

résumés des communications / Sciences fondamentales

EXPRESSION DE MARQUEURS OSTÉOCYTAIRES DANS UN MODÈLE DE CALCIFICATION VASCULAIRE CHEZ LE RAT EN INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Bisson S-K, Ung R-V, Valade D, Picard S, Agharazii M, Larivière R, Mac-Way F
Axe endocrinologie-néphrologie, CHU de Québec, Québec, Québec

Introduction: L'insuffisance rénale chronique (IRC) est associée à une calcification des vaisseaux sanguins, ce qui contribue au taux élevé de mortalité cardiovasculaire en IRC. La calcification vasculaire (CV) en IRC implique la transdifférenciation de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) en cellules exprimant des gènes ostéoblastiques (formation osseuse). Nous émettons l'hypothèse que ces cellules pourraient éventuellement acquérir un phénotype ostéocytaire et produire des protéines régulatrices du remodelage osseux. L'objectif de cette étude est donc de démontrer dans un modèle animal IRC si les vaisseaux calcifiés expriment des marqueurs ostéocytaires.

Méthodes: L'IRC est induite chez des rats par une néphrectomie 5/6 et la CV par un supplément de Ca/P/vitD. Ce groupe a été comparé à deux groupes contrôles sans IRC (avec ou sans supplément de Ca/P/vitD) et à un groupe IRC avec diète normale. L'expression de gènes ostéoblastiques et ostéocytaires dans l'aorte thoracique a été analysée en qPCR (α -SMA, BMP2, RunX2, Osterix, Dkk1, sclérostine) et en immunofluorescence (ostéocalcine, FGF23, DMP1, Dkk1, sclérostine). Les paramètres hémodynamiques et biochimiques ont également été mesurés.

Résultats: Alors que les niveaux d'ARNm codant pour la protéine musculaire α -SMA sont diminués dans les vaisseaux calcifiés par rapport aux groupes contrôles, les niveaux d'ARNm codant pour des protéines ostéoblastiques comme RunX2, Osterix et Ostéocalcine sont quant à eux augmentés. Pour ce qui est des niveaux d'expression déterminés par immunofluorescence, les niveaux des protéines ostéocytaires FGF23, DMP1 et sclérostine sont significativement augmentés. L'expression de Dkk1 ne semble par contre pas différente lorsque comparée aux autres groupes.

Conclusion: Dans notre modèle de rat IRC, les vaisseaux calcifiés expriment des protéines spécifiques aux ostéocytes ainsi que plusieurs protéines impliquées dans la régulation du métabolisme minéral-osseux. Cela supporte l'idée que les CMLV acquièrent un phénotype ostéocytaire renforçant ainsi le lien étroit existant entre l'os et le vaisseau en IRC.

EXPLORATION DES DYSFONCTIONS CÉRÉBRALES INDUITES PAR LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE ET / OU LA SUREXPRESSION DE TGF β CHEZ LA SOURIS

Bloch S¹, Royea J², La Calle M², Obari D¹, Wang X¹, Hamel E², Girouard H¹

¹ Département de pharmacologie, Faculté de médecine, GRSNC, Université de Montréal, Montréal, Québec

² Institut neurologique de Montréal, Université McGill, Montréal, Québec

Introduction: Les déficits cérébrovasculaires au cours de la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence vasculaire (DV) sont multiples et ne se limitent pas à la pathologie amyloïde- β (A β). Les modifications comprennent des modifications de structure des vaisseaux sanguins telles que reproduites dans les souris transgéniques qui surexpriment le facteur TGF- β 1, une cytokine accrue dans le cerveau avec démence vasculaire et les patients avec la MA. Une circulation cérébrale compromise de façon chronique comme on l'observe chez les souris TGF- β 1 peut ainsi précipiter les troubles cognitifs lorsqu'elle est combinée avec des facteurs de risque pour les démences, telle que la rigidité artérielle. Nous avons testé si la rigidité artérielle induite par la calcification des artères carotides pourrait induire les troubles de la mémoire dans les souris de type sauvage et des souris TGF- β 1.

Méthodes: La mémoire spatiale et la consolidation de la mémoire ont été étudiées avec la Piscine de Morris et le test de reconnaissance des objets nouveaux (RON) à un, deux et quatre mois après la chirurgie servant à induire la calcification de la carotide.

Résultats: Aucune différence significative n'a été observée dans le test de RON (1, 2 et 4 mois post-chirurgie). Aucune différence n'a été observée à 1 ou 2 mois après la chirurgie en terme de consolidation de la mémoire. Cependant, à 4 mois post-opératoires, les souris de type sauvage dont la carotide a été calcifiée ont montré une mauvaise consolidation de la mémoire par rapport à des souris sauvage non-calcifiées ($p < 0,05$) alors que ces différences n'ont pas été observées entre les groupes de souris TGF- β 1.

Conclusion: Ces résultats suggèrent que la calcification artérielle peut aggraver les troubles de la mémoire et que la surexpression de TGF- β 1 ne semble pas amplifier cet effet. Par conséquent, la rigidité artérielle pourrait constituer une cible thérapeutique pour prévenir les démences.

EFFETS DE L'ANGIOTENSINE-(1-7) ET L'ALAMANDINE SUR L'EXPRESSION D'ENZYMES ANTIOXYDANTES DANS LE COEUR DE RATS EXPOSÉS À UNE HYPEROXIE NÉONATALE

Bonetto JHP¹, Dartora DR¹, Cloutier A¹, Santos RAS², Bertagnolli M¹, Nuyt AM¹

¹ Centre de Recherche du CHU Ste Justine, Montréal, Québec

² Université fédérale du Minas Gerais, Belo Horizonte, Brésil

Introduction: Le stress oxydatif néonatal est une des majeures conditions défavorables de la prématurité. Chez le rat, une exposition néonatale à l'oxygène (O₂), mimant les conditions liées à la prématurité, résulte en une hausse de la pression artérielle et une dysfonction cardiaque, médiées en partie par l'activation du système rénine-angiotensine (SRA) et pour les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Des données du laboratoire démontrent que le traitement néonatal de Ang-(1-7) ou Alamandine (Ala), deux contre-régulateurs de SRA, prévient cette atteinte cardiaque. La présente étude a pour but de déterminer si ce traitement stimule les défenses antioxydantes au niveau du coeur de rats suite à une exposition néonatale à l'hyperoxie.

Méthodes: Les rats Sprague-Dawley mâles sont exposés avec leur mère à 80% d'O₂ ou à l'air ambiant (groupe contrôle) du 3^e au 10^e jour de vie (P3-P10). Ils sont traités par gavage avec des peptides d'Ang-(1-7) ou d'ALA (74 ug/kg/j) encapsulés dans la cyclodextrine de P3 à P10 (n = 6-8 /groupe/âge). Les coeurs sont récoltés à P10 et à P28. L'expression des enzymes antioxydantes catalase (CAT), le glutathion peroxydase (GPx) et superoxyde dismutase mitochondrial (MnSOD) a été mesurée (Western).

Résultats: L'hyperoxie induit une augmentation de l'expression cardiaque de la CAT (0.51±0.04 vs. 0.80±0.04 u.a.) et de la GPx à P10 (0.61±0.05 vs. 0.78±0.05 u.a.) en comparaison avec les contrôles. Toutefois, cette tendance n'est pas maintenue à P28. Aucune différence n'a été observée au niveau de l'expression du MnSOD. Bien qu'aucune différence significative n'a été remarquée chez les groupes traités, Ang-(1-7) et Ala semblent induire une diminution de l'expression de GPx à P10 sans effet sur CAT.

