

## RÉGULATION DU RÉCEPTEUR I<sub>1</sub> CARDIAQUE PAR LE TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR

Aceros H, Menaouar A, Paquette PA, Gillis MA, Mukaddam-Daher S. CR-CHUM Saint-Luc, Université de Montréal.

Le récepteur aux imidazolines du type 1 (I<sub>1</sub>) a été identifié dans la région RVLM du bulbe rachidien, où il intervient dans le contrôle de la pression artérielle via une diminution de l'activité sympathique. Notre laboratoire a démontré l'existence du récepteur I<sub>1</sub> au niveau cardiaque. Les récepteurs I<sub>1</sub>, surexprimés dans les oreillettes de cœurs de rats hypertendus, ont été normalisés par le traitement avec l'agoniste hypotenseur moxonidine. La régulation des I<sub>1</sub> peut être secondaire à la baisse de la pression artérielle ou à un effet direct de l'agoniste. Notre objectif est d'explorer si la régulation du récepteur I<sub>1</sub> cardiaque est influencée par la pression artérielle.

**Méthodes:** Des rats mâles SP-SHR (16 semaines) ont été traités pendant 8 semaines avec le bloqueur du récepteur d'angiotensine II de type 1 (AT1), eprosartan (30 mg/kg/jour), moxonidine (2,4 mg/kg/jour) ou la combinaison, via des mini pompes osmotiques (n=9-12/groupe). La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été mesurées par radio-télémetrie (n=4/groupe). Après euthanasie des rats, les cœurs sont isolés, les oreillettes et les ventricules séparés, pesés et conservés à -80°C. La surface des cardiomyocytes a été mesurée sur des coupes histologiques de cœurs. Le récepteur I<sub>1</sub> a été quantifié par Western blot.

**Résultats:** La pression artérielle moyenne a été diminuée avec l'eprosartan (-26±2 vs +14±4 mmHg, p<0,01 vs salin), et beaucoup plus (-55±4 mmHg, p<0,05 vs eprosartan) après combinaison avec moxonidine. L'hypertrophie du ventricule gauche a été diminuée avec l'eprosartan (19,1±2 vs 15,9±0,3 mg/mm de tibia, p<0,01 vs salin) et l'addition de la moxonidine l'a réduit davantage (14,6±0,6 mg/mm, p<0,05 vs eprosartan). La surface des cardiomyocytes a été diminuée avec tous les traitements (p<0,01 vs salin), mais l'addition de moxonidine n'a pas eu d'effet supplémentaire. L'expression du récepteur I<sub>1</sub> a été réduite dans les oreillettes avec l'eprosartan (1,00±0,11 vs 0,55±0,07% du salin, p<0,01), mais pas avec la combinaison eprosartan+moxonidine malgré une baisse importante de la pression.

**Conclusion:** La non-corrélation entre la baisse de la pression artérielle et l'expression du récepteur I<sub>1</sub> suggère que la régulation du récepteur I<sub>1</sub> cardiaque peut être en partie indépendante de la pression artérielle.

## SUSCEPTIBILITÉ AU DOMMAGE CELLULAIRE DANS LE CŒUR DYSTROPHIQUE: LES MITOCHONDRIES JOUENT-ELLES UN RÔLE ?

Aschah A, Boucier-Lucas C, Gélinas R, Khairallah M, DesRosiers C, Burelle Y. Département de kinésiologie, Université de Montréal.

Notre équipe a récemment démontré que le cœur de la jeune souris *mdx*, le modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), présente une susceptibilité au dommage cellulaire lorsqu'il est exposé à des stress aigus, et que ceci précède la cardiopathie dilatée, suggérant un rôle causal dans la pathogenèse. Cependant, les mécanismes cellulaires responsables de ce dommage accru sont mal connus. Le but de cette étude est de déterminer si l'ouverture du PTP, un pore mitochondrial à haute conductance impliqué dans le déclenchement de la mort cellulaire, pouvait jouer un rôle dans ce processus.

**Méthode:** Des cœurs, provenant de jeunes souris contrôles et *mdx*, ont été perfusés *ex vivo* et soumis à une ischémie-reperfusion (I-R: 20:40 min). La fonction contractile, l'intégrité cellulaire, l'ouverture du PTP (déterminée par la séquestration mitochondriale du [H]-DOG) et la relâche de facteurs pro-apoptotiques mitochondriaux (cyt c) ont été mesurées.

**Résultats:** Nos résultats préliminaires indiquent que les cœurs *mdx* présentent une moins bonne récupération fonctionnelle en reperfusion comparativement aux cœurs contrôles. Nous retrouvons également une relâche accrue de Cyt c dans la fraction cytosolique chez les cœurs *mdx* ainsi qu'une corrélation inverse entre la récupération fonctionnelle cardiaque et le degré d'ouverture du PTP. Ces données préliminaires suggèrent qu'une prédisposition à l'ouverture du PTP est apparente dans le cœur dystrophique en absence de signes cliniques de pathologie et que des stratégies pharmacologiques visant la protection mitochondriale pourraient s'avérer prometteuses pour atténuer le développement de la cardiopathie chez les patients DMD.

## EXPRESSION ET ACTIVITÉ ENZYMATIQUE DE LA 11β-HYDROXYSTÉROÏDE DÉSHYDROGÉNASE 2 DANS LE REIN DE RATES GESTANTES

Barrette M, Houde V, St-Louis J, Brochu M.

Département d'obstétrique-gynécologie, Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Université de Montréal.

On assiste lors de la grossesse à une élévation des niveaux plasmatiques d'aldostérone et à une rétention sodique accompagnées d'une diminution paradoxale de la pression artérielle. Le cortisol, un glucocorticoïde abondant, lie les récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) avec une affinité égale à celle de l'aldostérone. La régulation de ses niveaux locaux est fortement modulée par les enzymes 11β-hydroxystéroïde déshydrogénases (11β-HSD) qui le convertissent en son métabolite inactif (type 2) ou vice-versa. Nous proposons que l'expression de ces enzymes soit modifiée lors de la grossesse et ce, de façon spécifique selon le tissu. Ainsi, dans le rein, la production de la forme active des glucocorticoïdes résulterait en une activation accrue des MR menant à la rétention sodique. Également, par sa liaison au MR, le cortisol protégerait le cœur des effets délétères de l'aldostérone. L'objectif de la présente étude est de déterminer, au niveau rénal, l'expression génique ainsi que l'activité enzymatique de la 11β-HSD 2 au cours de la gestation de la rate.

**Méthodes:** Des rates gestantes Sprague-Dawley sont divisées en 4 groupes selon le jour de gestation (G): 1) G14 qui correspond au début de l'augmentation des niveaux d'aldostérone plasmatique, 2) G17, avant la baisse de pression artérielle, 3) G19, la baisse de pression et la hausse d'aldostérone sont clairement établies et 4) G22, avant la parturition. Au sacrifice, les reins sont prélevés. L'ARN total a été isolé du rein; cortex et médullaire séparément. L'expression en ARNm de la 11β-HSD 2 a été déterminée par PCR en temps réel. L'activité enzymatique a été mesurée dans le rein (cortex et médullaire) par chromatographie sur couche mince.

**Résultats:** La quantité rénale d'ARNm ainsi que l'activité enzymatique de la 11β-HSD 2 sont similaires entre tous les groupes.

**Conclusion:** L'évolution de la gestation n'a aucun effet significatif sur les niveaux d'ARNm ni sur l'activité enzymatique de la 11β-HSD 2 dans le rein des rates. Afin de mieux comprendre l'importance de l'activité minéralocorticoïde durant la grossesse, l'expression et l'activité de la 11β-HSD 1 (conversion réversible du composé inactif à actif) seront mesurées.

## IMPLICATION DES MÉTALLOPROTÉINASES MATRICIELLES DANS L'AUGMENTATION DE LA RIGIDITÉ VASCULAIRE ASSOCIÉE À L'HYPERTENSION SYSTOLIQUE ISOLÉE

Bouvet C, Moreau S, Blanchard S, Moreau P.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

L'hypertension systolique isolée est associée à une augmentation de la rigidité de la paroi vasculaire due à des modifications matricielles telles que l'élastocalcine, la fibrose et la fragmentation de l'élastine. Nous avons montré que l'inhibition des métalloprotéinases par la doxycycline prévenait l'élastocalcine et la fragmentation de l'élastine. Notre objectif est de déterminer la nature des métalloprotéinases impliquées dans ces modifications matricielles.

**Méthodes:** Des rats Wistar mâles ont été traités avec de la warfarine (20 mg/kg/jr) et de la vitamine K (15 mg/kg/jr) (WVK) durant 7, 14, 21 et 28 jours. Des rats non-traités ont été utilisés comme témoins (Tém). La vitesse de l'onde de pouls (indice de rigidité artérielle), le calcium, la fragmentation de l'élastine et le collagène médial ont été mesurés dans l'aorte. L'activité élastase a été évaluée par fluorescence (métalloprotéinases, sérine et cystéine protéases) et zymographie (MMP-2, -9 et -12). L'expression de différentes métalloprotéinases a été évaluée par immunobuvardage de type western.

**Résultats:** Le traitement WVK a induit une accumulation progressive de calcium, de collagène et une fragmentation de l'élastine associée à une rigidité artérielle et à l'hypertension systolique isolée. Ces changements étaient associés à une augmentation de l'activité élastase transitoire, atteignant un maximum après 14 jours de traitement. Cette activité élastase impliquait majoritairement les métalloprotéinases. L'expression des MMP-7 et -10 était augmentée au cours du traitement tandis que celle de la MMP-12 et des astacines ne variait pas. Le maximum d'activité élastase ne correspondait pas à une augmentation d'activité des gélatinases (MMP-2, -9 et -12).

**Conclusion:** Les modifications matricielles produites par le traitement WVK sont associées à une activation des métalloprotéinases. Les métalloprotéinases impliquées dans la fragmentation de l'élastine associée à l'hypertension systolique isolée pourraient être MMP-7 et MMP-10.

## POTENTIALISATION DE L'EFFET HYPERTENSEUR INDUIT PAR L'INJECTION INTRACÉRÉBROVENTRICULAIRE DE L'AGONISTE DU RÉCEPTEUR NK-3 SENKTIDE DES TACHYKININES CHEZ LE RAT PARALÉGIQUE

Cloutier F, Lauschke J, Waite PME, Carrière P.

School of Medical Sciences, University of NSW, Sydney, Australia.

Les personnes ayant subi une lésion de la moelle épinière au-dessus du niveau thoracique T6 souffrent d'hypertension artérielle due à la perte de l'activation tonique des neurones pré-ganglionnaires sympathiques par les centres vasomoteurs situés au niveau du tronc cérébral. Certaines évidences suggèrent qu'une réponse neuroendocrinienne comme un accroissement de la relâche périphérique de vasopressine peut participer dans les mécanismes compensatoires pour le maintien de la pression artérielle (PA). Cependant, peu d'études ont adressé les mécanismes centraux. La relâche périphérique de vasopressine est modulée par les récepteurs NK-3 centraux. En effet, des études antérieures ont démontré que l'injection intracérébroventriculaire (i.c.v.) de senktide, un agoniste du récepteur NK-3 des tachykinines, produit une augmentation de la PA via la relâche périphérique de vasopressine.

**Objectif:** Évaluer la réponse cardiovasculaire induite par l'injection i.c.v. de senktide avant et à 2, 5 et 8 semaines après une lésion complète de la moelle épinière au niveau du quatrième segment thoracique (T4) chez le rat. **Méthodes:** La PA et la fréquence cardiaque sont enregistrées chez le rat éveillé et non restreint à l'aide d'un probe télémetrique dont le cathéter est implanté de façon permanente dans l'aorte via l'artère fémorale. Le senktide (650 pmol, n=9) est injecté dans un volume de 1 µl dans le ventricule latéral droit via un cathéter implanté de façon permanente dans l'espace i.c.v. **Résultats:** Avant la lésion, le senktide produit une élévation de la PA accompagnée d'une légère tachycardie. L'effet presseur du senktide est significativement de plus forte amplitude à 2 et 5 semaines suivant la lésion et retourne à un effet similaire d'avant lésion à 8 semaines. Ces effets sont accompagnés de profondes bradycardies qui, à l'inverse de l'effet presseur, continuent à se développer à 8 semaines. **Conclusion:** Nos résultats révèlent d'importants changements dans la régulation de la PA et la fréquence cardiaque par les récepteurs NK-3 centraux suivant une lésion T4. Bien que les mécanismes restent à être élucidés, nos résultats suggèrent une potentialisation transitoire de la relâche périphérique de vasopressine induite par l'injection i.c.v. de senktide. Les récepteurs NK-3 centraux pourraient donc être impliqués dans le maintien de la PA chez le rat paralégitique.

## OCYTOCINE-GLY-LYS-PRO IMPLIQUÉE DANS LA CARDIOMYOGÉNÈSE

Danalache B, Gutkowska J, Wilke B, Jankowski M.

Centre hospitalier de l'Université de Montréal-Hôtel-Dieu.

Ocytocine (OT), une hormone traditionnellement associée à la reproduction, peut jouer un rôle dans la cardiomyogénèse induite en raison de la différenciation cardiaque embryonnaire et somatique de cellules souches en cardiomyocytes. L'OT est synthétisée comme une pro hormone qui est générée de façon séquentielle à l'OT. OT-Gly-Lys-Arg (ou OTX) sert de précurseur à l'OT. **Objectif:** Nous avons étudié la présence d'OTX dans les cœurs de souris et de rats en développement et nous avons testé si OTX est impliqué dans la génération des cardiomyocytes. **Méthodes:** En utilisant un logiciel de modélisation, nous avons testé la possibilité qu'OTX amarrage à l'intérieur du récepteur d'ocytocine (OTR). L'immunohistochimie (IHC) a été utilisée pour détecter l'OT, OTX et OTR dans l'embryon de souris développé à l'étape 20 Theiler (E-12). Pour la différenciation nous avons utilisé des cellules P19, P19Clone6 exprimant la protéine GFP, sous le contrôle de un promoteur MLC-2v. La différenciation a été faite en agrégation 3D, exposés à OTX (10-6 M) et l'OTA (10-6 M). Les cellules ont été suivies pour la contraction et l'expression de marqueurs cardiaques a été analysée par RT-PCR et par IHC.

**Résultats:** Les études de *docking* ont indiqué que les deux peptides sont capables de se coupler avec des énergies raisonnables, -6,6±0,4 (OTX) vs -11,8±0,6 kJ/mol (OT) et que la poche de liaison d'OTX (*the binding pocket*) peut être légèrement différente de la poche de liaison pour les OT. La plus importante interaction entre les OTX a été Arg12, lié de Thr127, et Phe124 de la molécule OTR. L'IHC a démontré que les OTX s'accumulent principalement dans le cœur du fœtus et s'étendent en bas des reins et du cerveau. L'OTR a été largement exprimée dans le cerveau, le cœur, le foie, les poumons et les reins. OTX stimule la production des cellules P19 battantes et est inhibée par la supplémentation d'OTA. L'analyse de FACS a démontré, que l'OTX stimulait plus de cardiomyocytes phénotypes ventriculaires que l'OT (20,14% vs 10,15 ± 0,54% ± 1,03). Lors de l'induction avec OTX, les cellules exposées ont augmenté GATA-4 et MEF2C ARNm. Par rapport à OTX, les plus puissants OT ont stimulé Actinin, la protéine présente dans le cœur et le muscle squelettique ainsi que la myogénine et MyoD, les marqueurs squelettiques. **Conclusion:** La liaison d'OTX à l'OTR stimule la différenciation des cellules souches en cardiomyocytes. Cette molécule doit être étudiée comme un nouveau médicament capable d'induire la cardiomyogénèse *in situ* et régénérer un cœur blessé.

## L'EFFET DU DIABÈTE DE TYPE I SUR L'EXPRESSION DE L'OXYTOCINE (OT) AU CŒUR DES RATS

Dimitrova M, Gutkowska J, Jankowski M.

