prolifération aberrante et augmente l'apoptose (Ki67, TUNEL) par l'inactivation de BMPR2 et PPAR γ (Western blot). *In vivo*, l'inhibition de RAGE (nébulisation i.t. de siRNA) dans des rats MCT-HTAP (injectés à la monocrotaline) confère un effet thérapeutique caractérisé par une diminution de pression dans les AP (échographie et cathétérisation cardiaque droite). De plus, par analyse tomographique (CT-scan), nous avons montré que l'inhibition de RAGE restaure la perfusion pulmonaire par rapport aux rats MCT-HTAP nébulisés avec un siRNA contrôle. L'inhibition de RAGE est également associée à une diminution du remodelage vasculaire (H&E) secondaire à une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose (Ki67, TUNEL) dans les AP; découlant d'une inactivation de STAT3 (Western blot, immunofluorescence) et d'une augmentation de l'expression de BMPR2 et PPAR γ (Western blot, immunofluorescence).

Conclusion : Nous avons démontré l'implication de RAGE dans l'éthiologie de l'HTAP et que son inhibition présente un potentiel thérapeutique considérable dans le traitement de cette pathologie.

L'OCYTOCINE RENFORCE L'EFFET ANTI-APOPTOTIQUE DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES SUR LES CARDIOMYOCYTES EN HYPOXIE-RÉOXYGÉNATION

Menaouar A, Jankowski M, Noiseux* N et Gutkowska J.

Laboratoires de biochimie cardiovasculaire & de thérapie génique*, CRCHUM, Montréal.

Introduction. L'ocytocine (OT) et son récepteur sont présents chez les cardiomyocytes (CMs), induisent la cardiomyogénèse des cellules souches et ont des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques chez des rats avec infarctus. Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) améliorent la fonction cardiaque de ces rats via la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et de facteurs de croissance. Les cellules MSC changent de phénotype en réponse au traitement avec l'OT. Notre objectif était de savoir si l'OT modifie la fonction métabolique des MSC via la stimulation de la captation du glucose et s'il interfère avec les voies de signalisation impliquées dans la survie cellulaire. Nous avons aussi analysé en coculture l'effet protecteur des MSC, pré-conditionnées avec l'OT, sur la survie des CMs placés en hypoxie-réoxygénation (H-RO).

Méthodes. Les CMs sont isolés de cœurs de rats nouveaux-nés âgés de 1-3 jours et mis en culture pendant 3-5 jours. Les MSC sont isolées de la moelle osseuse de rats et mises en expansion pendant 5-8 passages. L'effet de l'OT est évalué sur le métabolisme des MSC par la captation du glucose ($[^3\text{H}]$ -2-deoxy-D-glucose) et sur les voies de signalisation par Western blot. Les MSC pré-conditionnées par l'hypoxie (2-24h) sont stimulées avec OT ou OT-GKR (forme allongée d'OT) avant de les mettre en coculture avec les CMs en hypoxie (1-2h) suivie de réoxygénation (2-24h). L'effet anti-apoptotique des MSC est évalué chez les CMs par TUNEL.

Résultats. L'OT augmente la captation de glucose de façon dose-dépendante chez les MSC (1.6 ± 0.3 vs. 4.1 ± 0.7 pmol/min/mg protéines avec OT 10^{-8} M, $p < 0.01$) et active les voies de signalisation de Erk (~60%), Akt (~25%) et VEGF (~30%). Deux heures d'H-RO induisent l'apoptose des CMs (6.0 ± 1.0 vs. $22.9 \pm 0.1\%$, $p < 0.01$) qui est moindre en présence des MSC en coculture ($11.3 \pm 0.5\%$, $p < 0.01$). Le pré-conditionnement des MSC avec OT ou OT-GKR (10^{-8} M) pendant 15-30 min protège encore plus ($p < 0.01$) les CMs de l'apoptose ($4.8 \pm 0.5\%$ et $4.6 \pm 0.6\%$, respectivement) et ceci même après 24h d'H-RO ($8.7 \pm 2.5\%$ et $10.7 \pm 3.0\%$).