Conclusion: Une exposition néonatale à l'O₂ induit une augmentation de l'expression des enzymes antioxydantes à P10, mais pas à P28, possiblement à titre de compensation pour la production de ROS. Aucun des deux traitements ne modifient ces paramètres à P10 et P28. Des données précédentes indiquent cependant que ces traitements pourraient être efficaces pour contre-réguler les effets cardiovasculaires délétères du modèle étudié. Ainsi, d'autres études sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes qui sous-tendent les effets bénéfiques d'Ang-(1-7) et d'Ala sur le coeur de rats nouveau-nés exposés à l'hyperoxie.

RÔLE DES LYMPHOCYTES T GAMMA/DELTA (T γ/δ) DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Caillon A¹, Mian MOR¹, Fraulob-Aquino JC¹, Huo K¹, Barhoumi T¹, Sinnaeve PR^{3,4}, Granger CB³, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹ Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec

² Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

³ Duke University Medical Center and Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA

⁴ University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium

Introduction: Les cellules T jouent un rôle important dans l'hypertension. Néanmoins, la sous-population T impliquée dans la pathophysiologie de l'hypertension reste encore inconnue. Les cellules T peuvent être classées sur la base de leur récepteur (TCR) α/β , majoritaire, et du TCR γ/δ , minoritaire. Cette dernière population est décrite «comme innée» et pourrait jouer un rôle dans la communication entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Cependant, le rôle des cellules T γ/δ n'a jamais été évalué dans l'hypertension.

Méthodes: Nous avons mesuré la pression artérielle systolique (PAS) par télémétrie, la fonction endothéliale et le remodelage vasculaire des artères mésentériques (AM) par myographie pressurisée, ainsi que le profil des cellules immunitaires spléniques par cytométrie en flux de souris mâles C57BL/6J de 13-15 sem de type sauvage (WT), *Tcr $\delta^{-/-}$* (dépourvues de cellules T γ/δ) perfusées ou non avec de l'angiotensine II (AngII, 490 ng/kg/min, SC) pendant 3, 7 ou 14 j (n=3-9). Ces expériences ont été répétées sur des souris WT perfusées à l'AngII et traitées avec des anticorps contrôles ou dirigés contre les cellules T γ/δ afin de les dépléter (n=5-11). Le profil d'expression génique (GSE12288) des cellules mononucléées du sang de 222 sujets humains et leurs données cliniques ont été utilisés afin de prédire la PAS à l'aide d'analyse statistique utilisant l'apprentissage automatique.

Résultats: Le nombre de cellules T γ/δ CD69⁺ activées était augmentée de ≥ 1.3 fois après 7 et 14 j d'infusion d'AngII ($P < 0.05$) dans les souris WT. La PAS était augmentée de 40 mm Hg après 14 j d'AngII ($P < 0.01$). La relaxation endothélium-dépendante à l'acétylcholine des AM était diminuée de 37% ($P < 0.01$). Tous les effets de l'Ang II évoqués ci-dessus étaient abrogés chez les souris *Tcr $\delta^{-/-}$* ($P < 0.01$) et les souris WT déplétées en cellules T γ/δ ($P < 0.05$). L'étude humaine d'apprentissage automatique a permis de prédire la PAS à l'aide de l'association des gènes encodant la région constante du TCR γ et les marqueurs pro-inflammatoires IFN γ , IL-17A et leurs récepteurs ($R = 0.23$, $P < 0.001$).

Conclusion: Ces résultats suggèrent que les cellules T γ/δ jouent un rôle prépondérant dans l'élévation de la pression artérielle et les lésions vasculaires induites par l'AngII chez la souris comme chez l'homme.

TROIS MOIS DE SUREXPRESSON ENDOTHÉLIALE DE L'ENDOTHÉLINE-1 HUMAINE AUGMENTENT LA PRESSION ARTÉRIELLE ET CAUSENT DES DOMMAGES VASCULAIRES

Coelho SC¹, Ouerd S¹, Fraulob-Aquino JC¹, Offermanns S³, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec

²Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

³Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany

Introduction: Les mécanismes de contrôle de la pression artérielle (PA) par l'endothéline (ET)-1 dérivée des cellules endothéliales (CE) sont complexes et demeurent incertains. Récemment, nous avons développé les souris transgéniques ieET-1 présentant une surexpression de l'ET-1 inducible avec le tamoxifène (TAM) dans les CE à l'aide du système Cre/loxP. Ces souris présentent une élévation de la PA mais pas de dommages vasculaires après 3 semaines d'induction. Cependant, une exposition prolongée à la surexpression de l'ET-1 dans les CE pourrait entraîner une élévation de la PA et des dommages vasculaires.

Méthodes: Des souris mâles de 10-12 semaines ieET-1 et des souris contrôles ieCre exprimant une protéine Cre recombinase inducible par le TAM dans les CE ont été traitées avec TAM (1 mg/jour, SC) pendant 5 jours et 2.5 mois plus tard ont été traités ou pas avec 10 mg/kg/j PO d'antagoniste du récepteur de l'ET de type A, atrasentan, pendant 2 semaines. La PA par télémétrie, la fonction endothéliale et le remodelage des artères mésentériques (AM) par myographie pressurisée et la formation de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) avec le dihydroéthidium et l'expression de la fibronectine et l'infiltration de cellules immunitaires par immunofluorescence et le contenu en collagène par coloration au rouge de Sirius dans les AM ou le gras périvasculaire (GPV) ont été déterminés.

Résultats: La PA systolique était élevée de 20 mm Hg dans les ieET-1 ($P < 0.001$). La relaxation endothélium dépendante à l'acétylcholine des AM était diminuée de 30% dans les ieET-1 ($P < 0.01$). Le rapport média/lumière n'était pas altéré, mais un durcissement vasculaire indiqué par un déplacement vers la gauche des courbes de déformation/contrainte était observé dans les ieET-1 ($P < 0.05$). Les contenus en fibronectin et en collagène des AM n'étaient pas altérés dans les ieET-1. La formation des DRO et l'infiltration de monocytes/macrophages étaient augmentées d'environ 1.5 fois dans la GPV des ieET-1 ($P < 0.05$). Le traitement avec l'atrasentan a renversé l'augmentation de PA systolique, le durcissement des AM et le stress oxydatif et l'infiltration de monocytes/macrophages dans le GPV des ieET-1 ($P < 0.05$), mais pas la dysfonction endothéliale.

Conclusion: Ces résultats démontrent qu'une exposition prolongée à la surexpression de l'ET-1 dans les CE cause une élévation soutenue de la PA, et des dommages vasculaires qui peuvent être renversés en partie par l'atrasentan, un antagoniste des récepteurs ET_A, indiquant que ces effets sont médiés par ces récepteurs.

L'ADÉNYLATE CYCLASE DE TYPE 9 FAVORISE L'ATHÉROSCLÉROSE CHEZ LA SOURIS

Deschambault V, Higgins M-È, Rhéaume É, Rautureau Y, Tardif J-C
Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: Une étude pangénomique a montré qu'un polymorphisme du gène ADCY9 codant pour l'adénylate cyclase de type 9 détermine les effets cardiovasculaires du dalcetrapib chez l'humain. De plus, ADCY9 est impliqué dans diverses fonctions des cellules de l'immunité et dans la réponse inflammatoire. Notre objectif est de déterminer le rôle de l'expression d'*Adcy9* dans le développement de l'athérosclérose à l'aide d'un modèle murin d'athérosclérose nouvellement décrit.