Centre de recherche du CHUM, campus Hôtel-Dieu, Montréal, Québec.

**Objectif :** Le déséquilibre d'électrolytes dans la circulation sanguine est un phénomène important retrouvé chez les diabétiques. De plus, il a été démontré que la cascade de signalisation de l'OT-peptide natriurétique atrial (ANP)-oxyde nitrique (NO) dans le cœur possède la capacité de contrôler le volume sanguin chez les rats. Par contre, la relation entre ces deux faits n'est pas tout à fait claire. Afin de mieux comprendre le profil du système cardiaque d'OT-ANP-NO durant le diabète de type I, les études sur leurs expressions des ARNm ont été effectuées sur des rats traités à la streptozotocine (STZ).

**Méthodes :** Le diabète expérimental a été induit par une seule injection i.p. de STZ (65 mg/kg) administrée à des rats mâles Wistar (200-250 g, 2X [n=6 modèle, n=10 injectés à la STZ]). Les animaux avec une glycémie excédant 20 mmol/L 48-heures après l'administration de STZ ont été considérés diabétiques. Les animaux ont été sacrifiés à 5,5 et 10,5 semaines respectivement après l'injection afin de déterminer le temps nécessaire pour développer ce modèle. L'expression des gènes dans le ventricule gauche (VG) a été testée en utilisant PCR en temps réel.

**Résultats :** On a observé une diminution du poids du cœur et aussi du poids corporel, ainsi qu'une hyperglycémie et une diurèse aux 24 heures retrouvées chez tous les animaux diabétiques comparés aux contrôles, à 5,5 et à 10,5 semaines. Dans l'hypothalamus, la source principale de l'OT dans la circulation, une expression accrue en ARNm d'OT à 5,5 semaines (180%) a été observée. Dans le VG, des augmentations significatives de l'expression des ARNm ont été constatées sur l'OT (640%, 420%), l'ANP (370%, 160%), et le BNP (210%, 190%), à 5,5 et 10,5 semaines respectivement, chez les rats diabétiques. L'IRAP (aminopeptidase régulée par l'insuline) démontrait une augmentation significative à 5,5 semaines seulement (170%), et le GLUT4 (transporteur de glucose), connu pour se lier intracellulairement avec l'IRAP, démontrait une diminution significative à 10,5 semaines seulement (40% de commande).

**Conclusion :** Les modifications de l'expression des gènes contribuent à des malformations cardiaques chez les rats diabétiques de type I. Les niveaux accrus d'OT dans les cœurs de rats diabétiques pourraient suggérer une tentative par l'organisme de contrer les effets nocifs de l'hyperglycémie prolongée et soutenue, peut-être par l'intermédiaire d'une voie de contournement de GLUT4, afin d'augmenter la capture de glucose dans les cellules cardiaques.

## IMPACT DE LA COMBINAISON AMLODIPINE/ATORVASTATINE SUR LE REMODELAGE VASCULAIRE CHEZ LE SHR

Doyon M, Hale TM, Wu R, deChamplain J, deBlois D.

Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

**Objectif :** L'amlodipine et l'atorvastatine offrent des avantages thérapeutiques au-delà de la réduction de la pression artérielle et des lipides sanguins, respectivement. L'amlodipine induit l'apoptose des cellules de muscle lisse vasculaire (CMLV) *in vivo*, contribuant à la régression de l'hypertrophie aortique chez le rat spontanément hypertendu (SHR). L'atorvastatine induit l'apoptose des CMLV *in vitro*, un effet proportionnel à la dose. Toutefois, cet effet reste à être démontré *in vivo*. Nous postulons que l'atorvastatine induira la régression de l'hypertrophie aortique via l'apoptose des CMLV chez le SHR, et que la combinaison de l'amlodipine et de l'atorvastatine aura un effet synergique sur la régression de l'hypertrophie aortique via l'apoptose des CMLV chez le SHR.

**Méthodes :** L'amlodipine (7 mg/kg/jour) et l'atorvastatine (50 mg/kg/jour) ont été administrées à des SHR âgés de 11 semaines durant trois semaines, individuellement ou en combinaison. Le remodelage vasculaire a été évalué par la mesure de l'aire de section aortique et par le nombre de CMLV par unité de longueur dans l'aorte. Le stress oxydant a été mesuré à l'aide de l'essai luciférase. La pression artérielle a été mesurée directement par canulation carotidienne, à la fin du traitement.

**Résultats :** Lorsque l'atorvastatine a été administrée seule, une diminution significative du stress oxydant a été observée (115±3,2%). Toutefois, aucune différence n'a pu être observée quant à la pression artérielle moyenne et au remodelage vasculaire par rapport au groupe véhicule. Par contre, lorsque la combinaison a été administrée, l'aire de section aortique a été diminuée significativement, tout comme dans le groupe amlodipine (16±2,3% et 18±1% respectivement). Une baisse significative du nombre de CMLV aortiques a été observée uniquement avec la combinaison (116±5,6%).

**Conclusion :** Nos résultats indiquent que l'atorvastatine induit le remodelage vasculaire lorsque combinée à une faible dose d'amlodipine, étant donné la réduction significative du nombre de CMLV dans l'aorte observée chez le SHR.

## MK2 EST IMPLIQUÉE DANS L'INFLAMMATION INDUITE PAR ANGIOTENSINE II: RÉGULATION DE LA SOUS-UNITÉ P47PHOX

Ebrahimian T<sup>1</sup>, Paradis P<sup>1</sup>, Pagano PJ<sup>2</sup>, Schiffrin EL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de recherche en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis de recherches médicales, Hôpital Général Juiif-Sir Mortimer B. Davis, Université McGill, Montréal;

<sup>2</sup> Department of Pharmacology & Chemical Biology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA.

L'hypertension et les dommages vasculaires induits par l'angiotensine II (Ang II) sont médiés en partie par l'inflammation et la production des radicaux libres oxygènes (RLO) impliquant l'activation des MAPKs Kinases (MAPKs). Il est connu que la p38 MAPK, une fois activée, induit l'activation de «MAPK activated-protein kinase 2» (MK2). L'inactivation de MK2 chez la souris diminue la réponse inflammatoire induite par les lipopolysaccharides. Cependant, le rôle de MK2 dans l'inflammation et la production de RLO induites par l'Ang II n'est pas connu. Nous avons examiné si MK2 est impliquée dans l'inflammation et le stress oxydatif induit par l'Ang II.

**Méthodes et résultats :** Des cellules musculaires lisses mésentériques ont été transfectées avec un petit ARN interférant (siRNA) (5 nmol/l) contre MK2 ou le contrôle négatif, luciférase, et stimulées avec l'Ang II (10<sup>-7</sup> M) ou le véhicule. Le siRNA MK2 ainsi qu'un inhibiteur spécifique de la NAD(P)H oxydase, le gp91dstat, ont tous deux prévenu l'augmentation de l'expression de MK2 induite par l'Ang II (2 fois, p<0,01). L'inhibition de MK2 avec le siRNA a empêché (p<0,01) l'augmentation de l'expression de marqueurs inflammatoires induits par l'Ang II, tels que ICAM-1 (50%), TNF- $\alpha$  (38%) et Ets-1 (87%) (p<0,05). L'augmentation de l'activité de la NAD(P)H oxydase induite par l'Ang II (2,5 fois) a été prévenue par le knock-down de MK2 et par gp91dstat (p<0,05). De plus, l'inhibition de MK2 a bloqué les effets de l'Ang II en réduisant l'expression et la translocation du cytosol à la membrane de la sous-unité p47 phox de la NAD(P)H oxydase (p<0,05). Par ailleurs, nous n'avons observé aucun effet du siRNA MK2 sur l'expression des sous-unités p67 phox et Rac-1 de la NAD(P)H oxydase.

**Conclusions :** Ces résultats suggèrent que MK2 joue un rôle essentiel dans l'inflammation et le stress oxydatif induits par l'Ang II, en régulant la sous-unité p47 phox de la NAD(P)H oxydase.

## L'ACTIVATION DU RÉCEPTEUR NPR-C MODULE L'EXPRESSION DES COMPOSANTES DE LA PHASE G1-S DU CYCLE CELLULAIRE

El Andaloussi J, Anand-Srivastava M.

Département de physiologie, Université de Montréal.

Plusieurs facteurs hormonaux tels l'angiotensine (Ang II), l'endothéline (ET-1) et l'arginine vasopressine (AVP) sont impliqués dans la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire (CMLV). Nous avons précédemment démontré que l'activation du récepteur natriurétique de type C (NPR-C) diminue la prolifération induite par les peptides vasoactifs. Nous voulons maintenant déterminer si l'activation de NPR-C inhibe la surexpression des composantes de la phase G1 et par quel mécanisme. **Méthode :** Des CMLV (lignée A-10) ont été privées de sérum pour une période de 3h, puis traitées avec de l'Ang II (10<sup>-7</sup>M) ou de l'ET-1 (10<sup>-7</sup>M) en présence ou en absence de c-ANP4-23 (10<sup>-7</sup>M), un peptide activant spécifiquement NPR-C. De plus, des CMLV provenant d'aorte de rats spontanément hypertendus (SHR) et Wistar-Kyoto (WKY) ont été traitées avec c-ANP4-23 (10<sup>-7</sup>M). Afin de déterminer l'implication de la voie des MAP kinases, les CMLV de SHR et de WKY ont été traitées 24h avec PD 98059 (10 $\mu$ M). L'expression des protéines a été déterminée par immunoblotage de type Western avec des anticorps spécifiques. **Résultats :** Dans les CMLV A-10, les traitements avec l'Ang II et l'ET-1 ont augmenté l'expression de la cycline D1 (maximale après 1h) et de cdk2 (maximale après 1h30). Par contre, l'expression de cdk4 n'a pas significativement augmenté. L'expression de la cycline D1 induite par l'Ang II a diminué significativement en présence de c-ANP4-23. Parallèlement, la cycline D1 et cdk2 sont surexprimées dans les CMLV de SHR comparativement à WKY. Leur expression est diminuée par la présence de c-ANP4-23. L'expression de la protéine du rétinoblastome (Rb) et de sa forme phosphorylée (pRb) ont été vérifiées. L'expression de Rb n'a pas changé significativement dans les CMLV de SHR et WKY. Par contre, dans les CMLV de SHR l'expression de pRb est augmentée par rapport à WKY et cette surexpression est diminuée par c-ANP4-23. De plus, il a été démontré que NPR-C inhibe la voie des MAP kinases. L'inhibition de la voie des MAP kinases diminue l'expression de cdk2 et de la cycline D1 dans les CMLV de SHR. Ces résultats suggèrent que NPR-C module l'expression de ces composantes par son action inhibitrice de la voie des MAP kinases. **Conclusion :** Ces résultats suggèrent que l'activation du récepteur NPR-C inhibe la prolifération induite par les peptides vasoactifs par un contrôle de l'expression de certaines composantes du cycle cellulaire dont notamment la cycline D1 et cdk2.

## IMPLICATION DE LA VITAMINE K DANS LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE AU COURS DU SYNDROME MÉTABOLIQUE CHEZ LE RAT

Emonnot L, Moreau P.

Laboratoire de pharmacologie cardio-vasculaire, Université de Montréal.

Dans les conditions physiologiques, il existe un complexe enzymatique vitamine K dépendant qui permet la conformation active de protéines vasculaires anticalcifiantes. L'objectif de cette étude était d'étudier les effets de la vitamine K sur la rigidité vasculaire au cours du diabète et plus particulièrement au début de son développement, soit lors du syndrome métabolique.

**Méthodes :** Des rats mâles Wistar âgés de 4 semaines ont été utilisés et répartis selon trois groupes: 1) contrôle, 2) recevant une diète enrichie en lipides (45%) et en sucre (10% de sacrose dans l'eau de boisson) et 3) recevant aussi un traitement en vitamine K1 (2,5 mg/jour tous les deux jours en sous cutané). Après deux mois de traitement, les paramètres hémodynamiques (vitesse de l'onde de pouls [PWV], pression artérielle systolique et diastolique) ont été mesurés. Les paramètres métaboliques plasmatiques tels que la glycémie, l'insulinémie et la lipidémie ont été mesurés par dosage enzymatique, kit ELISA et dosage biochimique, respectivement. Les marqueurs du métabolisme calcique, tels que la *Matrix Gla Protein* totale, les formes carboxylée ou non de l'ostéocalcine plasmatique, et le calcium tissulaire ont été quantifiés par dosages colorimétriques. Par ailleurs, la fibronectine a été évaluée par western blot.

**Résultats :** Notre modèle présente bien un syndrome métabolique caractérisé par une hyperinsulinémie, une dyslipidémie marquée. Les paramètres hémodynamiques montrent une augmentation significative de la PWV, des pressions artérielles systoliques et moyennes. Dans ce contexte, le traitement à la vitamine K1 engendre une normalisation des taux d'insuline et des triglycérides plasmatiques et tend à normaliser les paramètres hémodynamiques. Dans ce modèle précoce d'altération macrovasculaire, il n'y a pas de modification des marqueurs du métabolisme calcique, cependant, il existe une augmentation significative de la fibronectine artérielle qui tend à diminuer sous traitement à la vitamine K1. **Conclusion :** un traitement à la vitamine K1 améliore le profil lipidique, normalise l'insulinémie et diminue la rigidité artérielle chez les rats ayant un syndrome métabolique. Ceci ne semble pas dépendre d'une modification du processus de calcification mais certainement d'un phénomène de fibrose qui lui serait antérieur. Ces résultats originaux ouvrent de nouvelles perspectives quant au rôle de la vitamine K1 au sein du métabolisme cellulaire et à son potentiel pharmacologique.

## MODULATION DE L'EXPRESSION DU RÉCEPTEUR ET<sub>B</sub> PAR L'ÉRYTHROPOÏÉTINE CHEZ LE RAT NORMAL ET URÉMIQUE

Falardeau B, Bélanger S, Larivière R, Lebel M.

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

**Objectif :** L'administration d'érythropoïétine recombinante humaine (rhEPO) lors d'insuffisance rénale chronique (IRC) corrige l'anémie, mais cause une hausse de la pression artérielle. Par contre, l'administration d'rhEPO en conditions normales n'a pas d'effet sur la pression artérielle. L'effet presseur de l'rhEPO en urémie est associé à une augmentation de la production endothéliale d'endothéline-1 (ET-1) et à une baisse de l'expression du récepteur ET<sub>B</sub>, qui est responsable, normalement, de l'effet vasodilatateur induit par l'ET-1 *in vivo*. Cette étude vise à évaluer si l'rhEPO affecte la réponse vasodilatatrice à l'ET-1 chez les rats témoins et urémiques.

**Méthodes :** Les animaux témoins sont divisés en 2 groupes et reçoivent pendant 3 semaines, par voie s.c., soit le véhicule (saline 0,9%), soit l'rhEPO (100 u/kg). La réponse hémodynamique de la pression artérielle *in vivo* à l'ET-1 est mesurée par l'artère carotidienne chez les rats anesthésiés. L'ET-1, ses agonistes et certains antagonistes tels que le BQ123 ainsi que le A192621 sont administrés par la veine jugulaire.

**Résultats :** Tel qu'attendu, les animaux témoins traités à l'rhEPO ont un hématoctrite plus élevé, mais ce traitement n'a pas d'effet sur la pression artérielle. L'injection d'ET-1, chez les rats témoins, induit une forte réponse hypotensive transitoire suivie d'une réponse hypertensive prolongée. Par contre, l'administration d'IRL1620, un agoniste sélectif des récepteurs ET<sub>B</sub>, produit un effet vasodilatateur similaire sans causer d'hypertension. Cet effet vasodilatateur induit par l'IRL-1620 est augmenté chez les rats témoins traités à l'rhEPO comparativement aux rats témoins recevant le véhicule.

**Conclusion :** Les résultats obtenus jusqu'à présent indiquent que l'rhEPO augmente la réponse vasodilatatrice ET<sub>B</sub>-dépendante chez le rat normal. La poursuite de cette étude permettra d'évaluer la réponse hémodynamique endothélinergique en IRC chez le rat.