Conclusion. Le pré-conditionnement des cellules souches MSC avec OT ou OT-GKR renforce leur capacité à protéger les cardiomyocytes de l'apoptose qui pourrait survenir dans un environnement hypoxique caractéristique de l'infarctus. *Projet subventionné par IRSC et FMCC.*

L'HYPOXIE ET LA CALCIFICATION VASCULAIRE

Mokas S, Larivière R, Agharazii M, Richard DE. Unité de recherche en Néphrologie - Hypertension, CRCHUQ, L'Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval

Introduction : L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut entraîner une augmentation de la rigidité artérielle associée à la présence de calcifications vasculaires. Le développement des calcifications vasculaires est un processus actif et hautement régulé. L'hyperphosphatémie observée en IRC stimule les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) à entreprendre des changements vers un phénotype ostéoblastique, les prédisposant à la calcification. On observe la perte de marqueurs spécifiques aux CMLV (*alpha-SMA*, *SM-22alpha*) et l'apparition de marqueurs ostéogéniques (*Runx2*, *BMP-2*, *Osteocalcin*, *MGP*). Les mécanismes par lesquels ces calcifications vasculaires surviennent sont méconnus. Puisque l'IRC entraîne des problèmes d'apport en oxygène (anémie, hypoxémie), nous croyons que les voies de signalisation hypoxiques, dont l'induction des facteurs de transcription HIF (*Hypoxia-Inducible Factors*), participent à la calcification vasculaire en IRC. L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'impact d'intermédiaires de signalisation hypoxiques sur la calcification vasculaire.

Méthode : La calcification a été induite par hyperphosphatémie, avec ou sans hypoxie (1% O₂), chez des CMLV isolées d'aortes de rats. Leur calcification subséquente a été déterminée par coloration *Von Kossa* et par absorption atomique. La modulation des marqueurs ostéogéniques a été examinée par qRT-PCR (niveau d'ARNm) et par immunobuvardage (niveau protéique).

Résultats : L'hyperphosphatémie induit rapidement la calcification des CMLV. L'hypoxie, en synergie avec l'hyperphosphatémie, augmente fortement la calcification ainsi que l'expression des marqueurs hypoxiques et ostéogéniques précoces (*HIF-1*, *Runx2*, *BMP-2*, *Osteocalcin* et *MGP*), suggérant une transdifférentiation ostéoblastique accrue des CMLV.

Conclusion : L'hypoxie et l'hyperphosphatémie, deux conditions caractéristiques de l'IRC, agissent de concert pour induire la transdifférentiation des CMLV et leur calcification. Cette étude est la première démonstration du rôle précis de l'hypoxie dans la calcification vasculaire. Les résultats recueillis contribueront à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques destinées à bloquer de manière précoce la calcification vasculaire chez les sujets en IRC.

RÔLE DU CHROMOSOME 2 DANS L'HYPERTENSION ET LE REMODELAGE VASCULAIRE INDUITS PAR UNE DIÈTE RICHE EN SEL CHEZ LES RATS DAHL SENSIBLES AU SEL

Leibowitz A, Rehman A, Li MW, Paradis P, Schiffrin EL

Institut Lady Davis de recherches médicales, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec.

Introduction: L'inflammation et le système immunitaire inné et adaptatif jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'hypertension. Le chromosome (Chr) 2 du rat contient des locus reliés à l'hypertension et l'inflammation. Nous avons démontré l'implication du système immunitaire adaptatif dans la pathogenèse de l'hypertension et de l'inflammation à l'aide d'une souche de rat consomique (SS-2^{BN}) ayant le génome du rat hypertendu Dahl sensible au sel (SS) et le Chr2 du rat normotendu Brown Norway (BN). Nous avons émis l'hypothèse que l'introgression du Chr2 du rat BN dans le rat SS a un effet protecteur contre le développement de l'hypertension, du stress oxydatif et du remodelage vasculaire induit par le sel.

Méthodes: Des rats males BN, SS et SS-2^{BN} de 5 semaines ont été nourris avec une diète normale (0.23 % NaCl) ou riche en sel (DRS, 4 % NaCl) pendant 8 semaines (n=8). La tension artérielle (TA) a été mesurée par radiotélémétrie. Le stress oxydatif a été déterminé dans les artères mésentériques (AM) par coloration avec le dihydroéthidium. Le remodelage vasculaire des AM a été déterminé à l'aide de myographie pressurisée. L'expression de la fibronectine a été mesurée dans les AM par immunofluorescence.