Méthodes: Des souris mâles au génotype sauvage (WT) ou inactivées pour *Adcy9* (*Adcy9*^{Gt}) ont été soit infectées avec un virus adéno-associé ciblant le foie et codant pour une forme de *Pcsk9* (AAV-*Pcsk9*^{D377Y}) ayant une activité augmentée pour la dégradation des récepteurs des LDL, soit injectées avec du PBS. Les souris ont été nourries avec une diète hypercholestérolémique athérogène pendant 16 semaines. Au sacrifice, l'expression du récepteur LDL (rLDL) hépatique a été quantifiée par immunobuvardage, les profils des lipoprotéines transportant le cholestérol ont été déterminés par FPLC et le cholestérol plasmatique a été dosé enzymatiquement. Le pourcentage de la surface aortique des lésions athérosclérotiques a été quantifié de l'aorte ascendante à l'aorte abdominale chez des aortes montées en face et dont les lipides ont été marqués avec l'Oil Red O.

Résultats: L'infection avec AAV-*Pcsk9*^{D377Y} a réduit l'expression des rLDL de 91.5% (n=7) chez les WT et de 92.5% (N=7, NS) chez les *Adcy9*^{Gt} par rapport aux souris injectées au PBS et a induit l'apparition d'un profil en lipoprotéines athérogène similaire chez les WT et les *Adcy9*^{Gt}. Les concentrations plasmatiques du cholestérol total étaient similaires chez les souris WT (1722.5 mg/dL, n=7) et les *Adcy9*^{Gt} (1745.3 mg/dL, n=8). Seules les aortes des souris infectées avec AAV-*Pcsk9*^{D377Y} présentaient des lésions athérosclérotiques. Parmi celles-ci, les souris *Adcy9*^{Gt} présentaient une diminution de 60% des lésions athérosclérotiques (surface couverte de plaques: 3.3±2.1%, n=7) par rapport au WT (8.0±3.3 %, n=7, $P < 0.01$).

Conclusion: La méthode d'induction de l'athérosclérose avec AAV-PCSK9^{D377Y} peut être utilisée pour étudier l'effet de l'inactivation d'*Adcy9* sur le développement de l'athérosclérose. Nos résultats montrent que l'inactivation d'*Adcy9* est anti-athérosclérotique chez les souris. Une modulation de l'expression d'ADCY9 pourrait être impliquée dans les effets cliniques du dalcetrapib.

IMPACT DES TAUX D'ANGIOPŒTINE-LIKE-2 SUR LA RIGIDITÉ AORTIQUE ET LA MORTALITÉ APRÈS UNE GREFFE RÉNALE

Desjardins M-P, Thorin-Trescases N, Sidibé A, Fortier C, De Serres SA, Larivière R, Thorin E, Agharazii M
Centre de Recherche du CHU Ste Justine, Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: L'angiopœtine-like-2 (ANGPTL2) favorise la dysfonction endothéliale, l'athérosclérose, l'inflammation et la fibrose par son action sur les cellules endothéliales. La concentration plasmatique d'ANGPTL2 est très augmentée en insuffisance rénale chronique (IRC), une condition avec une morbidité et une mortalité cardiovasculaires élevées. Les objectifs de l'étude sont 1) d'examiner si la greffe rénale diminue les taux d'ANGPTL2, 2) d'identifier les déterminants d'ANGPTL2 après la greffe, 3) d'étudier l'association entre l'ANGPTL2 et la rigidité aortique et 4) d'évaluer l'impact de l'ANGPTL2 sur la mortalité chez des patients greffés.

Méthodes: Des paramètres cliniques, hémodynamiques et biochimiques ont été évalués chez 75 patients avant et 3 mois après une greffe rénale. La rigidité aortique est déterminée par la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale (VOP-cf) avec des sondes piézoélectriques (Complior) et par la pression pulsée centrale (PP) avec la tonométrie d'aplanation et la fonction de transfert (SphygmoCor). Les taux d'ANGPTL2 et le profil des cytokines inflammatoires ont été dosés par ELISA tandis que la dysfonction endothéliale est déterminée avec la concentration d'endothéline-1 par RIA avant et 3 mois après la greffe rénale. L'analyse de survie est obtenue à partir d'un Kaplan-Meier et d'une régression de Cox.

Résultats: Après la greffe, les taux d'ANGPTL2 ont diminué passant de 71 ng/mL [53-95] à 11 ng/mL [9-15] ($P < 0,001$). Dans un modèle multivarié, l'âge, le débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI) et l'endothéline-1 sont indépendamment associés à des taux élevés d'ANGPTL2. Il existe une relation positive entre l'ANGPTL2 et la rigidité aortique déterminée par la VOP-cf ($r = 0,260$; $P = 0,024$) et par la pression pulsée centrale ($r = 0,269$; $P = 0,020$) qui n'est pas modifiée après l'ajustement pour la pression artérielle moyenne ($r = 0,314$; $P = 0,008$). Après un suivi médian de 90 mois, 13 décès sont survenus. Le groupe avec une concentration élevée d'ANGPTL2 a un taux de mortalité 3,9 fois plus élevé (HR = 3,9; IC95%: 1,07-14,4; $P = 0,039$).

Conclusion: La greffe rénale réduit significativement les concentrations plasmatiques d'ANGPTL2. Nos résultats démontrent qu'après la greffe, il existe une association positive entre l'ANGPTL2, la rigidité aortique et la mortalité, suggérant un rôle biologique de l'ANGPTL2 dans l'apparition d'événements cardiovasculaires en IRC.

RÔLE DU COTRANSPORTEUR K-Cl DE TYPE 3 DANS LA PHYSIOLOGIE CARDIOMÉTABOLIQUE CHEZ LA SOURIS

Garneau AP^{1,2,3}, Noël M², Pepin É¹, Isenring P^{2,4}, Lavoie JL^{1,3}

¹ Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec

² Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec, Québec, Québec

³ Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁴ Département de médecine, Université Laval, Québec, Québec

Introduction: Le cotransporteur K-Cl de type 3 (KCC3) est un cotransporteur cation-chlorure qui effectue l'export électroneutre de K et de Cl à la surface de plusieurs types cellulaires comme les adipocytes, les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et les cellules des tubules rénaux. L'inactivation systémique de *Kcc3* chez la souris cause un syndrome neurologique dégénératif bien documenté. De façon intéressante, elle induit également une élévation de la pression artérielle (PA) et des anomalies métaboliques, mais les mécanismes sous-jacents restent méconnus.

Méthodes: Dans cette étude, nous avons caractérisé en plus grand détail le phénotype métabolique d'une lignée murine inactivée (*Kcc3*^{-/-}) en évaluant l'activité locomotrice et la dépense énergétique dans des cages CLAMS (calorimétrie indirecte), en mesurant la composition corporelle par echoMRI™ et en mesurant la consommation d'eau et de nourriture. Nous avons également analysé le phénotype hémodynamique de ce modèle à l'aide de sondes artérielles radiotéléométriques.

Résultats: Nos résultats démontrent que nos animaux *Kcc3*^{-/-} affichent une réduction de la taille, de la masse et de l'adiposité corporelles (de 2, 10 et 59 % respectivement) alors que la dépense énergétique et l'apport alimentaire restent inchangés. De façon intrigante, aucune différence de PA ne pouvait être détectée à l'état basal entre les génotypes. Toutefois, même si les animaux *Kcc3*^{-/-} avaient une augmentation normale de leur PA durant un test de contention de 30 min, leur PA retournait vers le niveau de base plus rapidement sur une période de récupération de 120 min.