## L'ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE RÉDUIT LES SYMPTÔMES DE PRÉÉCLAMPSIE CHEZ LES SOURIS TRANSGÉNIQUES SUREXPRESSANT L'ANGIOTENSINOGENÈSE ET LA RÉNINE HUMAINE

Falcao S, Gutkowska J, Lavoie JL.

Centre de recherche du CHUM – Technopôle Angus, Montréal, Québec.

**Objectif:** Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont démontré que l'entraînement physique (EP) est bénéfique, non seulement pour la santé publique en général, mais aussi dans la prévention de plusieurs maladies chroniques. Il a également été suggéré que l'EP pourrait potentiellement réduire les risques de plusieurs maladies associées à la grossesse, dont la prééclampsie (PE). Aucun traitement, mis à part l'accouchement, n'est connu à ce jour pour enrayer les symptômes de cette pathologie qui est la principale cause de mortalité et de morbidité périnatale. Nous avons déjà établi que les souris transgéniques qui surexpriment l'angiotensinogène et la rénine humaine (R+A+) sont hypertensives et développent la PE. Nous voulons donc vérifier l'impact de l'EP sur les différents symptômes de PE chez ces souris. **Méthodes:** Les souris sont placées en cage d'exercice, où elles peuvent s'entraîner sur une base volontaire, 4 semaines avant le début de la gestation et tout au long de leur grossesse. Elles seront comparées à des souris non-transgéniques (NT) entraînées ainsi qu'à des souris sédentaires. Au 18<sup>e</sup> jour de gestation les cœurs, placentas ainsi que les bébés sont prélevés, pesés et congelés ou fixés pour analyses futures. La pathologie placentaire est analysée en histologie. La fonction cardiaque des mères est étudiée par échocardiographie au début ainsi qu'à la fin de la grossesse. **Résultats:** La pathologie placentaire observée chez les souris R+A+ sédentaires est complètement normalisée par l'entraînement, tout comme le poids de leurs bébés qui n'est plus inférieur à celui des bébés issus de mère NT. Quoique le ratio du poids des cœurs sur le poids corporel des souris R+A+ est exacerbé avec l'entraînement, les échocardiographies démontrent que la fonction cardiaque de ces souris, qui est inférieure à celle des NT avant et à la fin de la gestation chez les sédentaires, est améliorée lors de la gestation. **Conclusion:** Ces résultats démontrent que l'EP élimine certains symptômes de la PE chez les souris R+A+. La normalisation du poids des bébés suggère une élimination de la restriction de croissance intra-utérine probablement due à la suppression de la pathologie placentaire. Cette étude suggère que l'EP avant et pendant la grossesse pourrait donc avoir un effet protecteur autant pour les mères hypertendues ayant un risque élevé de développer la pathologie que leurs fœtus.

## L'OCYTOCINE CONTRÔLE LA CONSOMMATION DE GLUCOSE DANS LES CARDIOMYOCYTES DE RAT

Florian M, Jankowski M, Gutkowska J.

Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôtel-Dieu, Montréal.

**Objectif:** Dans les conditions aérobiques, le cœur oxyde des acides gras comme source d'énergie, tandis que sous un stress métabolique provoqué par une hypoxie ou une ischémie, la consommation de glucose s'élève et protège ainsi la viabilité des cellules cardiaques et maintient la performance du cœur. Le système de l'ocytocine (OT) entier, le peptide et son récepteur apparenté, est synthétisés dans le cœur, de même que l'aminopeptidase insuline-régulée (IRAP), une enzyme responsable de la dégradation de l'ocytocine. Dans le cœur fœtal et néonatal, l'ocytocine se trouve dans sa forme étendue OT-Gly-Lys-Arg (OTX). Dans le cœur, l'IRAP positionne OTX avec le transporteur de glucose GLUT-4 dans les vésicules intracellulaires. Une stimulation de la consommation de glucose durant l'hypoxie est effectuée par le recrutement des vésicules de GLUT-4/IRAP vers la membrane cellulaire. De plus, l'OT stimule la migration de l'IRAP dans les cellules endothéliales. La présence du système OT/IRAP cardiaque nous a guidés vers l'hypothèse que ce système pourrait être impliqué dans la régulation de la consommation de glucose par le muscle cardiaque pendant un stress métabolique tel que l'hypoxie. **Méthodes:** Nous avons utilisé les cultures primaires de cardiomyocytes néonataux de rat pour déterminer la consommation de [3H]-2-déoxyglucose induit par l'OT et l'OTX dans les conditions normales et dans celles de l'hypoxie. L'hypoxie chimique a été induite par 0,1 mM de 2,4-dinitrophénol (DNP), un inhibiteur de la phosphorylation oxydative mitochondriale. La phosphorylation de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) a été testée par des immunoblots. **Résultats:** L'OT (1 nM) a augmenté la consommation basale de glucose dans les cardiomyocytes néonataux de rat de 1,7 ± 0,1, et l'OTX (1 nM) de 2,4 ± 0,2 fois (P<0,001). L'OT a eu un effet synergique modéré avec DNP et a augmenté la consommation basale de glucose de 2,5 ± 0,2. Wortmannin, un inhibiteur de PI3K, a supprimé de façon importante les effets de l'OT et de l'insuline. **Conclusion:** Nos résultats démontrent que l'OT et l'OTX sont engagés dans la régulation de la consommation de glucose dans les cardiomyocytes néonataux de rat et peuvent ainsi jouer un rôle dans le maintien de la fonction cardiaque et dans la survie cellulaire durant le stress métabolique. De plus, l'implication de PI3K indique que l'OT peut augmenter la consommation de glucose via une voie de signalisation similaire à celle de l'insuline.

## IMPLICATION DE iNOS DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA CALCIFICATION VASCULAIRE ET DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

Gilbert LA<sup>1</sup>, Sirhan-Daneau A<sup>1</sup>, Lebel C<sup>1</sup>, Larivière R<sup>2</sup>, Moreau P<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université de Montréal; <sup>2</sup>Centre de recherche de l'Hôtel Dieu de Québec.

L'hypertension systolique isolée est associée à une calcification graduelle de l'aorte contribuant ainsi à l'élévation de la pression pulsée (PP) et la rigidité artérielle, mesurée par la vitesse de l'onde de pouls (PWV). La dysfonction endothéliale est caractérisée par une diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales. **Objectifs:** Déterminer l'implication du NO à moduler la rigidité artérielle et la calcification vasculaire. **Méthodes:** Modèle d'induction : des rats Wistar ont reçu une injection sous-cutanée de vitamine K (100mg/kg/jour), 3 fois par semaine et de la warfarine (20mg/kg/jour) durant 4 semaines (Modèle WVK). Un sous-groupe a reçu du L-NAME (20mg/kg/jour) simultanément. Modèle de progression : des rats ont reçu le traitement WVK pendant 4 semaines, puis une fois la calcification bien installée, du L-NAME a été ajouté au traitement WVK pendant les 4 semaines suivantes. La pression au niveau des artères carotidiennes et fémorales a été mesurée et la PWV a été calculée. Les concentrations aortiques de calcium ont été mesurées par une méthode spectrophotométrique. L'expression de la NO synthase inducible (iNOS) a été mesurée par immunobuvardage de type Western. L'endothéline (ET) aortique a été mesurée par essais radio-immunologiques. **Résultats:** Lorsque le L-NAME est administré dès le début du traitement WVK, il prévient le dépôt de calcium dans l'aorte, mais n'a aucun effet sur l'augmentation de PWV. Dans ce contexte, l'expression de iNOS augmente significativement, ce qui est prévenu par l'administration de L-NAME. Dans le modèle de progression, le L-NAME amplifie le dépôt de calcium dans l'aorte et la PWV comparativement aux rats WVK. Ces réponses ne sont pas associées à une augmentation de l'expression de iNOS. Le traitement WVK augmente la production d'ET dans l'aorte, mais le L-NAME n'augmente pas davantage sa concentration tissulaire. **Conclusion:** Le NO produit par iNOS est impliqué dans le développement de la calcification, un des facteurs qui influence la rigidité artérielle. Par contre, le NO produit par une autre NOS, possiblement la eNOS, apparaît essentiel pour limiter la progression de l'élastocalcine lorsque celle-ci est déjà établie. Bien que l'ET joue un rôle dans ce modèle, nous n'avons pas pu établir de lien avec le système du NO.

## LES PROBIOTIQUES DIMINUENT L'APOPTOSE DANS LE SYSTÈME LIMBIQUE APRÈS UN INFARCTUS DU MYOCARDE

Girard SA, Rondeau I, Godbout R, Tompkins TA, Rousseau G.

Centre de biomédecine de l'Hôpital du Sacré-Cœur, Université de Montréal.

Nous avons démontré la présence d'apoptose dans le système limbique après un infarctus du myocarde. Cette mort cellulaire serait en partie reliée à l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires dans ces régions. Au cours des dernières années, des études ont démontré que les probiotiques ont des effets bénéfiques sur notre santé en diminuant le ratio de cytokines pro/anti-inflammatoires. Nous avons émis l'hypothèse que la prise de probiotiques en prévention, avant l'occlusion d'une artère coronarienne, pourrait diminuer l'apoptose dans le système limbique.

**Méthodes:** Nous avons additionné des probiotiques ou son véhicule dans l'eau de boisson des rats pendant 28 jours. Les animaux ont été anesthésiés et un infarctus du myocarde fut provoqué par l'occlusion de l'artère coronaire descendante gauche. Après 40 minutes d'occlusion, les régions ischémiques ont été reperfusées pour une période de 3 jours. À la fin de la période de reperfusion, les animaux furent sacrifiés et nous avons mesuré la taille de l'infarctus. Nous avons également prélevé l'amygdale et l'hippocampe de ces animaux pour déterminer l'activité par immunofluorescence de la caspase-3 (pro-apoptotique), le ratio Bax/Bcl2 (pro-apoptotique) et l'activité d'Akt (survie cellulaire) par immunobuvardage.

**Résultats:** La taille de l'infarctus n'est pas diminuée dans le groupe probiotique (45% de la région à risque) comparé au groupe placebo. Par contre, nos marqueurs d'apoptose démontrent une diminution dans les régions du gyrus denté (GD), de l'amygdale latérale (AL) et médiane (AM) dans le groupe recevant les probiotiques par rapport au placebo. L'activité de la caspase-3 et le ratio Bax:Bcl2 furent réduits dans le groupe probiotique de 50% et 40% respectivement (p < 0,05). Dans ces mêmes régions, la phosphorylation d'Akt fut augmentée de 35% en moyenne (p < 0,05). Nous n'avons observé aucune différence pour ce qui est des régions Ca1 et Ca3.

**Conclusion:** La combinaison de probiotiques utilisée dans notre expérience réduit l'apoptose observée dans différentes régions du système limbique 72 heures après un infarctus du myocarde.

## IMPLICATION DES RÉCEPTEURS AUX FACTEURS DE CROISSANCE DANS LA SUREXPRESSON DE G<sub>1α</sub> INDUITE PAR LES PEPTIDES VASOACTIFS CHEZ LE SHR

Gomez Sandoval YH, Anand-Srivastava MB.

Département de physiologie, Université de Montréal.

**Objectif:** La présente étude a pour but d'examiner la contribution de l'endothéline-1 (ET-1), l'angiotensine II (Ang II) et des facteurs de croissance dans l'augmentation de l'expression des protéines G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub> dans les cellules du muscle lisse vasculaire (CMLV) de rats spontanément hypertendus (SHR).

**Méthodes:** L'expression de G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub>, l'activité des protéines kinases activées par des mitogènes (MAPK) et des récepteurs aux facteurs de croissance furent évaluées dans des CMLV de SHR âgés de 12 semaines et comparées aux animaux de mêmes CMLV de rats Wistar-Kyoto (WKY) du même âge par immunobuvardage de type Western.

**Résultats:** L'expression de G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub> était significativement plus élevée (~50%) dans les CMLV de SHR comparativement à WKY. Les antagonistes des récepteurs de l'ET-1, sélectifs aux récepteurs ET<sub>A</sub> (BQ-123 [10<sup>-6</sup>M]) et ET<sub>B</sub> (BQ-788 [10<sup>-6</sup>M]), ainsi que le losartan [10<sup>-6</sup>M], antagoniste sélectif au récepteur AT<sub>1</sub> de l'Ang II, atténuèrent la surexpression de G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub> vers les niveaux des CMLV de WKY, mais PD123,319 [10<sup>-6</sup>M], l'antagoniste sélectif au récepteur l'AT<sub>2</sub> de l'Ang II, s'en avéra incapable. Ensuite, la phosphorylation de la protéine ERK 1/2 était significativement plus élevée (~30%) chez les CMLV de SHR comparativement à WKY et les antagonistes sélectifs pour ET<sub>A</sub>R, ET<sub>B</sub>R et AT<sub>1</sub>R, mais pas pour AT<sub>2</sub>R, purent la réguler. De surcroît, la surexpression de G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub> dans les CMLV de SHR fut également atténuée vers les niveaux des CMLV de WKY par les inhibiteurs aux récepteurs de facteurs de croissance (Platelet-Derived Growth Factor Receptor: AG-1295 [5μM], Epidermal Growth Factor Receptor: AG-1478 [5μM] et Insulin-like Growth Factor Receptor: AG-1024 [5μM]), ainsi que par le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, [10<sup>-6</sup>M]). Le captopril et les antioxydants N-acetyl-L-cystéine [20 mM] et diphenyleiodonium [10 μM] atténuèrent aussi la suractivation (~75%) des récepteurs aux facteurs de croissance chez les CMLV de SHR.

**Conclusion:** Ces résultats suggèrent que l'Ang II, l'ET-1 endogènes et les facteurs de croissance endogènes contribuent à la surexpression de G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub> chez le SHR. Par ailleurs, l'Ang II semble augmenter l'expression des protéines G<sub>1α-2</sub> et G<sub>1α-3</sub> via la transactivation des récepteurs aux facteurs de croissance.

## PRÉSENCE DE RÉCEPTEURS TP ET EP DES PROSTANOÏDES DANS LA CIRCULATION PLACENTAIRE HUMAINE

Hausermann L, Scotte B, St-Louis J.

Centre de recherche de la CHU Ste-Justine, dépt pharmacologie et obstétrique & gynécologie, Université de Montréal.

Le placenta étant dénué d'innervation autonome, le tonus vasculaire ombilico-placentaire doit être sous le contrôle de facteurs humoraux et tissulaires. Parmi les nombreux stimuli auxquels est sensible la circulation placentaire, nous proposons que des substances de type prostanoloïde soient responsables du tonus vasculaire placentaire. Ainsi, nous avons mesuré, *in vitro* les effets de l'U-46619, mimétique de la Thromboxane A<sub>2</sub>, ainsi que ceux de la 8-iso-prostaglandine E<sub>2</sub> (8-isoPGE<sub>2</sub>), dans la circulation placentaire humaine.

**Méthodes:** Les coteléons placentaires sont installés dans un circuit de perfusion. Les artères villositaires et chorioniques sont préparées en anneaux et respectivement installées dans des myographes pour microvaisseaux et des bains à organe isolé. Les effets de l'U-46619 et de la 8-isoPGE<sub>2</sub> sont mesurés en l'absence et en présence de bloqueurs des récepteurs TP (de TXA<sub>2</sub>), le SQ29548 et l'ICI192605 et des récepteurs EP (de PGE<sub>2</sub>), l'AH6809. L'influence du monoxyde d'azote est testée en utilisant un inhibiteur de la NO synthase, le L-NAME.

**Résultats:** L'U-46619 et la 8-isoPGE<sub>2</sub> augmentent fortement la pression de perfusion dans les coteléons (>150 mmHg et >200 mmHg respectivement). La tension est également augmentée dans les artères avec l'U-46619 (villositaires > 1 mN/mm; chorioniques > 4,48 mN/mm). Dans les coteléons et les artères chorioniques, les courbes dose-réponse à l'U-46619 sont compétitivement bloquées par les 3 antagonistes. Cependant, dans les artères villositaires, SQ29548 diminue la réponse maximale à l'U-46619, alors que l'ICI192605 l'augmente. Les courbes dose-réponse à la 8-isoPGE<sub>2</sub> dans les coteléons subissent un déplacement significatif vers la droite en présence de SQ29548, d'ICI192605 et d'AH6809. Le L-NAME n'a, quant à lui, pas d'effet sur la réponse à l'U-46619.