Résultats: DRS a augmenté de 50 mmHg la TA systolique ($P<0.001$) seulement dans les SS. DRS a accru le stress oxydatif de 2.9 fois dans les SS ($P<0.001$), mais pas dans les autres rats. DRS a induit un remodelage hypertrophique des AM des SS, mais pas des autres rats, le ratio média sur lumière et la surface transverse de la média à une pression intralumière de 45 mmHg étaient accrues de 1.6 fois ($P<0.001$). Les AM des SS-2^{BN} présentaient une rigidité vasculaire plus élevée que les autres rats démontrée par un déplacement vers la gauche de la courbe «stress-strain». DRS a induit un assouplissement des AM de tous les rats. L'expression de la fibronectine était 1.8 fois plus élevée dans les AM des SS-2^{BN} que les SS ($P<0.05$). DRS a normalisé l'expression de la fibronectine dans les SS-2^{BN} ($P<0.05$) et augmenté de 2.9 fois dans les SS ($P<0.05$).

Conclusion: L'introgression du Chr 2 du rat BN dans le rat SS a aboli les effets de la charge en sel sur la TA, le stress oxydatif, l'expression de la fibronectine et le remodelage vasculaire. L'identification des gènes protecteurs pourrait permettre la découverte de nouvelles approches thérapeutiques des maladies vasculaires.

LA PRO-HORMONE OCYTOCINE-GLY-LYS-ARG INDUIT DES EFFETS PRIMAIRES ANTI-DIURÉTIQUES VIA LES RÉCEPTEURS DE LA VASOPRESSINE

Plante E, Danalache BA, Aliou Y, Jankowski M et Gutkowska J. CRCHUM - Hôtel-Dieu de Montréal, Université de Montréal, Montréal, QC.

Introduction : L'ocytocine(OT)-Gly-Lys-Arg (GKR) est une pro-hormone intermédiaire dans la maturation post-transcriptionnelle de l'OT. L'OT-GKR est une forme stable pouvant potentiellement induire des effets physiologiques. Une modélisation moléculaire a montré que l'OT-GKR se lie aux récepteurs de l'OT, et, avec un plus grand nombre de sites actifs, aux récepteurs de la vasopressine (VP). L'objectif était de démontrer que l'OT-GKR a une action primaire via les récepteurs de la VP, induisant des effets rénaux différents de ceux induits par l'OT.

Méthodes : Des rats ont reçu 4 différentes doses équimolaires de OT et de OT-GKR, comprises entre 1 et 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 1.34 et 13.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivement. Une co-administration d'un antagoniste des récepteurs de l'OT (OTA; 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a aussi été effectuée. Suite aux traitements, les rats sont demeurés en cage métabolique pour une durée de 5 heures. Les volumes d'urine ont été mesurés à chaque heure et les concentrations en sodium, potassium et calcium ont été déterminées. Les potentiels de liaison aux récepteurs de la VP de OT et de OT-GKR en compétition avec la VP ont été déterminés sur des coupes de tissus rénaux par autoradiographie.

Résultats: Des doses équimolaires de OT et de OT-GKR ont induit des effets rénaux différents, soit diurétiques et anti-diurétiques respectivement. La cinétique d'action a été différentes pour les deux peptides avec un effet maximal sur la diurèse, dépendant de la dose, survenant à 2h pour l'OT (+277%; $p < 0.0001$) vs 4h pour l'OT-GKR (-48%; $p < 0.001$). Un OTA a diminué de 40% ($p < 0.01$) la hausse de diurèse induite par l'OT, sans avoir aucun effet sur le volume d'urine excrété en présence de OT-GKR. De plus, l'administration seule d'un OTA s'est avérée anti-diurétique (-34%; $p < 0.01$), suggérant un effet physiologique des récepteurs de l'OT dans l'excrétion urinaire. L'OT a significativement augmenté la natriurie et diminué la kaliurie, alors que OT-GKR n'a aucun effet sur l'excrétion de ces électrolytes. Finalement, l'affinité de liaison de OT-GRK aux récepteurs de la VP est quasi-équivalente à la VP elle-même, alors que OT a une affinité significativement moindre.

Conclusion: Nos résultats mettent en évidence que la pro-hormone OT-GKR a un effet anti-diurétique, soit un effet physiologique inverse de sa forme terminale OT, suggérant une activité primaire associée à sa liaison aux récepteurs de la VP.

LA CALCIFICATION DES CAROTIDES INDUIT UNE INFLAMMATION CÉRÉBRALE CHEZ LA SOURIS

Sadekova N. et Girouard H., Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

L'hypertension artérielle est une condition qui touche des millions de Canadiens et qui est considérée comme un facteur accélérant le vieillissement cérébral et menant au développement des dysfonctions cognitives et des démences. Actuellement aucun agent pharmacologique antihypertenseur n'a été démontré entièrement efficace pour traiter ou prévenir des troubles cognitifs, d'où la nécessité de mieux comprendre les mécanismes qui accélèrent le vieillissement cérébral chez les patients hypertendus, ainsi que d'identifier des biomarqueurs afin de développer des traitements efficaces. Un des biomarqueurs possible est la rigidité artérielle qui a été identifiée comme un des principaux facteurs de risque dans le développement des maladies cardiovasculaires.