Conclusion: Nos résultats suggèrent que la maigreur des animaux *Kcc3*^{-/-} pourrait être due à une malabsorption des nutriments étant donné qu'aucun changement n'est observé dans la dépense énergétique ou la locomotion. Nos résultats suggèrent aussi que certains facteurs environnementaux non identifiés pourraient être nécessaires pour que nos souris *Kcc3*^{-/-} développent une hausse de la PA et que la fonction cardiovasculaire est préservée par des mécanismes compensateurs à l'état de base.

MICRORNA-431, UN RÉGULATEUR MAÎTRE POTENTIEL DE L'EXPRESSION DANS L'HYPERTENSION ET LES LÉSIONS VASCULAIRES INDUITES PAR L'ANGIOTENSINE II

Huo KG¹, Barhoumi T¹, Fraulob-Aquino JC¹, Richer C³, Lajoie M³, Sinnett D³, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec

²Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

³Centre de recherche, CHU Ste-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: Les microARN (miR) jouent un rôle dans les maladies cardiovasculaires. Cependant, le rôle des miR dans le contrôle de l'expression des ARN messagers (ARNm) liés aux lésions vasculaires dans l'hypertension est méconnu. Notre but est d'utiliser le séquençage de l'ARN et la biologie des systèmes pour identifier un régulateur maître impliqué dans les changements d'expression des ARNm durant le développement des lésions vasculaires.

Méthodes/Résultats: Des souris C57BL/6 mâles de 10 sem ont été infusées ou non avec l'angiotensine II (AngII, 1µg/kg/min, SC) pour 14 j. La pression artérielle (PA) a été mesurée par télémétrie. L'ARN total a été extrait des artères mésentériques (AM) et utilisé pour le séquençage haut débit de l'ARN total et des petits ARN sur la plateforme Illumina HiSeq2500. L'ANGII a induit des changements d'expression d'ARNm (550 ↑ & 266 ↓) et de miR (23 ↑ & 12 ↓) ($q < 0.05$). Des réseaux moléculaires ont été construits pour intégrer les interactions entre les miR exprimés de façon différentielle (ED) et leurs cibles prédites, les ARNm avec ED inversement corrélée, et entre les facteurs de transcription (TF) ED et les gènes ED. Un réseau de miR-ARNm ED est enrichi pour des gènes de la matrice extracellulaire (MEC) et des processus développementaux ($q < 1E-20$). Dix-sept miR ED sont localisés dans un cluster de miR contenu dans la région Dlk1-Dio3 hautement conservée chez l'humain, et 9 de ces miR présentent une corrélation avec la PA ($P < 0.05$). Parmi ces 9 miR, le premier miR au classement, le miR-431 ($q < 0.0005$) qui est conservé chez l'humain, et une cible putative dont l'ED corréle avec la PA, l'ARNm encodant le FT *ETS homologous factor (Ehf)* qui régule la transcription de gènes de la MEC incluant le collagène 1a1 (*Col1a1*), ont été choisis. La transfection de mimique miR-431 et d'anti-miR-431 dans des cellules aortiques musculaires lisses humaines a respectivement diminuée et augmentée le niveau de l'ARNm *Ehf* ($P < 0.001$) et occasionnée des changements réciproques du niveau de l'ARNm *Col1a1* ($P < 0.001$). Le knockdown d'*Ehf* a accru le niveau de l'ARNm *Col1a1* ($P < 0.001$).

Conclusion: L'infusion d'AngII altère l'expression de miR dans les AM ciblant des gènes de la MEC et des processus développementaux. miR-431 a été identifié comme un régulateur maître potentiel de l'expression impliqué dans le développement des lésions vasculaires et comme possible cible thérapeutique.

EFFET DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE SUR L'HOMÉOSTASIE CÉRÉBRALE CHEZ LA SOURIS

Lulita MF¹, Vallerand D², Muhire G², Youwakim J¹, Petry FR³, Gratuze M³, Ferland G⁴, Planel E³, Girouard H^{1,2}

¹Département de neurosciences, Université de Montréal, Montréal, Québec

²Département de pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

³Département de psychiatrie et neurosciences, Université Laval, Québec, Québec

⁴Département de nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: La rigidité artérielle est un facteur de risque important pour l'hypertension et la démence chez les personnes âgées. La rigidité artérielle décrit la capacité d'une artère à atténuer la pulsativité sanguine lors d'une contraction cardiaque. Bien que la rigidité artérielle et la pression systolique augmentent avec l'âge, les effets sur le cerveau restent mal connus en raison de l'absence de modèles animaux adéquats. Le laboratoire d'Hélène Girouard a récemment développé un nouveau modèle murin de la rigidité artérielle. À l'aide de ce modèle, l'objectif de la présente étude est d'évaluer les effets de la rigidité artérielle sur les fonctions cognitives et cérébrovasculaires, ainsi que sur le développement de la pathologie amyloïde et de la protéine tau.

Méthodes: La rigidité artérielle a été induite par l'application d'une compresse de CaCl₂ 0,3M sur la carotide droite d'une souris C57BL/6 mâle âgée de 10-12 semaines durant 20 min. Les souris témoins ont reçu une compresse de salin 0,9%. Les animaux ont été sacrifiés 2 à 3 semaines après la chirurgie.

Résultats: Les premiers résultats montrent que la rigidité artérielle conduit à une acquisition plus lente de l'apprentissage ($P < 0,05$) et à un déficit de la mémoire ($P < 0,05$) par la piscine de Morris. La rigidité artérielle a également atténué la réponse du débit sanguin cérébral à la stimulation des moustaches et à l'application topique d'acétylcholine (un vasodilatateur de l'endothélium), mesurée par laser Doppler. Bien que modeste, la rigidité artérielle a conduit à un changement dans le rapport Aβ₄₀/Aβ₄₂ dans le cortex frontal ($P < 0,05$) sans affecter la phosphorylation de la protéine tau.

Conclusion: Dans l'ensemble, ces premiers résultats montrent que la rigidité artérielle affecte l'homéostasie cérébrale et devrait donc être considérée comme une cible pour protéger les fonctions cognitives.

MISE AU POINT D'UN MODÈLE DE PRÉÉCLAMPSIE CHEZ DES RATES GESTANTES DIABÉTIQUES : TRAVAUX PRÉLIMINAIRES

Lavoie M, Tourigny C, Guimond M-O, Guay A, Rodrigue J, Roy-Lacroix M-È, Geraldès P, Côté A-M
Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

Introduction: Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont utilisés pour traiter la néphropathie diabétique (ND), mais contre-indiqués en grossesse en raison d'effets fœtotoxiques. Il n'y a pas de consensus sur l'arrêt des IECA plusieurs mois avant la conception ou à la confirmation de celle-ci. Une ND mal contrôlée augmente le risque de prééclampsie (PE) et de complications sévères. L'objectif est d'optimiser un protocole utilisant un modèle animal de ND et de PE afin de déterminer les avantages de l'arrêt des IECA à la conception sur la santé maternelle et fœtale.

Méthodes: Le modèle *Reduced Uterine Perfusion Pressure* (RUPP) a été utilisé pour induire une PE chez la rate gestante Sprague-Dawley. Le diabète a été induit par une injection de Streptozotocine à 60mg/kg. La glycémie a été prise puis contrôlée avec des implants d'insuline. Le Lisinopril (5mg/kg) a été utilisé comme traitement néphroprotecteur de la ND jusqu'à 3 semaines avant la conception ou jusqu'au moment de sa confirmation. La tension artérielle (TA) a été prise à l'aide d'une méthode oscillométrique non-invasive (CODA).