**Conclusion:** L'U-46619 et la 8-isoPGE<sub>2</sub> exercent un puissant effet vasoconstricteur dans la circulation placentaire. Ces effets semblent s'effectuer par les récepteurs TP et EP, suggérant un rôle important des prostanoloïdes dans le tonus vasculaire placentaire; le NO ne semble pas impliqué dans cette régulation.

## EXPRESSION DES TRANSPORTEURS DE SODIUM DU TUBULE COLLECTEUR RÉNAL AU COURS DE LA GESTATION CHEZ LA RATE

Houde V, Provencher M, St-Louis J, Brochu M.

Département d'obstétrique-gynécologie, Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Université de Montréal.

Malgré des augmentations d'aldostérone (ALDO) sérique et de rétention de Na<sup>+</sup> au cours de la grossesse, une baisse paradoxale de pression artérielle (PA) est observée. L'ALDO par sa liaison aux récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) rénal induit une cascade de signalisation intracellulaire menant à l'augmentation du transport du Na<sup>+</sup> par les canaux sodiques épithéliaux (ENaC) et la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. Nous avons démontré en administrant à des rates gestantes du canrenoate de potassium (CP), un antagoniste des MR, que l'ALDO est probablement en cause dans le maintien de la PA durant la gestation. Notre hypothèse globale est que la hausse d'ALDO observée au cours de la gestation entraîne une activation de la signalisation par les MR rénaux, inhibée par le CP. Toutefois, le CP n'inhibe pas l'expression des gènes cibles des MR [Sgk1 (*serum/glucocorticoid-induced kinase 1*), sous-unités de ENaC et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase] pendant la gestation. Le but de la présente étude est de déterminer l'expression protéique des sous-unités de ENaC et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase dans les reins de rates gestantes traitées ou non au CP.

**Méthodes:** Les rates gestantes ont été séparées en groupes témoins et traitées (20 mg/kg/jour de CP à partir du jour 15 de gestation). Le sang et les reins ont été prélevés aux jours 14, 17, 19 et 22. L'ALDO et la corticostérone sériques ont été mesurées par radioimmunoessai et les sous-unités de ENaC et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase par immunobuvardage Western dans le cortex et la médullaire externe rénaux.

**Résultats:** L'ALDO est plus élevée chez les rates traitées que leurs témoins (jours 17 et 22) alors que le CP empêche la baisse transitoire de corticostérone observée aux jours 17 et 19. L'expression protéique de ENaC $\beta$ , ENaC $\gamma$  et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase  $\alpha_1$  n'est pas différente chez les rates traitées ou non au CP aux différents jours de gestation. Par contre, l'expression de ENaC $\alpha$  est augmentée au jour 22 dans le cortex et est similaire entre les rates CP et leurs témoins. **Conclusion:** Malgré une hausse d'ALDO au cours de la gestation et lors de l'administration de CP, l'expression des protéines cibles des MR en cause dans la réabsorption de Na<sup>+</sup> est peu affectée, remettant en question les effets directs de l'ALDO sur les MR. Toutefois, la hausse de l'expression protéique de ENaC $\alpha$  suggère une baisse de sa dégradation en fin de gestation, ce qui pourrait expliquer la rétention de Na<sup>+</sup> plus élevée.

## LA RÉGRESSION DE L'HYPERTROPHIE AORTIQUE À LA SUITE D'UN TRAITEMENT À L'ÉNALAPRIL CHEZ LE SHR EST DÉPENDANTE DE LA PRODUCTION DE MONOXYDE D'AZOTE

Huot-Marchand JE, deBlois D.

Département de pharmacologie, Université de Montréal.

La régression de l'hypertrophie et de l'hyperplasie aortique par l'énalapril (IECA) chez le rat spontané hypertendu (SHR) est associée à une apoptose transitoire des cellules musculaires lisses (CML) qui est dépendante du récepteur B1 des kinines. Le but de cette étude était d'éclaircir les voies de signalisation en aval du récepteur B1 qui sont responsables de l'apoptose des CML. Des voies de signalisation activées normalement par le B1, soit la synthèse de prostaglandines et du monoxyde d'azote (NO), ont été étudiées à l'aide d'inhibiteurs spécifiques.

**Méthodes:** Des SHR âgés de 11 semaines ont reçu pendant 21 jours un des traitements suivants (n=8/groupe): le véhicule, l'énalapril (30mg/kg/j), l'aspirine (100mg/kg/j), une combinaison d'énalapril et d'aspirine, une combinaison d'énalapril et de L-NAME (7 mg/kg/j et 20 mg/kg/j). La pression artérielle des animaux a été obtenue par canulation carotidienne lors du sacrifice et l'aorte a été utilisée pour des mesures morphométriques et histologiques.

**Résultats:** La baisse de la pression artérielle moyenne observée avec l'administration de l'énalapril (-34±4,8%) n'a pas été affectée par l'ajout de l'aspirine au traitement (-44±8,9%). L'aspirine seule n'a eu aucun effet sur l'hypertension artérielle des SHR. Par contre, les deux doses de L-NAME 7mg (-9±3,8%) et 20 mg (-7±3,9%) ajoutées à l'IECA ont bloqué de façon dose-dépendante la baisse de pression observée avec l'énalapril seul. La coadministration de l'aspirine et de l'énalapril (-23±13%) n'a pas eu d'effet sur la régression de l'hyperplasie aortique observée avec l'énalapril seul (-22±8,6%). L'ajout du L-NAME au traitement antihypertenseur a toutefois permis d'empêcher la baisse du nombre de CML de façon dose-dépendante (7 mg: -15±3,6%; 20 mg: 2±7%).

**Conclusion:** Les résultats tendent à démontrer que la production du NO est essentielle à la régression de l'hyperplasie et de l'hypertrophie de l'aorte chez le SHR.

## ANALYSE PAN-GÉNOMIQUE DE CNVs CHEZ DES FAMILLES DU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN ATTEINTES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Ivanga M, Šeda O, Samuels ME, Gaudet D, Tremblay J, Hamet P.

Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal – Technopole Angus, Montréal, Québec.

**Objectifs:** Il est établi que des facteurs génétiques jouent un rôle notable dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires et métaboliques avec une contribution estimée à 30-50%. Récemment, des études ont démontré que les variations dans le nombre de copies (CNVs) peuvent être à l'origine de pathologies (Alzheimer, Parkinson), ou conférer une protection ou un risque pour des traits complexes (SIDA type I, autisme), aussi nous envisageons que des effets similaires pourraient être observés avec l'hypertension et ses traits métaboliques associés.

**Méthodes:** Les 419 individus issus de 64 familles québécoises du Saguenay-Lac-St-Jean, incluant 221 normotendus (NT) et 195 hypertendus (HT), ont été génotypés à l'aide de biopuces de génotypage Affymetrix XbaI 50K et les CNVs ont été détectés par l'utilisation d'Affymetrix GeneChip® Copy Number Analysis Tool (CNAT). Le package PLINK v1.02 a été utilisé pour l'analyse de l'association des CNVs avec l'hypertension.

**Résultats:** Les 16 281 segments de CNVs ont été regroupés en 901 régions consensus distinctes où 2 segments au moins se chevauchent. Six régions S507, S533, S577, S271, S649 et S449 représentées dans au moins 10% de notre échantillon populationnel (HT/NT ou NT/HT > 2) et localisées sur les chromosomes 6, 10, 21, 22 et X ont été sélectionnées. Cinq de ces régions sont associées à des QTLs (locus à effets quantitatifs BP4, BP12, BP55, BP38 et BP39) liés à l'hypertension. Trois de ces régions comprennent ou sont à proximité de gènes que nous avons associés et/ou reliés à la pression artérielle (FAAH2), à la sensibilité à l'insuline (SORBS1) ou à la prise de caféine et réponse au stress (KHDRBS2) dans cette même cohorte familiale du Saguenay-Lac-St-Jean.

**Conclusion:** Le nombre de copie et la variabilité de la taille de ces régions affecteraient la pénétrance de l'hypertension artérielle en modifiant le dosage des gènes en présence.

## LE DOMMAGE VASCULAIRE INDUIT PAR L'ENDOTHÉLINE-1 EST DIMINUÉ PAR UNE RÉDUCTION DE LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE

Javeshghani D, Paradis P, Schiffrin EL.

Unité de recherches en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis de recherches médicales, Hôpital Général Juif - Sir Mortimer B. Davis, Université McGill, Montréal.

**Objectif:** Nous avons observé que les souris transgéniques surexprimant la prépro-endothéline-1 humaine dans l'endothélium (*eET-1*) présentaient un remodelage et une dysfonction vasculaire, accompagnés d'une augmentation du stress oxydatif et d'inflammation vasculaire, et ceci en absence de changements hémodynamiques. Cependant, il n'est pas clair si l'inflammation médie les effets néfastes de l'endothéline-1 (ET-1). Le but de cette étude est de déterminer si le dommage vasculaire induit par l'ET-1 est diminué chez des souris ayant une réduction de l'inflammation, tel que des souris hétérozygotes pour la mutation ostéopérotique (Op) dans le gène *macrophage colony stimulating factor* (*mCsf*).

**Méthodes:** Des souris sauvages (WT), *mCsf*<sup>Op/+</sup> et *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup> ont été utilisées. La pression artérielle systolique a été mesurée avec un brassard au niveau de la queue. La fonction endothéliale et le remodelage des artères mésentériques ont été déterminés avec des myographes pressurisés et l'activité NADPH oxydase a été mesurée à l'aide de la lucigénine et de NADPH. **Résultats:** La pression artérielle systolique n'était pas différente entre les groupes. Le rapport média/lumière était 55% plus élevé chez les *eET-1* que les WT (P<0,01) et était diminué de 29% dans les *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup> (P<0,05). La surface de section de la média était plus élevée de 67% chez les *eET-1* que les WT (p<0,05) et normalisée chez les *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup>. La relaxation endothélium-dépendante à l'acétylcholine et la réponse contractile à l'ET-1 étaient similaires chez les *eET-1* et *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup>. Cependant, en présence d'un inhibiteur de la synthèse du NO (L-NAME), le degré de la relaxation NO-indépendante était 77% plus grand chez les *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup> comparé aux *eET-1* (P<0,001). De plus, les *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup> présentaient un assouplissement vasculaire démontré par un déplacement vers la droite de la courbe «stress-strain» par comparaison aux *eET-1*. En plus, l'activité NADPH oxydase était réduite de 40% dans les artères mésentériques des *eET-1/mCsf*<sup>Op/+</sup> comparé aux *eET-1*. **Conclusion:** Le croisement des souris *eET-1* avec des souris ayant une réponse inflammatoire diminuée, *mCsf*<sup>Op/+</sup>, a produit des souris résistantes aux effets vasculaires néfastes de l'ET-1, suggérant un rôle pour l'inflammation dans l'action de l'ET-1 sur le remodelage vasculaire.

## RÔLE DE L'AXE AKT/GSK3/HEXOKINASE DANS LES MALADIES VASCULAIRES

Lambert C, Paulin R, Roy M, Bonnet S.

Centre de recherche du CHUQ, Hôtel-Dieu de Québec, Dépt de médecine, Université Laval.

Les maladies vasculaires avec remodelage (MVR) comme l'hypertension sont caractérisées par des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) résistantes à l'apoptose et en état de prolifération. Comme dans le cancer, les cellules prolifératives ont un potentiel de membrane mitochondriale ( $\Delta\Psi_m$ ) hyperpolarisé, ce qui contribue à la résistance à l'apoptose en bloquant le relargage de facteurs pro-apoptotiques mitochondriaux comme le cytochrome c. Le(s) mécanisme(s) d'hyperpolarisation des mitochondries demeure(nt) incompris. De récentes études ont impliqué l'hexokinase, une enzyme métabolique qui peut interagir et bloquer le canal anionique voltage dépendant (CAVD), comme principal régulateur de  $\Delta\Psi_m$ . Cette interaction CAVD/hexokinase est contrôlée par l'activité de la glycogène synthétase kinase (GSK3), laquelle est inhibée dans les cellules prolifératives par une régulation positive d'Akt. Nous avons donc émis l'hypothèse que cette régulation positive d'Akt dans les CMLV prolifératives pourrait promouvoir l'interaction CAVD/hexokinase, bloquant l'apoptose chez les CMLV de patients avec une MVR. **Méthodes:** Nous avons utilisé en culture des CMLV d'artère carotide exposées au PDGF pendant 48h afin de mimer la pathologie. Les niveaux de caspases 3 et 9, d'Akt et de GSK3 ont été mesurés par Western Blot. L'apoptose a été mesurée par TUNEL. Le  $\Delta\Psi_m$  a été étudié en utilisant le TMRM par microscopie confocale. Les niveaux de cytochrome c et d'hexokinase II ont été mesurés en immunofluorescence. **Résultats:** Nous avons montré que PDGF permet l'activation d'Akt, inactivant GSK3 et hyperpolarisant la membrane mitochondriale dans les CMLV. L'inhibition d'Akt en utilisant LY294002 dépoliarise significativement  $\Delta\Psi_m$  dans les cellules traitées au PDGF. L'utilisation d'un inhibiteur de la GSK3, SB216763, hyperpolarise les CMLV normales. L'hyperpolarisation de  $\Delta\Psi_m$  est associée à une translocation de l'hexokinase. L'inhibition de cette translocation en utilisant un peptide compétitif CAVD/hexokinase dépoliarise significativement  $\Delta\Psi_m$  des CMLV. La réversion de l'hyperpolarisation de  $\Delta\Psi_m$  en utilisant LY294002 dans les CMLV permet le relargage du cytochrome c, augmentant l'activité des caspases 3 et 9 induisant l'apoptose. **Conclusion:** Nous avons identifié un nouveau mécanisme dans la résistance à l'apoptose des CMLV dans les MVR. La modulation de l'axe Akt/GSK3/hexokinase pourrait avoir un grand intérêt thérapeutique dans le traitement des maladies vasculaires.

## LE RÉCEPTEUR AT<sub>1</sub> EST NÉCESSAIRE POUR L'ACTIVATION DE VOIES DE SIGNALISATION INDUITES PAR L'ALDOSTÉRONE

Lemarié CA, Nikonova A, Simeone S, Ebrahimiyan T, Paradis P, Schiffrin EL.

Unité de recherche en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis de recherches médicales, Hôpital Général Juif-Sir Mortimer B. Davis, Université McGill, Montréal.

L'aldostérone joue un rôle important dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires dont l'hypertension. De nombreuses études ont montré que l'aldostérone est jouée un rôle dans les dommages vasculaires, la dysfonction endothéliale et la fibrose cardiaque, en partie via l'activation de voies de signalisation dépendantes de l'angiotensine II (Ang II). L'aldostérone pourrait également influencer des voies de signalisation induites par l'activation du récepteur AT<sub>1</sub> (AT<sub>1</sub>R) comme, par exemple, l'activation de ERK1/2 et JNK en réponse à l'Ang II. Cependant, les mécanismes responsables des effets synergiques ou de «cross-talk» entre AT<sub>1</sub>R et le récepteur minéralocorticoïde à l'aldostérone (MR) restent mal connus. Nous avons émis l'hypothèse que l'absence de AT<sub>1</sub>R ou MR module les effets cellulaires induits par l'Ang II ou l'aldostérone.

**Méthodes:** Les cellules musculaires lisses (CML) ont été extraites des artères mésentériques de souris C57Bl/6. Les CML ont été transfectées avec des siRNA contre AT<sub>1</sub>a, AT<sub>1</sub>b, MR, l'EGFR (*epidermal growth factor*) ou avec un contrôle négatif. L'activation des protéines ERK1/2, NF- $\kappa$ B et JNK, à la suite de l'incubation pendant 20 minutes des cellules avec de l'Ang II et l'aldostérone, est évaluée par immunobuvardage.