Hypothèse: L'augmentation de la rigidité artérielle résulte en une inflammation cérébrale qui altère l'homéostasie cérébrovasculaire.

Méthode: Les carotides des souris *C57BL/6* ont été badigeonnées avec différentes concentrations de CaCl_2 ou du NaCl (contrôle) afin d'induire une calcification artérielle menant à la rigidité artérielle. Les cerveaux et les carotides traités ont été fixés et prélevés à 1, 2 ou 3 semaines post-opératoires. Les dépôts de calcium (coloration au Von Kossa), de collagène (Trichrome de Masson) et l'infiltration de macrophages (immunofluorescence avec l'anticorps *MOMA-2*) ont été évalués au niveau des sections des carotides. L'inflammation cérébrale a été mesurée au niveau de l'hippocampe en détectant par immunofluorescence l'augmentation des marqueurs microgliaux (*Iba-1*, *Cd-68*) et astrocytaires (*GFAP*, *s100 β*).

Résultats: Les résultats montrent que le badigeonnage des carotides induit un dépôt de calcium et de collagène à des doses de 0,1 M et 0,2 M de CaCl_2 . Cet effet est plus marqué deux semaines après l'intervention. Ces données indiquent que ce nouveau modèle est approprié pour étudier les effets de la rigidité artérielle. De plus, les résultats préliminaires montrent une augmentation de l'activation gliale au niveau du cerveau, suggérant la présence d'inflammation cérébrale.

Conclusion : Les données préliminaires montrent que le badigeonnage des carotides de souris avec CaCl_2 induit une rigidité artérielle pouvant initier à son tour une activation gliale.

IMPACT DE L'ASPIRINE SUR L'HYPERTROPHIE CARDIAQUE ET LE STRESS OXYDATIF CHEZ LES HAMSTERS CARDIOMYOPATHIQUES

Wu R, de Champlain, Lambert C et Girouard H

Départements de Pharmacologie et Départements de Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

Objectif: Déterminer les effets antioxydants et les effets cardioprotecteurs de l'aspirine chez les hamsters cardiomyopathiques.

Méthodes: Les hamsters cardiomyopathiques âgés de 150 à 350 jours et ainsi que les consanguins normaux du même âge ont été traités par voie orale à l'aspirine (100 mg/kg /jour) pendant quatre semaines. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été enregistrées en continu via un cathéter dans l'artère fémorale droite. Le niveau de collagène cardiaque a été déterminé par un spectrophotomètre en utilisant une méthode basée sur la liaison sélective. La production d'anion superoxyde a été mesurée par la méthode de chimiluminescence avec lucigénine. L'expression de la sous-unité p47phox de NAD(P)H oxydase est analysée par Western Blot.

Résultats: Le ratio du poids du cœur sur le poids corporel augmente avec l'âge de 150 à 350 jours de 12.3 % à 33.1 % chez les hamsters cardiomyopathiques comparés avec leurs contrôles (n= 6, p<0.01). La production de superoxyde chez les hamsters cardiomyopathiques augmente significativement avec l'âge dans les tissus cardiaques et aortiques en 350 jours de 61.5% et 31.5 % respectivement par rapport à leurs contrôles de 185.4cpm/mg tissus cardiaque (n=6, p<0.01) et de 741.4cpm/mg tissus aortique (n=6, p<0.05). La pression artérielle systolique est diminuée de 39.4 % à l'âge de 350 jours. La fréquence cardiaque augmente de 11.2 % et 25.1 % de l'âge 250 jours à 350 jours. La quantité du collagène et l'expression de p47phox augmentent significativement de 223 % et 15 % respectivement dans le tissu ventriculaire chez les hamsters cardiomyopathiques en 350 jours. Le traitement à l'aspirine abolit le stress oxydatif et corrige partiellement le développement de l'hypertrophie cardiaque chez les hamsters cardiomyopathiques. Le traitement à l'aspirine a également tendance à normaliser la tension artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que la fibrose cardiaque.

Conclusions: Ces résultats suggèrent que l'aspirine possède des propriétés cardioprotectrice probablement par ses effets antioxydants. L'aspirine pourrait donc avoir des avantages thérapeutiques dans la maladie cardiomyopathique.