Résultats: Chez quatre rates non-diabétiques, le RUPP a causé une diminution des ratons vivants (36% de survie moyenne) et une restriction de croissance des fœtus (1,81 g/raton vs 2,28 g/raton contrôle). Le diabète a été induit chez 14 rates et confirmé par une hyperglycémie (357 mmol/L vs 131 mmol/L chez des rates non-diabétiques). La TA moyenne sous IECA était de 83 mm Hg, vs 104.8 chez les rates non-diabétiques.

Conclusion: Ce projet a permis de mettre au point la technique de RUPP et d'induire une diminution de la survie et de la croissance fœtales comparables aux résultats de la littérature. Le RUPP pourra donc être effectué sur nos rates rendues diabétiques.

L'HYPEROXIE NÉONATALE PROGRAMME L'EXPRESSION DE RAS DANS LE TISSU ADIPEUX CHEZ LE RAT MÂLE ADULTE SOUS RÉGIME OBÉSOGÈNE

Lukaszewski M-A^{1,2}, Gascon G¹, Sutherland MR^{1,2}, Bertagnolli M^{1,2}, Cloutier A^{1,2}, Nuyt AM^{1,2}

¹ Université de Montréal, Montréal, Québec

² Centre de recherche CHU Ste-Justine, Montréal, Québec

Introduction: Les adultes nés prématurés ont un risque élevé d'hypertension ou de résistance à l'insuline, pathologies associées au syndrome métabolique. À la naissance, les prématurés font face à un environnement riche en oxygène (O₂) par rapport à l'environnement intra-utérin, induisant un stress oxydatif. Nos précédentes études ont montré que les rats exposés à l'O₂ néonatal ont un dysfonctionnement cardio-vasculaire (*via* l'activation du système rénine-angiotensine (RAS)) associé à des troubles métaboliques. Nous avons alors postulé que l'exposition à l'O₂ néonatale pourrait augmenter la vulnérabilité à un « *second hit* » comme un challenge nutritionnel.

Méthodes: Des portées de rats Sprague-Dawley sont exposées à 80% d'O₂ (groupe hyperoxié H vs groupe contrôle à air ambiant C) entre P3 et P10. À 2 mois, la moitié des 2 groupes reçoit un régime riche en gras et fructose (GF) et l'autre reste sous régime standard (S). Les animaux sont étudiés à 4 mois.

Résultats: Le régime GF n'influence pas la prise alimentaire ou de poids dans les 2 groupes. L'augmentation des dépôts adipeux épидидymaux et périrénaux rapportée au poids corporel est cependant plus élevée chez les H suite au régime (CGF 33% vs HGF 56%, p=0.05 et CGF 51% vs HGF 85%, p=0.05). Alors qu'il n'y a pas d'effet du régime chez les rats C lors du test oral de tolérance aux lipides, la réponse lipidique est augmentée chez le groupe HC vs HGF (p_{O₂xrégime}=0.005). L'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et du récepteur AT1 de l'angiotensine II, connus pour inhiber la lipolyse, est augmentée dans le tissu adipeux des rats H et encore plus avec le régime GF (respectivement p_{O₂}=0.0002 p_{régime}=0.4343 et p_{O₂}<0.0001 p_{régime}=0.0001). Enfin, l'expression d'ACE2 et du récepteur MAS de l'angiotensine 1-7 qui inhibent la lipogenèse, est également augmentée dans le tissu adipeux des rats H (respectivement p_{O₂}=0.0001 p_{régime}=0.216 et p_{O₂}<0.0001 p_{régime}=0.0022). Le régime GF n'a pas d'impact sur l'expression de RAS dans le groupe C.

Conclusion: L'exposition néonatale à l'O₂ favorise les altérations lipidiques dans un environnement obésogène, potentiellement *via* la programmation de RAS dans le tissu adipeux. Ces changements peuvent également contribuer au maintien de l'hypertension artérielle observée dans le modèle.

MODULATION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE PAR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS UN MODÈLE MURIN DE PRÉÉCLAMPSIE SUPERPOSÉE À DE L'HYPERTENSION CHRONIQUE

Maedeh TE^{1,2,3}, Kasaei Roodsari A^{1,2,4}, Pépin É¹, Lavoie JL^{1,2,3,4,5}

¹ Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec

² Université de Montréal, Montréal, Québec

³ Département de biochimie, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁴ Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁵ Centre de recherche du diabète de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: Quinze à 25% des femmes hypertendues développeront une prééclampsie (PE) en cours de grossesse (nommé prééclampsie superposée à l'hypertension chronique (PESHCH)). Les mécanismes moléculaires sous-tendant le développement de la PESHCH sont encore mal connus. Cependant, il a été démontré que des modulations du système rénine-angiotensine (RAS) seraient impliquées. De plus, la pratique de l'activité physique (AP) pourrait être bénéfique pour prévenir et ralentir la progression de la PESHCH. Le but de notre étude est d'élucider des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du PESHCH et dans l'effet protecteur de l'AP.

Méthodes: Nous avons étudié un modèle murin de la PESHCH, les souris transgénique femelles surexprimant la rénine et l'angiotensinogène humaine (souris R⁺A⁺). Les souris R⁺A⁺ et leurs contrôles (R⁻A⁻) ont été hébergées en cages sédentaires ou d'exercice (accès *ad libitum* à une roue libre) pour une durée de 4 semaines avant l'accouplement et en pendant la gestation. Elles ont été sacrifiées en fin (18,5 jours) de gestation et différents tissus (rein, placenta et aorte thoracique) ont été prélevés. L'expression et les niveaux protéiques de certains intermédiaires du RAS ont été mesurés (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 et 2 (ACE et ACE2) et le récepteur MAS (MAS-R)) par RT-PCR et immunobuvardage de type *Western*.

Résultats: Nous avons trouvé que les niveaux protéiques rénaux et placentaires de ACE étaient similaires chez les souris R⁻A⁻ et R⁺A⁺ sédentaires. Toutefois, l'AP permet de réduire les niveaux placentaires de ACE chez les souris R⁺A⁺, ce qui entraînerait une diminution de la production du peptide vasoconstricteur angiotensine II. Par ailleurs, les niveaux protéiques rénaux de ACE2 et MAS-R sont diminués chez les souris R⁺A⁺ sédentaires, alors que l'AP restaure les niveaux de MAS-R chez les souris R⁺A⁺ sans aucun effet sur les niveaux de ACE2. L'augmentation des niveaux de MAS-R pourrait amener une augmentation de l'action de son ligand, le peptide vasodilatateur l'angiotensine (1-7), ce qui mènerait à la diminution de la vasoconstriction typiquement associé à la PESHCH. Par ailleurs, nos résultats démontrent aucun effet de l'AP sur les composantes du RAS étudié au niveau de l'aorte.

Conclusion: L'AP permettrait de diminuer la vasoconstriction rénale et placentaire associé à la PESHCH et ainsi prévenir les complications gestationnelles et les dommages fœtaux.