**Résultats:** L'Ang II et l'aldostérone induisent l'activation de ERK1/2, NF- $\kappa$ B et JNK. En présence du siRNA contre AT<sub>1</sub>a, l'activation de ces mêmes protéines est réduite en réponse à l'Ang II ou à l'aldostérone. L'absence de AT<sub>1</sub>b n'abolit que l'activation de NF- $\kappa$ B. De plus, le knock-down de MR ou EGFR ne modifie pas l'activation de ERK1/2 ou JNK mais inhibe l'activation de NF- $\kappa$ B en réponse à l'aldostérone. Finalement, la présence de MR ou de EGFR semble nécessaire pour induire l'activation de ERK1/2 et de NF- $\kappa$ B en réponse à l'Ang II.

**Conclusion:** Nos résultats suggèrent que la présence du récepteur AT<sub>1</sub>a est nécessaire pour que l'aldostérone induise l'activation de ERK1/2, JNK et NF- $\kappa$ B. En revanche, la présence du récepteur MR ne semble requise que pour l'activation de NF- $\kappa$ B. Cette étude reconnaît l'importance de l'utilisation en combinaison des bloqueurs des récepteurs AT<sub>1</sub>R et MR pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

## L'INACTIVATION DU GÈNE DE LA MÉTALLOPROTÉINASE MATRICIELLE 2 PRÉVIENT LE REMODELAGE ET LA DYSFONCTION VASCULAIRES INDUITS PAR L'ANGIOTENSINE II

Li M, Paradis P, Schiffrin E.

Unité de recherches en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis de recherches médicales, Hôpital Général Juif-Sir Mortimer B. Davis, Université McGill, Montréal.

**Objectif:** La métalloprotéinase matricielle 2 (MMP2), membre de la famille d'enzymes dégradant la matrice extracellulaire, joue un rôle important au cours du remodelage pathologique. Son activité est augmentée dans le remodelage vasculaire induit par l'angiotensine (Ang II). Cependant, le rôle de MMP2 dans le remodelage et la dysfonction vasculaire induits par l'Ang II n'a pas été clairement démontré. Par conséquent, nous allons déterminer à l'aide de souris ayant une activité MMP2 diminuée si cette métalloprotéinase matricielle est essentielle à l'Ang II pour induire ses effets néfastes sur les artères mésentériques. **Méthodes:** Des souris sauvages (CTLs) et *MMP2*<sup>-/-</sup> de 10 semaines, provenant de la même portée, ont été traitées ou non avec l'Ang II (400 ng/kg/min, sc) pendant 7 jours. La diminution de l'activité de MMP2 a été confirmée par zymographie. La pression sanguine systolique a été mesurée avec un brassard au niveau de la queue. La fonction endothéliale et le remodelage des artères mésentériques ont été déterminés avec des myographes pressurisés. **Résultats:** L'activité MMP2 était diminuée de 60% chez les souris *MMP2*<sup>-/-</sup>. L'Ang II a augmenté la pression systolique de 7 et 15 mmHg chez les souris CTLs et *MMP2*<sup>-/-</sup>, respectivement. La relaxation endothélium-dépendante induite par l'acétylcholine a été diminuée par l'Ang II chez les CTLs ( $E_{max}$ :  $69.6 \pm 4.4$  vs  $39.6 \pm 7.9\%$ ) et est demeurée intacte chez *MMP2*<sup>-/-</sup> ( $66.3 \pm 4.5$  vs  $64.3 \pm 2.9$ ). La vasodilatation endothélium-indépendante induite par le nitroprussiate de sodium n'est pas altérée par l'Ang II ou la diminution de MMP2. Ni le ratio média/lumière ni la surface de la section de la média n'étaient altérés par l'Ang II chez les souris CTLs ou *MMP2*<sup>-/-</sup>. Le durcissement vasculaire induit par l'Ang II chez les CTLs (pression intraluminaire de 140 mmHg;  $1.06 \pm 0.09$  sans vs  $0.81 \pm 0.08$  avec Ang II) a été éliminé par la diminution de MMP2 ( $0.91 \pm 0.11$  vs  $0.99 \pm 0.08$ ). **Conclusion:** Ces résultats suggèrent que MMP2 est essentielle à l'Ang II pour induire une dysfonction et un remodelage vasculaire. Une diminution de moitié de MMP2 a été suffisante pour renverser les effets néfastes de l'Ang II sur la dysfonction et le remodelage vasculaire. MMP2 pourrait être une cible intéressante pour le développement de nouveaux traitements des maladies vasculaires.

## LE BLOCAGE DU SYSTÈME RAS PRÉVIENT L'HYPERTENSION, LA FIBROSE ET L'APOPTOSE TUBULAIRE CHEZ LES SOURIS AKITA TRANSGÉNIQUES-AGT

Liu F, Brezniceanu ML, Chenier I, Zhang SL, Filiep JG, Chan JSD.

Centre de recherche, CHUM-Hôtel Dieu, Montréal, Québec.

**Objectif:** Les souris transgéniques (Tg) surexprimant de façon spécifique l'angiotensinogène (Agt) dans les cellules de tubules proximaux rénaux (RPTC) développent de l'hypertension, de l'albuminurie et des dommages rénaux. La présente étude vise à déterminer si le système rénine-angiotensine (RAS) interne et l'hyperglycémie agissent de façon additive pour augmenter l'hypertension, la fibrose tubulo-interstitielle et l'apoptose des RPTC chez les souris Akita (modèle animal de diabète de type 1) et si le blocage du RAS permet de corriger ces anomalies. **Méthodes:** Des souris Akita Tg surexprimant Agt dans leur RPTC ont été créées en croisant des souris Akita à des souris Agt-Tg. Des animaux non-Akita ont été utilisés comme contrôles. Les animaux ont été traités avec ou sans bloqueurs du RAS (combinaison de losartan/perindopril). La glycémie sanguine, la pression artérielle systolique (SBP) et l'albuminurie ont été mesurées de façon hebdomadaire jusqu'à l'âge de 16 semaines. Les reins gauches ont été utilisés pour des études histologiques et d'apoptose. Les tubules proximaux rénaux ont été isolés à partir des reins droits afin de quantifier l'expression de gènes pro-fibrotiques et pro-apoptotiques par RT-PCR et immunobuvardages. **Résultats:** Les souris Akita ont développé de l'hyperglycémie et une augmentation de la SBP, du ratio albumine/créatinine et du ratio poids des reins/poids total, lorsque comparées avec des contrôles non-Akita. Les reins des souris Akita étaient hydropnéphrotiques et ont démontré de la glomérulosclérose, de la fibrose tubulo-interstitielle et des RPTC apoptotiques lorsque comparés avec des contrôles non-Akita. Une augmentation de l'expression du récepteur II du facteur TGFβ1, du collagène de type IV, de la caspase-12 et de GRP78 (activée par un stress du réticulum endoplasmique [ER]) était évidente dans les RPTC des souris Akita, mais non dans les témoins non-Akita. Ces changements étaient encore plus prononcés chez les souris Akita-Tg. De plus, le traitement avec losartan/perindopril a permis d'atténuer ces anomalies chez les souris Akita et Akita-Agt Tg. **Conclusion:** L'activation du RAS et l'hyperglycémie agissent ensemble afin de stimuler l'hypertension, la fibrose tubulo-interstitielle et l'apoptose des tubules par l'expression de gènes pro-fibrotiques, pro-apoptotiques et induits par le stress du ER, qui mènent à la déficience rénale dans le diabète.

## AMÉLIORATION INATTENDUE DE LA FONCTION ÉRECTILE PAR LE GLUCOSE CHEZ LE RAT ÂGÉ

Mampouma F, Hale TM, Carrier S, deBlois D.

Département de pharmacologie, Université de Montréal, Hôpital général juif, Université McGill.

**Objectif:** Le diabète et le vieillissement sont des facteurs de risque connus pour la dysfonction érectile (DE). D'autre part, les recherches pré-cliniques réalisées sur la DE induite par le diabète s'appuient sur le modèle de diabète de type I. Ceci s'explique, en partie, du fait que la DE est plus prévalente et plus sévère chez les diabétiques de type I que de type II. Cependant, très peu de choses sont connues à l'égard de l'impact d'une diète riche en glucose sur la fonction érectile et son interaction avec l'âge. Ainsi, cette présente étude a été conçue pour déterminer si la DE induite par l'âge est exacerbée dans un modèle de résistance à l'insuline à partir d'une diète riche en glucose.

**Méthodes:** Des rats matures (âgés de 24-26 semaines) ont été randomisés pour recevoir du glucose (10% p.o.) ou de l'eau simple pendant 1, 6 ou 13 semaines. Un autre groupe de rats jeunes (âgés de 12 semaines) ont reçu séparément du glucose pendant 1 semaine. Les réponses érectiles ont été évaluées avec l'augmentation de la pression intra-caverneuse (PIC) normalisée à la pression artérielle moyenne (PAM) en réponse à la stimulation électrique du nerf caverneux. Et les mesures de taux de glucose et d'insuline sériques ont été obtenues.

**Résultats:** La diminution de la fonction érectile avec l'âge a été renversée par l'administration du glucose: cette amélioration a été partielle après 1 semaine, complète après 6 semaines et partiellement perdue après 13 semaines. Par contre, les jeunes rats sous diète riche en glucose pendant 1 semaine ont montré une diminution de la fonction érectile. Après 13 semaines de diète riche en glucose, la PAM et les taux d'insuline n'ont pas été significativement augmentés, alors que les taux de glucose ont été significativement augmentés de 62% par rapport aux témoins ( $7.7 \pm 1.3$  mmol/L).

**Conclusion:** Cette étude est la première à avoir montré qu'une diète riche en glucose améliore initialement la DE induite par l'âge, probablement en masquant le processus pathogène sous-jacent.

## L'INACTIVATION DU GÈNE DE LA PRO-PROTÉINE CONVERTASE 5 DANS L'ENDOTHÉLIUM INDUIT LE REMODELAGE VASCULAIRE ET RÉDUIT LE CONTENU EN COLLAGÈNE

Marchesi C, Essalmani R\*, Ebrahimi T, Leibovitz E, Paradis P, Seidah N\*, Prat A\*, Schiffrin EL.

Unité de recherche en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis pour la recherche médicale, Hôpital Général Juif-Sir Mortimer B. Davis, Université McGill; \*Institut de recherches cliniques de Montréal.

La pro-protéine convertase (PC) 5 appartient à une famille d'enzymes qui activent ou inactivent leurs substrats par protéolyse. Les cellules endothéliales régulent la structure et la fonction vasculaire via différents facteurs de croissance telle l'endothéline (ET)-1. Nous avons émis l'hypothèse que l'inactivation du gène *PC5* dans les cellules endothéliales induit le remodelage vasculaire par une régulation négative du système ET. **Méthodes:** Nous avons étudié des souris adultes déficientes pour *PC5* dans l'endothélium (*ePC5*<sup>-/-</sup>) et des souris *PC5*<sup>lox/lox</sup> témoins. La pression artérielle systolique (PAS) a été mesurée avec un brassard au niveau de la queue. Le remodelage vasculaire, le contenu en collagène, la prolifération et l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs) ont été évalués dans l'aorte. L'expression de l'ET-1, des récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>, de la métalloprotéinase-2 (MMP-2) et de son inhibiteur TIMP-2 a été évaluée par immunobuvardage et immunohistochimie, et l'activité de la MMP-2 et du TIMP-2 par zymographie et zymographie inverse. **Résultats:** Bien que la pression artérielle systolique (PAS) ne diffère pas entre les groupes, l'épaisseur de la couche de cellules musculaires lisses (média) est réduite chez les *ePC5*<sup>-/-</sup>, indiquant un remodelage hypotrophique. Les *ePC5*<sup>-/-</sup> montrent une diminution du contenu en collagène de 40% sans modification de l'apoptose ni de la prolifération des CMLVs. Cependant, l'apoptose est par ailleurs détectée dans l'adventice périvasculaire, suggérant une perte de fibroblastes. De plus, l'expression et l'activité de TIMP-2 sont diminuées alors que le rapport MMP-2/TIMP-2 est augmenté dans la média des *ePC5*<sup>-/-</sup> suggérant une dégradation accélérée du collagène dans les *ePC5*<sup>-/-</sup>. L'expression des récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> est diminuée sans changement d'expression d'ET-1. **Conclusion:** L'inactivation de *PC5* dans l'endothélium induit un remodelage vasculaire hypotrophique associé à une baisse du contenu en collagène, qui pourrait être induite par une diminution de la synthèse et une augmentation de la dégradation. La régulation négative du système ET pourrait fournir une explication pour ce phénotype.

## RÔLE DE LA PRO-PROTÉINE CONVERTASE 5 ENDOTHÉLIALE DANS LA DYSFONCTION ET LE REMODELAGE CARDIAQUE

Marchesi C, Essalmani R\*, Paradis P, Seidah N\*, Prat A\*, Schiffrin EL.

Unité de recherche en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis pour la recherche médicale, Hôpital Général Juif-Sir Mortimer B. Davis, Université McGill, \*Institut de recherches cliniques de Montréal.

La pro-protéine convertase 5 (PC5) appartient à une famille d'enzymes qui activent ou inactivent leurs substrats par protéolyse. Des résultats préliminaires suggèrent que l'inactivation du gène *PC5* dans l'endothélium induit un remodelage vasculaire et réduit le dépôt de collagène. Le collagène joue un rôle clé dans la structure et le remodelage cardiaque à la suite de maladies cardiovasculaires. Cependant, le rôle des cellules endothéliales de l'endocarde reste mal connu. Nous avons émis l'hypothèse que l'inactivation du gène *PC5* dans les cellules endothéliales aurait un effet sur le remodelage cardiaque. **Méthodes:** Nous avons étudié des souris adultes déficientes pour *PC5* dans l'endothélium (*ePC5*<sup>-/-</sup>) et des souris *PC5*<sup>lox/lox</sup> témoins. La pression artérielle systolique (PAS) est mesurée avec un brassard au niveau de la queue. La fonction et la structure cardiaques ont été évaluées par échocardiographie. Le collagène a été mesuré par coloration avec le rouge Sirius. L'apoptose a été déterminée par les méthodes de TUNEL et d'immunobuvardage. **Résultats:** Les souris *ePC5*<sup>-/-</sup> ont une PAS plus basse ( $110 \pm 3$  vs  $121 \pm 2$  mmHg). Le remodelage cardiaque se caractérise par la diminution de la masse du ventricule gauche et l'épaisseur relative de la paroi et aucun changement de la fraction de raccourcissement. Les *ePC5*<sup>-/-</sup> souffrent de dysfonction diastolique comme l'indiquent la diminution du rapport E/A et l'augmentation du temps de relaxation isovolumétrique et de décélération de la valve mitrale. Le contenu en collagène dans le cœur est diminué de 60% et le collagène périvasculaire de 40% en l'absence d'hyperplasie ou d'hypertrophie des cardiomyocytes. Le rapport média/lumière des artères coronaires est inférieur, suggérant un remodelage vasculaire hypotrophique. Le rapport Bax/Bcl-2 et l'expression du cytochrome C sont augmentés et le marquage TUNEL suggère que l'apoptose provient des fibroblastes. **Conclusion:** L'inactivation de *PC5* dans les cellules endothéliales induit un remodelage cardiaque hypotrophique associé à une baisse du contenu en collagène qui pourrait être liée à l'apoptose des fibroblastes. Ces données suggèrent un rôle de *PC5* endothélial dans la régulation de la structure et de la fonction cardiaques.

## IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU FACTEUR NUCLÉAIRE CAPABLE DE CONTRÔLER L'EXPRESSION TRANSCRIPTIONNELLE DE LA GUANYLATE CYCLASE A

Martel G, Hamet P, Tremblay J.

Laboratoire de biologie cellulaire de l'hypertension, Centre de recherche-CHUM, Montréal.

La stimulation du récepteur NPRA/GC-A par son ligand, l'ANP, inhibe l'activité transcriptionnelle du promoteur NPRA/GC-A via un mécanisme dépendant du GMPc. Notre groupe a identifié et défini un élément de réponse au GMPc (ER-GMPc) présent dans le promoteur du gène NPRA/GC-A de l'humain, du rat et de la souris.

**Objectif:** Identifier et caractériser la ou les protéines pouvant lier l'ER-GMPc dans le promoteur du gène de NPRA/GC-A chez l'humain.

**Méthodes:** L'identification des protéines a été faite avec le système du simple hybride en criblant une banque de cDNA de rein humain pouvant interagir avec un rapporteur contenant l'ER-GMPc. L'interaction avec l'ER-GMPc fut confirmée par des expériences de retard sur gel (EMSA). Nous avons mesuré, par RT-PCR, l'expression de nos clones sur des cellules H295R stimulées avec de l'ANP. Sa localisation cellulaire a été faite par microscopie de fluorescence en utilisant le marqueur GFP. Des études fonctionnelles ont été menées sur des cellules HEK293 en co-transfectant un promoteur de GC-A couplé à la luciférase et un plasmide codant pour notre clone. La technique de l'ARN d'interférence (siRNA) fut utilisé afin d'inhiber l'expression de nos clones.

**Résultats:** Nous avons détecté un clone fortement positif codant une protéine de 13,2 kDa qui interagit avec l'ER-GMPc humain. Les essais de liaison *in vitro* et d'EMSA ont montré que cette protéine lie de façon spécifique l'ER-GMPc de l'humain et du rat. Un traitement de 3 heures à l'ANP augmente de 1,6 fois le niveau d'ARNm de cette protéine dans les cellules H295R tout en étant associé à une réduction de 30% du transcrit de GC-A. La microscopie à fluorescence montre une localisation nucléaire pour cette nouvelle protéine. Sa co-transfection avec la région promotrice (-2373 à 0 bp) de la GC-A inhibe de 50% la transcription du gène rapporteur et cette inhibition est médiée via l'ER-GMPc. Dans les cellules HEK293, les siRNA ont provoqué une baisse de 35% de notre clone tout en augmentant les niveaux d'ARNm de GC-A.

**Conclusion:** Nos résultats nous ont permis de démontrer l'existence d'une nouvelle protéine nucléaire, dont la fonction était jusqu'ici inconnue, pouvant lier l'ER-GMPc du promoteur du NPRA/GC-A et en contrôler l'activité transcriptionnelle.

## EFFETS ANTI-HYPERTROPHIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES DE MOXONIDINE ET D'EPROSARTAN CHEZ DES RATS SP-SHR

Menouar A, Paquette PA, Gillis MA, Shi YF, Calderone A, Tardif JC, Mukaddam-Daher S.  
Centre de recherche du CHUM Hôpital Saint-Luc et Institut de cardiologie de Montréal.

**Objectif :** Étudier les effets du blocage du système rénine-angiotensine et/ou du système nerveux sympathique (SNS) sur les paramètres hémodynamiques et cardiaques et explorer les mécanismes d'action chez des rats SP-SHR, un modèle d'hypertension humaine avec hypertrophie et fibrose cardiaques et hyperactivité du système nerveux sympathique.

**Méthodes :** Les rats reçoivent eprosartan (30 mg/kg/jour), moxonidine (2,4 mg/kg/jour), ou les 2 ensemble (8 semaines, pompes osmotiques, s.c.). La pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (Fc) sont mesurées en continu par télémétrie, la fonction et la structure cardiaques *in vivo* sont déterminées en fin de traitement par échocardiographie et par cathéter de conductance Millar. La surface des cardiomyocytes et le dépôt de collagène sont mesurés dans le ventricule gauche par histologie. Le collagène I-III, iNOS et eNOS, ERK4/44, Bax et Bcl-2 sont mesurés par western Blot, et les cytokines par ELISA.

**Résultats :** Comparée au contrôle-salin, l'éprosartan a diminué ( $p < 0,01$ ) la PA moyenne ( $-26 \pm 2$  mmHg), l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG;  $15,9 \pm 0,3$  vs  $19,1 \pm 2$  mg/mm de tibia), la surface des cardiomyocytes ( $405 \pm 1$  vs  $527 \pm 2$   $\mu\text{m}^2$ ), la phosphorylation de ERK44 ( $88 \pm 3\%$ ), Bax/Bcl-2 ( $88 \pm 3\%$ ), le rapport du collagène I/III ( $87 \pm 4\%$ ), IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ . L'éprosartan a aussi amélioré  $+dp/dt$  et  $-dp/dt$  et le temps de relaxation,  $\tau_{\text{rel}}$  ( $p < 0,03$ ). La combinaison d'une dose non hypotensive de moxonidine avec eprosartan s'est traduite par plus de réduction de PA ( $-55 \pm 4$  mmHg), de Fc ( $-21 \pm 3$  bpm), d'HVG ( $14,6 \pm 0,6$  mg/mm), du collagène I/III ( $73 \pm 6\%$ ), de l'expression protéique de iNOS ( $85 \pm 5\%$ ), et d'une augmentation de la phosphorylation de eNOS ( $132 \pm 7\%$ ). Le traitement combiné a réduit l'épaisseur de la paroi antérieure du ventricule gauche, sans affecter les autres paramètres. La fraction d'éjection systolique était semblable chez tous les groupes.

**Conclusion :** En hypertension avancée, compliquée par la fibrose cardiaque, l'inhibition du SNS et le blocage de l'angiotensine II baissent davantage la pression artérielle et la fréquence cardiaque, réduisent l'inflammation, améliorent la pathologie du ventricule gauche, et probablement la circulation coronarienne, sans pour autant augmenter les effets bénéfiques du blocage de l'angiotensine II sur la fonction cardiaque.

## MODULATION DE L'EXPRESSION DU RÉCEPTEUR B<sub>1</sub> DE LA BRADYKININE PAR L'ANGIOTENSINE II ET L'ENDOTHÉLINE-1 DANS DES CELLULES MUSCULAIRES LISSSES VASCULAIRES

Morand-Contant M, Anand-Srivastava M, Couture R.

Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Dans nos travaux sur le diabète et l'hypertension artérielle, nous étudions l'expression du récepteur B<sub>1</sub> (RB<sub>1</sub>) de la bradykinine dans les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Chez le rat témoin, ce récepteur est absent. Puisque les taux d'angiotensine II (Ang II) et d'endothéline-1 (ET-1) sont élevés dans le diabète, il est suggéré que ces vasopeptides puissent contribuer à l'augmentation de l'expression du RB<sub>1</sub>.

**Méthodes :** En utilisant des CMLV (lignée A-10), l'expression protéique du RB<sub>1</sub> a été étudiée par western Blot en présence de différentes concentrations d'Ang II ( $10^9$  à  $10^5$  M) et en fonction du temps (0 à 24 h). De plus, l'expression de l'ARNm du RB<sub>1</sub> en fonction du temps a été mesurée par QRT-PCR. L'expression protéique du RB<sub>1</sub> par l'Ang II a aussi été mesurée en présence d'antagonistes sélectifs pour les récepteurs AT<sub>1</sub> (losartan,  $10^5$  M) et AT<sub>2</sub> (PD-123319,  $10^5$  M) de l'Ang II ou ET<sub>A</sub> (BQ 123,  $10^5$  M) et ET<sub>B</sub> (BQ 788,  $10^5$  M) de l'ET-1. De plus, l'expression du RB<sub>1</sub> au niveau protéique a été étudiée en présence d'ET-1 ( $10^7$  M) en fonction du temps (0 à 6 h). Aussi, les effets de l'Ang II sur l'expression du RB<sub>1</sub> ont été mesurés en présence d'antioxydants (N-acetyl-L-cystéine et diphenylpicéonidionium).

**Résultats :** L'Ang II a augmenté l'expression du RB<sub>1</sub> (ARNm et protéine) de manière concentration-dépendante (maximum d'expression à  $10^6$  M) et en fonction du temps (maximum après 6 h d'exposition). Cette induction du RB<sub>1</sub> passe par la voie de signalisation du récepteur AT<sub>1</sub> de l'Ang II, car seul l'antagoniste du récepteur AT<sub>1</sub>, et non l'antagoniste du récepteur AT<sub>2</sub>, a pu bloquer l'induction du RB<sub>1</sub>. De plus, l'administration d'antagonistes aux récepteurs de l'ET-1 ont prévenu l'induction du RB<sub>1</sub> en présence d'Ang II, suggérant une interaction entre l'Ang II et l'ET-1. D'autre part, l'ET-1 a augmenté l'expression du RB<sub>1</sub> en fonction du temps (maximum après 2 h d'exposition). Aussi, la présence d'antioxydants a prévenu complètement l'induction du RB<sub>1</sub> par l'Ang II et cette source de stress oxydatif semble être générée par l'intermédiaire de la NAD(P)H oxydase.

**Conclusion :** Ces études permettent de mieux comprendre les mécanismes d'induction du RB<sub>1</sub> par des peptides vasoactifs (Ang II et ET-1) et le stress oxydatif, ainsi que l'implication du RB<sub>1</sub> au niveau des effets délétères de l'Ang II et l'ET-1 dans le diabète et l'hypertension.

## LA TRANSLUTAMINASE 2, LE CHAÎNON MANQUANT DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

Moreau S, Bouchard S, Chabot N, Keillor JW, Larivière R, Moreau P.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

La transglutaminase 2 (TG2) catalyse la formation de liaisons croisées entre des composés de la matrice extracellulaire, comme le collagène et la fibronectine (FN). Les liens formés entraînent l'accumulation excessive de protéines matricielles, ce qui mène au développement de la fibrose dans plusieurs pathologies. Dans l'hypertension systolique isolée (HSI), la rigidité des artères de gros calibre est caractérisée par une calcification et une accumulation de collagène (fibrose) dans la matrice extracellulaire. Nous avons voulu déterminer si la TG2 pouvait jouer un rôle dans le développement de la rigidité artérielle associée à l'HSI.

**Méthodes :** Des rats ont été traités avec la warfarine (20mg/kg/j) et la vitamine K (15mg/kg/j) pendant 1, 3, 5, 7, 14, 21 et 28 jours pour induire la calcification et la rigidité artérielle. Les paramètres hémodynamiques et les niveaux de calcium ont été mesurés. L'expression de TG2 et FN a été vérifiée par western Blot, l'endothéline (ET-1) par RIA, et la liaison entre la TG2 et la FN a été évaluée par immunoprécipitation. L'activité de la TG2 a été déterminée sur des cryosections d'aortes sur lesquelles un inhibiteur irréversible de la TG2 couplé à la rhodamine était utilisé comme sonde. Le collagène a été mesuré en histologie avec la coloration au Trichrome de Masson.

**Résultats :** L'activité de TG2 était accrue après 7 et 14 jours de traitement, sans modification de sa quantité. La quantité de collagène augmentait progressivement entre les jours 14 et 28. Nous avons observé une augmentation de l'expression de FN et ET-1 après 21 jours de traitement. Les niveaux de calcium étaient significativement accrus après 21 et 28 jours, alors que la rigidité artérielle était significativement plus élevée à 28 jours.

**Conclusion :** Grâce à de nouveaux outils, nous démontrons une activation relativement précoce de TG2 dans le développement de la rigidité artérielle. Sachant que la TG2 a récemment été impliquée dans la calcification vasculaire, elle pourrait être le chaînon manquant entre les événements précoces et tardifs dans la rigidité artérielle. Le développement d'antagonistes compétitifs, présentement en cours, nous permettra de répondre à cette question.

## IMPLICATION DE FAAH2 DANS LE NIVEAU DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ DES FAMILLES DU SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN

Noël A, Seda O, Tremblay J, Gaudet D, Kotchen TA, Cowley AW, Merlo E, Hamet P.  
Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

**Objectif :** L'existence d'un dimorphisme sexuel au niveau des phénotypes liés à la pression artérielle (PA) est bien établie. S'il est clair que le chromosome X pourrait être un candidat contribuant à la composante génétique des traits spécifiques au sexe, les mécanismes de son implication dans la pathologie de l'hypertension ne sont pas clairement définis. L'objectif est d'identifier la présence d'association entre des *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) situés sur le chromosome X et plusieurs phénotypes anthropométriques et cardio-métaboliques.

**Méthodes :** Au total, 468 sujets issus de 120 familles hypertendues du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 1204 SNPs identifiés à l'aide de biopuces d'Affymetrix 50K Xba et 294 phénotypes ont été utilisés. Deux tests d'associations basés sur les familles (XRC-TDT, FBAT) ont servi à titre de première sélection et furent suivis par une évaluation de la relation génotype/phénotype (GEE). Trois groupes ont été analysés, les deux sexes, ensemble et séparément.

**Résultats :** Nous avons détecté des associations spécifiques au sexe (XRC-TDT et FBAT) entre un SNP (rs2116366) du gène *fatty acid amide hydrolase 2* (FAAH2) et le niveau de la PA chez les deux sexes séparément. La PA systolique et diastolique prise le jour, la nuit et durant 24 heures sont les six phénotypes ayant montrés des associations statistiquement significatives. L'analyse avec GEE a montré que les femmes homozygotes AA ont une tension artérielle systolique de 7,4 mmHg plus élevée pour la période de 24 heures et de 7 mmHg la nuit comparativement aux homozygotes GG. L'impact chez l'homme est similaire mais n'est significatif que pour la PA diastolique de 24 heures et de nuit. En divisant les sujets selon leur statut d'hypertension et d'obésité, l'association est significative uniquement chez les femmes hypertendues et non obèses pour les six phénotypes.

**Conclusion :** FAAH2 est un gène d'intérêt pouvant expliquer l'impact du chromosome X sur l'hypertension artérielle. Une meilleure définition des voies de signalisation de FAAH2 permettra d'approfondir la connaissance du fonctionnement biologique de cette enzyme.

## LES EFFETS DE LA MOXONIDINE SUR L'HYPERTROPHIE CARDIAQUE ET L'APOPTOSE SONT INDÉPENDANTS DE LA PRESSION

Paquette PA, Menouar A, Mukaddam-Daher S.

Centre de recherche du CHUM – St-Luc, Université de Montréal.

L'hypertension est associée avec le développement de l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG) caractérisée par une augmentation de la taille des cardiomyocytes qui est stimulée, en partie, par l'activité du système nerveux sympathique. L'hyperstimulation chronique des cardiomyocytes mène à leur mort cellulaire par apoptose. Les protéines de la famille Bcl-2 jouent un rôle clé dans la régulation de l'apoptose par leurs actions pro-apoptotiques (Bax) ou anti-apoptotiques (Bcl-2). Un ratio Bax/Bcl-2 plus élevé permet de déterminer si la cellule a initié l'apoptose. La réduction de la pression sanguine par des traitements antihypertenseurs normalise Bax/Bcl-2. Par contre, des mécanismes indépendants de la pression pourraient aussi contribuer à cet effet. La présente étude a pour but de déterminer les effets du traitement anti-hypertensif avec un composé sympatholytique, la moxonidine, sur la régression de l'HVG et l'implication de Bax et de Bcl-2 chez deux modèles animaux, caractérisés par une activité sympathique augmentée et une hypertrophie cardiaque, en présence ou en absence d'hypertension.

**Méthode :** Des hamsters cardiomyopathiques (CHF, 180-210 jours, normotendus+HVG) et des rats SHR (12 semaines, hypertendus+HVG) ont reçu 100  $\mu\text{g/kg/h}$  moxonidine ou salin (4 semaines), via des pompes osmotiques s.c.