RÔLE DE L'EXON 4 DU COTRANSPORTEUR NA-K-CL DE TYPE 2 (NKCC2) DANS SA RÉGULATION PAR L'ENDOCYTOSE

Marcoux A-A, Slimani S, Jacob-Wagner M, Caron L, Isenring P

Groupe de néphrologie du Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec, Québec

Introduction: NKCC2 (N2) est exprimé dans l'anse de Henle rénal où il veille au maintien de la pression artérielle en contrôlant la réabsorption tubulaire du NaCl filtré. Il en existe 3 variantes (N2A, N2B et N2F) qui diffèrent entre elles de seulement 13 résidus dans la 1^{ère} boucle intracellulaire (cs1a) de l'exon 4. Elles sont toutes régulées par les WNK, mais leurs caractéristiques fonctionnelles sont distinctes. Précédemment, nous avons observé que WNK3 augmentait l'expression de N2, mais de manière plus importante pour N2B. Nous avons donc émis l'hypothèse qu'il prévenait l'endocytose de N2 en phosphorylant un site d'internalisation dans cs1a, mais que ce site était plus fort chez N2B.

Méthodes: Nous avons utilisé le système d'expression hétérologue des oocytes dans le but 1) de comprendre l'effet de WNK3 sur les niveaux de transport, de phosphorylation, d'expression à la surface et d'internalisation de N2, et 2) d'identifier les sites de cs1a et les voies endocytiques impliquées. Ces expériences ont été réalisées chez des N2 sauvages et N2 mutants chez qui certains résidus de cs1a ont été interchangeés entre les variantes ou modifiés pour empêcher la phosphorylation.

Résultats: Nous avons trouvé que le site 238 de cs1a joue un rôle régulateur clé dans le trafic de N2 puisque 1) N2A et N2B sont trois fois plus actifs et abondants à la surface cellulaire avec le résidu V²³⁸ de N2F plutôt que les résidus F²³⁸ et Y²³⁸ normalement présents, et 2) N2B_{Y238V} est internalisé plus lentement que le type sauvage (16% ± 3% versus 37% ± 5% après 15 minutes, p<0.05). Nous avons aussi trouvé que le site 230 (T chez N2A et N2B et M chez N2F) joue un rôle tout autant important puisque l'activité de N2F_{M230T} est deux fois plus élevée que celle du type sauvage alors que son expression à la membrane est diminuée. Par ailleurs, le résidu conservé S229 pourrait être l'une des cibles de WNK3 puisqu'une sa substitution pour une A dans N2A en diminue l'activité de 90% et la rend fonctionnellement insensible à l'enzyme. Nous en sommes actuellement à tester des drogues qui ont pour effet d'inhiber l'endocytose par les clathrines.

Conclusion: L'ensemble de ces données suggère que la partie variable de N2 comprend des motifs impliqués dans la régulation endocytique du cotransporteur par la phosphorylation. Il s'agit d'un mécanisme de régulation inédit pour la famille de transporteurs à laquelle appartient N2.

L'HYPEROXIE NÉONATALE EXACERBE LES RÉPONSES PRO-OXYDATIVE ET PRO-INFLAMMATOIRE BASALES ET INDUITES PAR L'ANGIOTENSINE-II CHEZ LE RAT ADULTE

Mian MOR^{1,2}, Popescu C², Boudreau F¹, Mai-Vo T-A¹, Bertagnolli M^{1,2}, Cloutier A^{1,2}, Lukaszewski M-A^{1,2}, Luu TM^{1,2}, Nuyt AM^{1,2}

¹ Université de Montréal, Montréal, Québec

² Centre de recherche CHU Ste-Justine, Montréal, Québec

Introduction: La prématurité est associée à des déséquilibres anti-oxydants et pro-inflammatoires néonataux qui peut perdurer à l'âge adulte et contribuer au développement de dysfonctions cardio-vasculaires. Des rats exposés à une forte concentration néonatale d'oxygène, un modèle bien établi de conditions pro-inflammatoires liées à la prématurité, ont à l'âge adulte de l'hypertension, de la fibrose précoce et de l'insuffisance cardiaque prématurée induite par l'angiotensine (ANG-II). Nous posons l'hypothèse que l'exposition néonatale à de hauts taux d'oxygène exacerbe l'expression basale et induite via l'ANG-II de gènes pro-oxydants et pro-inflammatoires chez les rats adultes.

Méthodes: Des portées de rats *Sprague-Dawley* sont soumis à 80% d'oxygène (groupe H) ou restent à air ambiant (groupe Ctrl) du 3^{ème} au 10^{ème} jour de vie. À 12 semaines, les rats de chaque groupe reçoivent une infusion d'ANG-II (dose subpressive) ou de solution saline (NaCl) pour une période de 4 semaines (n= 4 par groupe). L'ARN est extrait des cœurs des rats et l'expression génique est analysée sur des PCR *arrays* dédiés au stress oxydatif et à l'inflammation. Les données sont comparées par rapport à la condition contrôle NNI+NaCl.

Résultats: Le groupe H+NaCl montre une expression basale augmentée de CD68 (facteur : 1,47 ; P<0,05 vs contrôle), une tendance à l'augmentation de l'expression de NFκB1 et TKF (facteur : 1,52 et 1,48) ainsi qu'une tendance à la diminution de l'expression d'IL1 and IL18 (facteur : 0,72 et 0,78). Le groupe H+ANG-II vs le groupe Ctrl+ANGII présente une augmentation similaire de l'expression de Tnf (2,12 vs 2,13; P<0.05 vs contrôle respectif, de Cd14, Cd68, et Nfkb1 (2,5 vs 1,78, 2,13 vs 1,94, 2,0 vs 1,7; P<0.05 vs contrôles) ainsi qu'une tendance à l'augmentation de l'expression de Tgfb1, Myd88, Cybb et Gstp1 (2,68 vs 1,82, 2,37 vs 1,31, 1,91 vs 0,98, 2,45 vs 1,61). Ctrl+ANGII vs H+ANGII ont également démontré une expression augmentée des gènes pro-inflammatoires Ccl2, Icam1 et Vcam1 (2,07 vs 1,56, 1,88 vs 1,36, 2,34 vs 1,29; P<0.05 vs *contrôle*).

Conclusion: L'hyperoxie néonatale exacerbe chez le rat adulte les réponses pro-oxydative et pro-inflammatoire basales et induites par l'angiotensine-II ce qui pourrait contribuer aux anomalies cardio-vasculaires précoces observées dans le modèle.

IDENTIFICATION D'UNE RÉGION DU CHROMOSOME 2 LIÉE À L'INFLAMMATION VASCULAIRE CHEZ LES RATS DAHL SENSIBLES AU SEL PRÉDISPOSANT AUX ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX

Ouerd S¹, Idris-Khodja N¹, Coelho SC¹, Caillon A¹, Berillo O¹, Kwitek AE³, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹ Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec

² Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

³ Department of Internal Medicine, University of Iowa, IA, USA

Introduction: L'introgression du chromosome (Chr) 2 du rat normotendu Brown Norway (BN) dans le rat hypertendu Dahl sensible au sel (SS) diminue la tension artérielle (TA) et l'inflammation vasculaire. La cartographie des gènes liés à l'inflammation contenus dans le Chr2 a révélé que les rats congéniques ayant la portion distale du BN Chr2 (S2^{Ba}) mais pas ceux ayant la portion intermédiaire (S2^{Bb}) sur un fond génétique SS présentent une diminution de l'inflammation vasculaire. Toutefois, le rôle du Chr2 dans la régulation de l'inflammation vasculaire sous une diète riche en sel (DRS) reste inconnu. Nous avons émis l'hypothèse que sous une DRS, les rats S2^{Ba} mais pas les S2^{Bb} présenteraient une diminution de l'inflammation vasculaire.