**Résultats :** Comparés aux contrôles correspondants, la moxonidine a diminué l'HVG chez les CHF ( $2,97 \pm 0,05$  vs  $2,78 \pm 0,07$  mg/g,  $p < 0,03$ ) et les SHR ( $3,33 \pm 0,03$  vs  $3,09 \pm 0,03$  mg/g,  $p < 0,01$ ). Le traitement avec moxonidine diminue la taille des cardiomyocytes chez les deux modèles. L'expression protéique de Bax au ventricule gauche est inchangée suite au traitement, mais celle de Bcl-2 est augmentée ( $p < 0,01$ ) chez les CHF ( $155 \pm 8\%$ ) et les SHR ( $139 \pm 6\%$ ), amenant à une diminution du ratio Bax/Bcl-2 chez les CHF ( $75 \pm 7\%$ ,  $p < 0,01$ ) et chez les SHR ( $68 \pm 1\%$ ,  $p < 0,01$ ), favorisant l'anti-apoptose.

**Conclusion :** Ces résultats démontrent que la moxonidine réduit l'HVG et exerce des effets anti-apoptotiques au cœur, indépendamment des valeurs de pression basales, suggérant que les actions de la moxonidine pourraient inclure des mécanismes indépendants de la pression.

## INHIBITION DU REMODELAGE VASCULAIRE PAR LA DÉHYDROÉPIANDROSTÉRONNE VIA LA VOIE PI3K/NFAT/K<sup>+</sup>

Paulin R, Lambert C, Roy M, Bonnet S.

Centre de recherche du CHUQ, Hôtel-Dieu de Québec, Dépt de médecine, Université Laval.

Les maladies vasculaires avec remodelage (MVR), telles que l'hypertension, sont caractérisées par un état prolifératif et une résistance à l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Tout comme les cellules cancéreuses, ces cellules se caractérisent par un potentiel de membrane mitochondrial ( $\Delta\psi\text{m}$ ) hyperpolarisé et une diminution de l'expression des canaux K<sup>+</sup> (spécialement Kv1.5), contribuant à la résistance à l'apoptose et à l'augmentation du [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. Ce phénotype est maintenu par l'activation du facteur de transcription NFAT (régulé par [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> et PI3K) favorisant la prolifération. La déhydroépiandrostéronne (DHEA) est un stéroïde naturel pouvant inhiber la voie PI3K. L'activation de PI3K induit une diminution de l'activité de la glycogène synthase kinase-3 (GSK3), résultant en une activation de NFAT et une augmentation du  $\Delta\psi\text{m}$ . Nous avons émis l'hypothèse que la DHEA pourrait bloquer le processus de remodelage vasculaire. **Méthodes :** Nous avons utilisé des CMLV de carotide humaine et des greffons de veine saphène en culture exposés au PDGF pendant 96h. Nous avons aussi utilisé un modèle standard de lésions de la carotide chez le rat combiné à un traitement *per os* à la DHEA à des doses cliniquement utilisées. Les niveaux de PI3K, GSK3, NFAT et de Kv1.5 ont été évalués par western Blot et immunofluorescence. Les courants MVR ont été mesurés par *patch-clamp*. La prolifération a été évaluée par immunofluorescence (PCNA) et l'apoptose par test TUNEL. *In vivo*, le débit sanguin a été mesuré par Doppler et le remodelage de la paroi vasculaire par ultrasons *M-Mode*. **Résultats :** Nous démontrons que la DHEA inhibe la PI3K, activant GSK3 et dépoliarise  $\Delta\psi\text{m}$  ( $n=100$ ) chez les CMLV prolifératives et que le traitement à la DHEA inhibe NFAT et restaure l'expression (western) et la fonction (*patch-clamp*) de Kv1.5. En outre, le traitement à la DHEA résulte en une diminution de 50% du [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ( $n=100$ ), inhibant NFAT. La DHEA entraîne une hausse de 20% de l'apoptose chez les CMLV et une diminution de 60% de leur prolifération. *In vivo*, la DHEA diminue le processus de sténose de la carotide, augmente le débit sanguin de 60% (Doppler vasculaire;  $n=10$ ) et diminue l'épaisseur de la paroi vasculaire de 50% (ultrason *M-Mode*;  $n=10$ ). **Conclusion :** Nous avons identifié la DHEA comme nouveau candidat pour le traitement des MVR en clinique. Le fait que la DHEA est déjà utilisée à des fins cliniques suggère une transition aisée vers les études cliniques.

## LE RATIO CIRCONFÉRENCE DE LA TAILLE:TAILLE COMME VALEUR PRÉDICTIVE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET DE L'INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

Perreault J, Dagenais GR, Poirier P.

Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Sainte-Foy, Québec.

L'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence de la taille (CT) et le ratio taille:hanches (RTH) ont été très utilisés dans la prédiction du diabète de type 2 (DT2) et de l'intolérance au glucose (IG). Puisque très peu d'études se sont intéressées au ratio circonférence de la taille:taille (RCTT), nous avons comparé cette mesure avec l'IMC, la CT et le RTH comme prédicteur du DT2 et de IG. **Méthode:** Un total de 294 femmes et 219 hommes; tous caucasiens, sont inclus dans l'étude. Pour chaque participant, nous avons les données suivantes: poids, grandeur, circonférence des hanches et de la taille, glycémie à jeun et après une hyperglycémie orale provoquée de 2h (HGOP) (75g de glucose) et triglycérides. L'IG est définie par un niveau de glucose dans le plasma de  $\geq 7,8$  et  $< 11,0$  mmol/L. Le diabète se définit par un niveau de glucose à jeun de  $\geq 7,0$  et/ou de  $\geq 11,1$  mmol/L après un HGOP. Nous avons procédé à l'analyse des données avec des régressions logistiques afin d'évaluer la mesure anthropométrique qui prédit le mieux (séparément ou combinée) le DT2 et IG et aussi de trouver des associations entre les mesures anthropométriques et l'âge, le sexe, les triglycérides et le niveau de glucose à jeun. Le modèle a été ajouté pour les facteurs confondants tels que l'âge et le sexe. Des courbes ROC ont été faites afin de déterminer la sensibilité et la spécificité. **Résultats:** Les hommes et les femmes étaient âgés respectivement de  $55 \pm 10$  et  $52 \pm 10$  ans; 53 avaient le DT2, 198 avaient une intolérance au glucose à jeun (IG) et 118 une IG. Les RCTT étaient  $0,59 \pm 0,07$  chez les hommes et  $0,55 \pm 0,08$  chez les femmes. Leurs tensions artérielles diastoliques et systoliques moyennes en mmHg étaient respectivement de  $79 \pm 10$  et  $132 \pm 16$  pour les hommes et  $76 \pm 9$  et  $125 \pm 16$  pour les femmes. Quatre-vingt pour cent des hommes et 74% des femmes étaient au-dessus de la frontière de 0,5 du RCTT. Le RCTT est le meilleur prédicteur du DT2 et de IG ( $p=0,0022$ ) relativement à l'IMC (BMI) ( $p=0,0097$ ), à la CT ( $p=0,0177$ ) et au RTH ( $p=0,0802$ ). Le RCTT est corrélé avec l'IMC ( $r=0,88$ ), le CT ( $r=0,93$ ) et avec le RTH ( $r=0,66$ ). Le RCTT augmente lorsque l'âge, les TG ou le glucose à jeun augmentent aussi. La spécificité et la sensibilité sont respectivement de 77,7% et 78,6%. **Conclusion:** Nos résultats suggèrent que le RCTT est le meilleur prédicteur du DT2 et de l'intolérance au glucose comparativement à l'IMC, à la CT et au RTH. Cela devrait être confirmé dans une étude avec un plus grand échantillon.

## EFFET D'UN TRAITEMENT AU CANRÉNOATE DE POTASSIUM DURANT LA GESTATION SUR LA CONTRACTILITÉ DE L'AORTE À LA PHÉNYLÉPHRINE ET AU KCL

Provencher M, Houde V, Brochu M, St-Louis J.

Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Départements de pharmacologie et d'obstétrique et gynécologie, Université de Montréal.

La grossesse est accompagnée de plusieurs changements hémodynamiques (diminution de la pression artérielle et de la résistance périphérique), pour lesquels on a suggéré une implication du potentiel membranaire des cellules musculaires vasculaires. Notre laboratoire a réussi, en diminuant l'activité du SRAA, par un supplément sodique, à inhiber la baisse de pression artérielle et à modifier la réactivité vasculaire, nous permettant de créer un modèle d'hypertension gestationnelle. Nous proposons que l'activité minéralocorticoïde, c'est-à-dire le volet aldostérone du SRAA, joue un rôle significatif dans les changements vasculaires de la grossesse.

**Méthodes:** Ainsi, nous avons traité des rates à partir du jour 15 (sur 22) de gestation avec du canrénoate de potassium (CP) (antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes), 20 mg/kg/j dans l'eau de breuvage. Les animaux ont été sacrifiés aux jours 14, 17, 19 et 22 de gestation. Au sacrifice, l'aorte thoracique a été prélevée rapidement et des anneaux de 2-3 mm ont été installés dans des bains d'organes isolés. La réactivité vasculaire des anneaux aortiques, plus particulièrement l'implication des canaux calciques et potassiques, a été évaluée par des courbes de contraction à la phényléphrine (PhE) et au KCl avec des modulateurs de canaux ioniques tels que la nifédipine, la cromakalim et le NS-1619.

**Résultats:** Le CP augmente la réactivité vasculaire à la PhE à tous les temps de gestation, mais seulement au jour 17 de gestation pour la contraction au KCl. L'effet inhibiteur de la nifédipine sur la contraction à la PhE est augmenté par le traitement au jour 22 de gestation. L'inhibition des contractions par le NS-1619 est diminuée par le traitement au CP sur les aortes des rates non-gestantes, un effet perdu avec la gestation et même inversé sur la courbe à la PhE au jour 22. Finalement, le traitement au CP n'a pas influencé l'inhibition des contractions à la PhE et au KCl par la cromakalim.

**Conclusions:** Les données présentées démontrent que les changements vasculaires qui accompagnent la grossesse sont modifiés par le traitement des rates avec un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, suggérant que l'aldostérone serait impliquée dans les adaptations vasculaires de la grossesse.

## RÔLE DES CD8 DANS L'ACTIVATION D'HIF-1 DANS LES MALADIES VASCULAIRES AVEC REMODELAGE

Roy M, Paulin R, Lambert C, Bonnet S.

Centre de recherche du CHUQ, Hôtel-Dieu de Québec, Dépt de médecine, Université Laval.

Les maladies vasculaires avec remodelage (MVR), telles que l'hypertension, sont caractérisées par une hyperprolifération et une diminution de l'apoptose des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire (CMLV). Nous avons précédemment décrit que les MVR sont associées à l'activation du facteur de transcription *hypoxia inducible factor 1* (HIF-1) entraînant une diminution de l'expression des canaux  $K^+$  (Kv1.5). Cette diminution induit l'augmentation de  $[Ca^{2+}]_i$  (augmentation de la prolifération), de  $[K^+]_i$  (diminution de l'activité des caspases), de l'expression de Bcl2 (facteur anti-apoptotique) et entraîne l'hyperpolarisation du potentiel de membrane mitochondrial ( $\Delta\psi_m$ ). Les causes de l'activation d'HIF-1 en condition normoxique demeurent inconnues. Nous avons décrit précédemment qu'il y a augmentation des cellules T activées (CD8) circulantes et infiltration dans la paroi des vaisseaux remodelés des patients atteints de MVR. Nous suggérons que ces cellules T induisent l'activation d'HIF-1 chez les CMLV.

**Méthodes:** Les cellules CD8 de patients atteints de MVR (MVR-CD8) ont été mises en co-culture (Boydén) avec des CMLV saines. Le  $\Delta\psi_m$  a été mesuré par microscopie confocale (TMRM). La prolifération et l'apoptose des CMLV ont été évaluées par marquage PCNA/TUNEL. Le Fluo-3AM a été utilisé pour mesurer le  $[Ca^{2+}]_i$ . Un inhibiteur spécifique de HIF-1 (3-[2-(4-adamantan-1-yl-phenoxy)-acetyl-amino]-4-hydroxy-benzoic acid methyl ester) a été utilisé, de même que la DHEA (inhibiteur de PI3K) et d'anticorps bloquant le TNF- $\alpha$ .

**Résultats:** Après 96h, les MVR-CD8 induisent la translocation d'HIF-1 chez 65% des CMLV saines, entraînant une augmentation de 1,5 fois du  $[Ca^{2+}]_i$  ( $n=25$ ;  $p<0,05$ ) et une diminution de la prolifération de 50% ( $n=100$ ;  $p<0,05$ ). L'hyperpolarisation subséquente de  $\Delta\psi_m$  ( $n=100$ ;  $p<0,05$ ) résulte en une résistance à l'apoptose (induite par privation de sérum). L'ensemble de ces effets sont bloqués par l'inhibition d'HIF-1. L'activation d'HIF-1 par les CD8 activées est dépendante de l'activation d'une voie TNF/PI3K du fait que l'inhibition de l'axe TNF/PI3K diminue HIF-1. Aucun effet n'a été observé chez les CMLV en co-culture avec des CD8 de patients sains ( $n=5$ ).

**Conclusion:** Nous avons démontré que les MVR-CD8 entraînent l'activation d'HIF-1 chez les CMLV saines via la voie TNF/PI3K, changeant leur phénotype en MVR-CMLV. Les thérapies ciblant l'inhibition du TNF- $\alpha$  (infliximab) pourraient être d'un grand intérêt thérapeutique.

## EXPRESSION GÉNÉTIQUE DANS LA PAROI VASCULAIRE DE SOURIS SUREXPRESSANT L'ENDOTHÉLINE-1 DANS L'ENDOTHÉLIUM

Simone S, Paradis P, Schiffrin EL.

Unité de recherches en hypertension artérielle et biologie vasculaire, Institut Lady Davis pour la recherche médicale, Hôpital Général Juif - Sir Mortimer B. Davis, Université McGill, Montréal.

L'endothéline-1 (ET-1), un puissant vasoconstricteur produit par l'endothélium, est impliquée dans le remodelage et la dysfonction vasculaire dans plusieurs pathologies vasculaires. Nous avons précédemment montré que les artères mésentériques de souris transgéniques (TG) surexprimant la prépro-ET-1 humaine dans l'endothélium présentent une dysfonction endothéliale, un remodelage hypertrophique et une inflammation vasculaire en l'absence d'hypertension. L'objectif de notre étude est de comprendre les mécanismes expliquant les modifications vasculaires de ces animaux en étudiant le transcriptome.

**Méthodes:** L'ARN a été extrait des artères mésentériques de souris femelles matures (6 à 8 mois) TG et normales et de jeunes (6 à 7 semaines) souris mâles TG et normales ( $n=4$ /groupe). Les changements transcriptomiques ont été obtenus à l'aide de micropuces d'illumina et du programme *FlexArray*. Les changements transcriptomiques de plus ou moins 1,3 fois ont été déterminés grâce à deux tests statistiques (*2 sample Bayes T* et *Cyber T*) pour chaque groupe d'âge. **Résultats:** L'expression de 40 et 24 gènes est augmentée et diminuée respectivement dans les souris TG femelles matures. Dix-neuf gènes sont impliqués dans l'inflammation, 18 de ces gènes sont surexprimés et 6 appartiennent à la famille des chémokines. Ces résultats confirment les données précédentes montrant que la surexpression d'ET-1 induit une augmentation de l'inflammation vasculaire. Cependant, les changements transcriptomiques sont différents chez les jeunes souris. L'expression de 43 et 53 gènes est accrue et diminuée respectivement chez les TG. L'expression de seulement 9 gènes impliqués dans l'inflammation est altérée. L'expression d'un nombre important de gènes impliqués dans le métabolisme est modifiée. Dix-sept de ces gènes sont impliqués dans la biosynthèse des lipides et l'oxydoréduction. L'expression de plusieurs autres gènes pouvant jouer un rôle dans les changements vasculaires induits par l'ET-1 est altérée. **Conclusion:** Ces résultats suggèrent que le développement de l'inflammation pourrait être secondaire à des changements génétiques précoces induits par l'ET-1. Cependant, d'autres travaux seront nécessaires pour déterminer quels gènes altérés par l'ET-1 conduisent au remodelage et à la dysfonction vasculaires.

## L'EFFET DE LA MOXONIDINE ET DE LA NORÉPINÉPHRINE SUR LA PROLIFÉRATION ET L'APOPTOSE DES FIBROBLASTES CARDIAQUES EN CULTURE

Terkî S, Menouar A, Mukaddam-Daher S.

Centre de recherche du CHUM Saint-Luc et département de pharmacologie, Université de Montréal.

Une étude récente de laboratoire a démontré que le traitement chronique des rats spontanément hypertendus (SHR) avec la moxonidine, un agoniste sélectif des récepteurs aux imidazolines de type 1, diminue l'hypertrophie de ventricule gauche, par la diminution de la synthèse et l'augmentation de la fragmentation de l'ADN dans le ventricule. Le type cellulaire ciblé par le traitement n'a pas été déterminé. L'objectif de cette étude est d'observer l'effet antiprolifératif et apoptotique de la moxonidine sur des fibroblastes cardiaques en culture.

**Méthodes:** Les fibroblastes cardiaques de rats Sprague-Dawley nouveau-nés (2-3 jours) sont mis en culture à une densité de 50 000 cellules/puits de plaque de 12 (DMEM + 10% FBS). Les cellules sont stimulées avec norépinéphrine (NE) et moxonidine pour simuler les conditions de l'hypertension et le traitement, respectivement. À 80% de confluence, les fibroblastes cardiaques sont privés du sérum (DMEM + 0,1% FBS) pendant 18-24 h, puis ils sont stimulés pendant 24 ou 48 h, avec différentes concentrations de la NE ( $10^7, 10^4$  M) et de la moxonidine ( $10^8, 10^3$  M), séparément ou en combinaison. La  $^3$ H-thymidine ( $2 \mu\text{Ci/puits}$ ) a été rajoutée pendant les 4 dernières heures de stimulation, pour mesurer la prolifération cellulaire. La mort des fibroblastes cardiaques a été mesurée après la coloration avec l'iodure de propidium, à la suite de différents traitements, en utilisant la cytométrie en flux (FACS). Les résultats présentent 3 expériences de culture cellulaire indépendantes. Tous les résultats sont comparés au contrôle (DMEM = 100%).

**Résultats:** Le traitement avec NE et moxonidine pendant 24 h n'a pas d'effet sur la prolifération des fibroblastes. En présence de NE  $10^4$  M, moxonidine  $10^7$  M diminue la prolifération de fibroblastes ( $69 \pm 3\%$ ,  $n = 4-8$  puits/traitement). NE et moxonidine n'ont pas un effet sur la mort des fibroblastes après 24 h, mais l'effet était deux fois plus élevé après 48 h. La mort cellulaire induite par NE  $10^7$  M ou  $10^4$  M (48 h) était inhibée par moxonidine ( $p<0,05$ ,  $n = 3-6$  puits/traitement).

**Conclusion:** La moxonidine oppose l'effet de la NE sur la prolifération et l'apoptose des fibroblastes cardiaques. La régression de l'hypertrophie cardiaque par la moxonidine peut être médié par ces effets dans les fibroblastes cardiaques.

## LA NEUTRALISATION DU TNF-ALPHA PRÉVIENT L'INFLAMMATION ET LA FIBROSE RÉNALE ET RÉDUIT L'HYPERTENSION CHEZ LE RAT URÉMIQUE

Therrien F, Larivière R.

Centre de recherche de l'Hôtel-Dieu, Université Laval, Québec.

**Objectif:** L'inflammation joue un rôle important dans le développement de l'insuffisance rénale. Bien que plusieurs médiateurs de l'inflammation aient été impliqués dans le déclin progressif de la fonction rénale, la contribution du TNF- $\alpha$  n'a pas encore été évaluée.

**Méthodes:** Des rats urémiques ont été divisés en deux groupes et ont reçu soit aucun traitement soit le récepteur soluble de type I du TNF- $\alpha$  (PEG-sTNFR1 1,25 mg/kg, s.c. 3/sem) pendant 6 semaines. Les paramètres hémodynamiques, sanguins et urinaires ainsi que l'histopathologie rénale et les processus inflammatoires ont été évalués.

**Résultats:** On observe chez les rats urémiques une hypertension, une albuminurie et des dommages rénaux incluant de la sclérose glomérulaire, de l'atrophie tubulaire et de la fibrose interstitielle. La production du TNF- $\alpha$  est augmentée et est associée à l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, à l'expression de MCP-1, ICAM-1 et VCAM-1 et à une infiltration de macrophages. La production du TGF- $\beta$  et de l'ET-1 est augmentée et associée à une expression de *alpha-smooth muscle actin* caractéristique de la transition épithélial-mésenchymateuse (EMT). La neutralisation du TNF- $\alpha$  prévient l'hypertension, l'albuminurie et l'apparition des dommages rénaux. La neutralisation du TNF- $\alpha$  réduit également la production du TNF- $\alpha$ , l'activation de NF- $\kappa$ B, l'expression de MCP-1, ICAM-1 et VCAM-1, et l'infiltration de macrophages. La neutralisation du TNF- $\alpha$  réduit la production du TGF- $\beta$  et de l'ET-1 ainsi que l'expression de l'*alpha-smooth muscle actin*, caractéristique de l'EMT.

**Conclusion:** Ces résultats indiquent que le TNF- $\alpha$  contribue au développement des processus inflammatoires, à la fibrose rénale et à l'hypertension qui sont associés à l'insuffisance rénale chez le rat.

## HYPERTENSION ARTÉRIELLE MASQUÉE ET FACTEURS DE RISQUE CHEZ LES TRAVAILLEURS

Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A.

Unité de recherche en santé des populations, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec.

L'hypertension artérielle masquée (TA ponctuelle  $\leq 140/90$  mmHg, TA ambulatoire  $\geq 135/85$ ) et l'hypertension artérielle soutenue (TA ponctuelle  $\geq 140/90$  mmHg, TA ambulatoire  $\geq 135/85$ ) ont des risques similaires de maladies cardiovasculaires (Ohkubo, *et al.* 2005). Malgré l'importance des risques associés à l'hypertension masquée, l'identification des travailleurs à risque est peu documentée. **Objectif:** Estimer la prévalence de l'hypertension masquée dans une population de travailleurs. Déterminer si certains facteurs de risques modifiables (tabagisme, consommation d'alcool, indice de masse corporelle [IMC] et activité physique), ainsi que les contraintes psychosociales au travail sont associés à l'hypertension masquée, dans une population de travailleurs. **Méthode:** La TA a été mesurée à la fois de façon ambulatoire durant une journée complète de travail et de façon ponctuelle (par deux mesures prises en position assise lors de l'installation de l'appareil), auprès de 2376 cols blancs (1451 femmes et 925 hommes) employés de 3 entreprises publiques de la région de Québec. Les caractéristiques socio-démographiques, les facteurs liés aux habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool, indice de masse corporelle [IMC] et activité physique) et les contraintes psychosociales au travail des travailleurs ayant une hypertension masquée ont été comparés à ceux ayant une TA normale. **Résultats:** L'hypertension artérielle masquée est plus prévalente chez les hommes (RC ajusté = 2,38, 95% IC [1,86-3,05]). Chez les hommes, la prévalence augmente avec l'âge (RC ajusté = 2,08 pour 40-49 ans, 95% IC 1,33-3,26 et 1,91 pour  $\geq 50$  ans, 95% IC 1,20-3,04) et l'IMC (RC ajusté = 1,78 pour  $\text{IMC} \geq 27$ , 95% IC 1,21-2,64), alors que la prévalence pour les femmes augmente avec l'IMC (RC ajusté = 1,65 pour  $\text{IMC} \geq 27$ , 95% CI 1,14-2,39) et la consommation d'alcool (RC ajusté = 2,12 pour  $\geq 6$  consommations/semaine, 95% IC 1,34-3,35). Chez les hommes, les hypertendus masqués sont également plus susceptibles d'avoir une demande psychologique et une autonomie décisionnelle élevées (groupe actif) (RC ajusté = 1,99, 95% IC [1,25-3,19]). **Conclusion:** L'étude a permis d'identifier des individus à risque de présenter de l'hypertension artérielle masquée en milieu de travail. Elle s'inscrit dans une perspective de prévention des facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires chez les travailleurs.

## LES EFFETS DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LE SYSTÈME OXYTOCIN CHEZ LES SOURIS DIABÉTIQUES

Wang D, Broderick T, Jankowski D, Gutkowska J.

Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Campus Hôtel-Dieu, Montréal et Département de physiologie, Université de Midwestern, Arizona, É.U.

**Objectif:** L'exercice physique régulier possède les effets bénéfiques dans la diminution des risques cardiovasculaires associés au diabète. Le rôle cardioprotecteur du système d'ocytocin (OT) cardiaque dans l'induction de la synthèse des peptides natriurétiques (NPs) et l'activation de la synthèse endothéliale de l'oxyde nitrique (eNOS) est déjà connu. Cependant, il est encore inconnu quel est le changement des systèmes OT-NPs-NO cardiaques dans l'état diabétique, et en plus, quel est l'effet de l'exercice physique sur ces systèmes. Nous voulons donc déterminer les effets de l'exercice chez les souris diabétiques type 2.

**Méthodes:** Les souris ont été entraînées sur tapis roulant 5 fois par semaine durant 8 semaines avec le groupe de contrôle. Les souris *db/db*, à l'âge de 8 semaines, sont caractérisées par le phénotype obèse et par une hyperglycémie due aux deux copies mutantes du gène codant le récepteur leptine. Les souris hétérozygotes *db/+*, de la même portée, ont été utilisées comme contrôle. L'expression des gènes et des protéines cardiaques ont été quantifiées par PCR en temps réel et par immunobuvardage.

**Résultats:** L'exercice physique n'a pas d'effet significatif sur le poids corporel, ainsi que l'hyperglycémie développée par *db/db* modèle. Les souris *db/db* ont démontré une diminution significative de l'ARNm OT récepteur (OTR) cardiaque (65%), ANP (40%), BNP (87%), eNOS (72%) dans le cœur, comparées aux contrôles. L'exercice augmente significativement l'expression des ARNm OTR (200%), ANP (185%) et eNOS (200%) chez les souris *db/+*. Par contre, cet effet de l'exercice n'est pas maintenu chez les souris *db/db*, sauf eNOS. Les résultats de OTR et eNOS en ARNm sont confirmés par immunobuvardage.

**Conclusion:** La diminution des expressions OT-NP-NO dans le cœur des souris *db/db*, ainsi que l'inactivation de l'OTR, et la NPs sollicitée par l'exercice indiquent que les systèmes cardioprotecteurs chez les diabétiques type 2 sont endommagés. Ces données suggèrent une participation du système OT cardiaque dans l'étiologie de la cardiopathie diabétique.

## LA MODULATION DU RÉCEPTEUR D'OXYTOCIN DANS L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE DROITE

Wang Y, Broderick T, Wang D, Gutkowska J, Jankowski M.

Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Campus Hôtel-Dieu, Montréal et Département de physiologie, Université de Midwestern, Arizona, É.U.

**Objectif:** Une injection simple de monocrotaline (MCT) chez le rat induit l'hypertension pulmonaire durable, ultérieurement l'hypertrophie ventriculaire droite (VD), l'inflammation cardiaque et les fibroses. Dans ce modèle, il est connu que les niveaux du peptide natriurétique (NP) atrial dans le plasma et le VD sont plus élevés chez les rats traités par MCT que chez les contrôles. Notre équipe a déjà démontré que la sécrétion d'ANP, ainsi que la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) dans le cœur est en fonction de l'activation du récepteur d'ocytocin (OTR). Nous voulons donc déterminer dans cette étude l'effet de MCT sur l'expression des gènes OTR, NP, et la synthèse endothéliale de NO (eNOS) dans les VD et gauches (VG) chez les rats.

**Méthodes:** L'hypertrophie VD a été développée chez les rats mâles Sprague-Dawley (220-250 g) par une injection sous-cutanée simple de MCT à la concentration de 60mg/kg. Six semaines après l'injection, les animaux ont été sacrifiés afin de l'analyse d'expression des gènes en utilisant PCR en temps réel.

**Résultats:** Le poids du VD a été augmenté chez les rats traités par MCT par rapport aux contrôles ( $0,34 \pm 0,02$  contre  $0,21 \pm 0,01$  g,  $p < 0,05$ ), en menant une augmentation significative sur le poids total du cœur ( $1,26 \pm 0,03$  contre  $1,16 \pm 0,02$  g,  $p < 0,05$ ). Le niveau d'expression des ARNm de *Nab1* a aussi été élevé dans le VD, en confirmant l'hypertrophie. Dans le VD, la MCT entraîne une diminution d'expression des ARNm OTR (1,7 fois), et l'augmentation de ANP (8 fois), de BNP (10 fois), de leurs récepteurs (guanylyl cyclase A, B, et le récepteur de clairance C, de 0,3 à 2 fois), ainsi que les facteurs inflammatoires (IL-1  $\beta$ : 3 fois, et IL-6: 3 fois). Dans le VG, la MCT induit seulement l'augmentation des expressions en ARNm ANP (3,7 fois), BNP (2,7 fois), NOS (eNOS: 0,5 fois, NOS neuronal: 2 fois), mais pas de changement du OTR.

**Conclusion:** Nos données démontrent que le changement en ARNm de NP dans l'hypertrophie ventriculaire droite, causé par MCT, est différent de celui du OTR. La diminution d'expression des ARNm OTR pourrait être liée à l'effet inhibiteur des facteurs inflammatoires comme cytokines. Cela pourrait influencer les fonctions cardiaques parce qu'une des fonctions importantes d'OT est de moduler la fréquence et la contractilité cardiaques.

## LA DIFFÉRENCE SEXUELLE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'HYPERTENSION ET DE LA RÉSISTANCE À L'INSULINE INDUIT PAR LE TRAITEMENT AU GLUCOSE PLUS L-NAME

Wu R, Pilon M, deBlois, D, Couture R, de Champlain J, Université de Montréal.

**Objectif:** Détecter la différenciation sexuelle associée au stress oxydant, l'hypertension et la résistance à l'insuline dans un modèle expérimental accéléré de diabète de type II induit par L-NAME plus glucose.

**Méthodes:** Les rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont été traités oralement avec L-NAME (LN) + glucose (G) seul ou en combinaison avec l'aspirine (AAS) pendant 4 semaines. La production d'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) a été quantifiée par une méthode de chimioluminescence. La tension artérielle (TA) a été mesurée par le système de télémétrie et la résistance à l'insuline a été calculée par l'index de l'HOMA.

**Résultats:** Le traitement avec LN+G augmente progressivement la TA systolique de 59,3 mmHg (55,9%) chez les rats mâles et de 43,1 mmHg (40,1%) chez les rats femelles comparé aux leurs valeurs initiales. Ce traitement stimule aussi la production d' $O_2^-$  aortique et cardiaque (de 38,2% et 21,9% chez le mâle, de 26,7% et 10,5% chez la femelle, respectivement) par rapport aux valeurs initiales et augmente l'indice de l'HOMA (4,6 fois chez le mâle et 2,5 fois chez la femelle par rapport aux témoins). Pour chacun de ces paramètres mesurés, les valeurs chez le mâle sont significativement plus élevées ( $P < 0,05$ ). Le traitement simultané avec l'AAS a significativement atténué l'augmentation de la production d' $O_2^-$  aortique et cardiaque (-24,9% et -16,9% chez le mâle, -9,7% et -8,1% chez la femelle), de la TA systolique de -34,4 mmHg (-20,8%) chez le mâle et de -17,1 mmHg (-11,5%) chez la femelle, et de l'index de HOMA -66,0% chez mâle et de -41,9% chez la femelle induite par le traitement au G-LN.

**Conclusion:** Les rats mâles sont plus susceptibles de présenter des hausses de la pression artérielle, de la résistance à l'insuline et du stress oxydant que les femelles. En plus les rats mâles sont aussi plus sensibles à l'effet antioxydant et à l'effet préventif de l'aspirine contre l'hypertension et le diabète que les femelles.