Méthodes: Des rats males SS, S2^{Ba} et S2^{Bb} de 4-6 semaines ont été nourris avec une DRS (4% NaCl) pendant 8 semaines ou jusqu'à ce qu'ils aient un accident vasculaire cérébral (AVC) manifesté par une crise de convulsion. On a déterminé la TA par télémétrie, le remodelage des artères mésentériques (AM) par myographie pressurisée, et la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) aortique avec le dihydroéthidium, l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM-1) et l'infiltration de cellules CD68⁺ et CD3⁺ par immunofluorescence dans l'aorte ou le gras péri-aortique (GPA).

Résultats: La TA avait tendance à être plus élevée chez les rats S2^{Bb} comparée aux rats SS. L'incidence d'AVC était 4 fois plus élevée chez les rats S2^{Bb} comparée aux rats SS (P<0.05). Le ratio média/lumière des AM était 1.3 fois plus élevé chez les rats S2^{Ba} comparé aux rats SS (P<0.05). La production de ROS était 1.4 et 2 fois plus élevée respectivement dans l'aorte et le GPA des rats S2^{Ba} comparée aux rats SS (P<0.05). L'expression aortique de VCAM-1 était 2 fois plus importante chez les rats S2^{Ba} comparée aux rats SS (P<0.05). L'infiltration de cellules CD68⁺ dans le GPA était 1.7 fois plus élevée chez les rats S2^{Ba} comparé aux rats SS (P<0.05) tandis que l'infiltration de cellules CD3⁺ était diminuée par 55% chez les rats S2^{Bb} comparée aux rats SS (P<0.05).

Conclusion: Les rats S2^{Ba} présentent plus de dommages vasculaires sous une DRS. L'absence d'inflammation et de remodelage vasculaire chez les rats S2^{Bb} malgré une TA légèrement plus élevée semble mésadaptée et pourrait expliquer l'augmentation d'incidence d'AVC.

LA DÉLÉTION DE NOX1 OU NOX4 PRÉVIENT LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE LIÉE AU DIABÈTE DE TYPE 1

Ouerd S¹, Idris-Khodja N¹, Trindade M³, Coelho SC¹, Neves MF³, Jandeleit-Dahm KA⁴, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹ Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec

² Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

³ Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Baker IDI Heart & Diabetes Research Institute, Melbourne, Australia

Introduction: Le pronostic du diabète de type 1 est en partie lié à l'augmentation du risque de complications vasculaires telles que l'athérosclérose. La surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène par la NADPH oxydase (NOX) joue un rôle important dans les lésions vasculaires liées au diabète. NOX1 semble jouer un rôle dans les complications macrovasculaires tandis que NOX4 pourrait avoir des effets bénéfiques. Néanmoins, leurs rôles dans les dommages microvasculaires liés au diabète sont moins bien compris. Nous avons émis l'hypothèse que la délétion de NOX1 préviendrait la dysfonction endothéliale et le remodelage vasculaire induits par le diabète alors que la délétion de NOX4 les exagérerait chez les souris déficientes en apolipoprotéine E (*Apoe*^{-/-}) prédisposées à l'athérosclérose.

Méthodes: Le diabète a été induit par l'administration de streptozotocine (STZ, 55 mg/kg/jour, IP) pendant 5 jours à des souris mâles *Apoe*^{-/-}, *Apoe*^{-/-} déficiente en NOX1 (*Apoe*^{-/-}/*Nox1*^{fl/fl}) et *Apoe*^{-/-} déficiente en NOX4 (*Apoe*^{-/-}/*Nox4*^{fl/fl}) âgées de 6 semaines. La réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine et le remodelage des artères mésentériques (AM) ont été évalués 14 semaines plus tard par myographie pressurisée.

Résultats: Les AM de souris *Apoe*^{-/-} ont présenté une relaxation à l'acétylcholine de 48%, qui était diminué de 20% par le diabète ($P < 0.05$). La relaxation à l'acétylcholine des AM des souris diabétiques *Apoe*^{-/-}/*Nox1*^{fl/fl} et *Apoe*^{-/-}/*Nox4*^{fl/fl} était 1.5-fois plus élevée que celle des souris *Apoe*^{-/-} non-diabétiques ($P < 0.05$). Le diabète a diminué la rigidité des AM des souris *Apoe*^{-/-}, indiqué par un déplacement vers la droite des courbes de déformation/contrainte ($P < 0.05$). Ce changement en rigidité vasculaire était prévenu par la délétion de NOX1 ou NOX4 ($P < 0.05$). Le ratio média/lumière n'était pas affecté par le diabète. La délétion de NOX4 mais non NOX1 a augmenté le ratio média/lumière des AM 1.4-fois dans les souris diabétiques *Apoe*^{-/-} ($P < 0.05$).

Conclusion: Nos résultats suggèrent que NOX1 et NOX4 contribuent à la dysfonction endothéliale liée au diabète de type 1 et aux changements mésadaptés de la rigidité vasculaire. NOX4 semble avoir une double action sur le système vasculaire, vu qu'elle protège contre le remodelage vasculaire des artères de résistance.

LA SUREXPRESSION ENDOTHÉLIALE DE L'ENDOTHÉLINE-1 HUMAINE EXAGÈRE L'ATHÉROSCLÉROSE LIÉE AU DIABÈTE PAR LES NADPH OXYDASES 1 ET 4

Ouerd S¹, Idris-Khodja N¹, Trindade M³, Coelho SC¹, Neves MF³, Jandeleit-Dahm KA⁴, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹ Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec

² Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

³ Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Baker IDI Heart & Diabetes Research Institute, Melbourne, Australia

Introduction: Le stress oxydatif produit par la NADPH oxydase (NOX) 1 mais pas par la NOX4 joue un rôle dans la maladie vasculaire diabétique. L'endothéline (ET)-1 a été impliquée dans les complications vasculaires liées au diabète. Nous avons montré que le croisement de souris surexprimant l'ET-1 dans l'endothélium (eET-1) avec des souris déficientes en apolipoprotéine E (*Apoe*^{-/-}) nourries avec une diète riche en gras exagère le développement de l'athérosclérose en partie par une augmentation du stress oxydatif vasculaire. Nous avons émis l'hypothèse que la surexpression de l'ET-1 dans l'endothélium devrait aggraver l'athérosclérose liée au diabète par un mécanisme impliquant NOX1 mais pas NOX4.

Méthodes: Le diabète a été induit par l'administration de streptozotocine (STZ, 55 mg/kg/jour, IP) pendant 5 jours à des souris mâles *Apoe*^{-/-}, eET-1/*Apoe*^{-/-}, eET-1/*Apoe*^{-/-} déficientes en *Nox1* (eET-1/*Apoe*^{-/-}/*Nox1*^{fl/fl}) ou *Nox4* (eET-1/*Apoe*^{-/-}/*Nox4*^{fl/fl}) âgées de 6 semaines. La réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine et le remodelage des artères mésentériques (AM) par myographie pressurisée, l'étendue de l'athérosclérose par coloration avec l'huile rouge O et le profil lipidique plasmatique par analyseur chimique ont été évalués 14 semaines plus tard.

Résultats: Les AM des souris diabétiques *Apoe*^{-/-} ont présenté une faible relaxation à l'acétylcholine de 20%. La surexpression de l'ET-1 a amélioré la relaxation (E_{max} : $99 \pm 1\%$ vs 20 ± 6 , $P < 0.05$), ce qui n'a pas été affecté par la délétion de *Nox1* ou *Nox4*. La surexpression de l'ET-1 a accru le ratio média/lumière de 1.8 fois chez les souris diabétiques *Apoe*^{-/-}, ce qui était exagéré 1.2 fois davantage par la délétion de *Nox4* ($P < 0.05$), mais pas *Nox1*. La surexpression de l'ET-1 a augmenté les lésions athérosclérotiques dans le sinus aortique de 2 fois chez les souris *Apoe*^{-/-}, ce qui était réduit de ~40% par la délétion de *Nox1* ou *Nox4* ($P < 0.05$). Les triglycérides plasmatiques n'ont pas été affectés par la surexpression de l'ET-1, mais ont été diminués avec la délétion de *Nox1* ou *Nox4* ($P < 0.05$). Le cholestérol total et l'HDL étaient similaires entre les groupes.

Conclusion: Ces résultats suggèrent que la surexpression de l'ET-1 exagère l'athérosclérose liée au diabète de type 1 par NOX1 et NOX4 tout en améliorant paradoxalement la relaxation endothélium-dépendante des artères de résistance.

ASSOCIATION ENTRE LA TAILLE DES REINS, LA FONCTION RÉNALE ET LA TENSION ARTÉRIELLE CHEZ LES JEUNES ADULTES NÉS PRÉMATURÉS

Paquette K^{1,2}, Luu TM^{1,2}, Xie LF^{1,2}, Cloutier A^{1,2}, Orlando V^{1,2}, Lukaszewski M-A^{1,2}, Bertagnolli M^{1,2}, El-Jalbout R^{1,2}, Lapeyraque A-L^{1,2}, Nuyt AM^{1,2}

¹Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec

²Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: Les enfants nés grandement prématurés (GP ≤29 semaines) ont une tension artérielle (TA) augmentée, une masse rénale diminuée et sont à risque de maladies cardiovasculaires lors de la vie adulte. Toutefois, nous ne savons pas si la taille rénale (TR) et la fonction rénale ont un impact sur la TA des individus nés GP. Notre objectif a été d'évaluer et corrélérer la TA avec la taille et la fonction rénale des jeunes adultes nés GP et à terme (T).

Méthodes: 80 paires de jeunes adultes nés GP (nés à 27.1±1.4 semaines, à 980±225g) et à T (39.6±1.1 semaines, 3379±394g) appariées selon leur âge (GP 23.1±2.3 vs. T 23.1±2.1 ans), sexe, ethnicité et statut socioéconomique ont été évalués avec des mesures anthropomorphiques, analyses sanguines et urinaires, échographies rénales et un moniteur ambulatoire de la TA. Comparaisons effectuées à l'aide de test t apparié et de Wilcoxon. Une corrélation de Pearson et analyse par régression furent utilisés pour évaluer le lien entre la TA et la TR.

Résultats: Au moment de l'étude, les mesures anthropométriques sont similaires entre les groupes (IMC : GP 22.1±3.4 vs. T 23.8±4.5 kg/m²). Les jeunes adultes nés GP ont une TA systolique (TAS) plus élevée et des plus petits reins que ceux nés à T (Tableau 2). Il y a une corrélation inverse entre la TA et la TR des participants GP (TAS r=-0.34, p=0.01, TAD r=-0.39, p=0.004) ; aucune corrélation chez les T.

Tableau – TA, TR et fonction rénale

	T	GP	Valeur p ≤0.005
TAS moyenne 24h ±DS, mm Hg	116±8	119±9	*
TAD moyenne 24h ±DS, mm Hg	66±6	68±5	ns
Médiane % TAS >130 mm Hg 24h (GIQ)	6(2-14)	12(2-31)	*
Médiane % TAS >80 mm Hg 24h (GIQ)	4(1-9)	5(1-10)	ns
TAS moyenne de jour ±DS, mm Hg	120±8	124±10	*
TAD moyenne de jour ±DS, mm Hg	72±6	73±7	ns
Médiane % TAS >135 mm Hg de jour (GIQ)	5(0-13)	8(1-35)	*
Médiane % TAD >85 mm Hg de jour (GIQ)	4(2-14)	6(1-17)	ns
TAS moyenne au sommeil ±DS, mm Hg	108±8	110±9	ns
TAD moyenne au sommeil ±DS, mm Hg	58±6	59±5	ns
TR selon surface corporelle, cm ³ /m ²	173±34	155±32	*
eDFG (GIQ), ml/min/1,73m ²	119(114-125)	120(109-125)	ns

Conclusion: Les jeunes adultes nés GP ont une TA plus élevée et des reins plus petits que leurs confrères nés à T. De plus, les GP avec des reins plus petits ont une TA augmentée.

L'EFFET DE L'EXERCICE SUR L'INFLAMMATION PLACENTAIRE DANS UN MODÈLE MURIN DE PRÉÉCLAMPSIE

Raguema N^{1,3,4}, Kasaei Roodsari A^{1,2,3}, Pépin É¹, Lavoie JL^{1,2,5,6}

¹ Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec

² Université de Montréal, Montréal, Québec

³ Université de Carthage, Tunis, Tunisie

⁴ Laboratoire de génome humain et maladies multifactorielles, Faculté de pharmacie de Monastir, Monastir, Tunisie

⁵ Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁶ Centre de recherche du diabète de Montréal, Montréal, Québec

Introduction: Les effets bénéfiques de l'activité physique sur l'hypertension, l'inflammation, ainsi que sur la grossesse normale sont bien connus. Notamment, des études ont également démontré que l'activité physique pouvait avoir des effets bénéfiques sur la prééclampsie (PE), une maladie gestationnelle qui touche 2 à 10% des femmes mondialement. De plus, plusieurs études ont démontré l'implication de l'inflammation dans le développement de cette pathologie. En effet, un déséquilibre entre les marqueurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, avec une dominance des médiateurs pro-inflammatoires est bien illustré. Dans ce contexte nous avons évalué si la modification des paramètres inflammatoires pourrait contribuer aux effets bénéfiques observés avec l'exercice dans le placenta d'un modèle murin de la prééclampsie.

Méthodes: Nous avons utilisé des souris femelles transgéniques surexprimant l'angiotensinogène et la rénine humaine (R⁺A⁺), qui sont hypertendus et développent la prééclampsie de façon spontanée. Ces femelles ont été placées dans des cages d'exercices 4 semaines avant et pendant la gestation. À la fin de gestation, les femelles ont été sacrifiées et les placentas ont été collectés et congelés pour la quantification des marqueurs pro-inflammatoires suivants par qPCR: facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- α), interleukine-1 alpha (IL-1 α), interleukine-1 bêta (IL-1 β) et protéine chimioattractante des monocytes-1 (MCP-1).

Résultats: Malgré une absence de modification d'expression des gènes TNF- α et IL-1 α dans le placenta, nous avons observé une baisse des marqueurs IL-1 β et MCP-1 avec l'exercice chez les souris R⁺A⁺ indépendamment du génotype.

Conclusion: Cette étude suggère donc que l'entraînement physique pourrait avoir des effets bénéfiques sur la prééclampsie par une diminution de l'inflammation au niveau du placenta.

IMPLICATION DE HCaRG/COMM5 DANS LE MAINTIEN DES PROPRIÉTÉS ÉPITHÉLIALES DES CELLULES RÉNALES

Verissimo T, Campion CG, Cossette S, Tremblay J

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec

Introduction: Actuellement, 7.5 millions de personnes vivent avec de l'hypertension au Canada. Une pression artérielle trop élevée augmente les risques d'apparition d'accidents cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux. De plus, l'hypertension joue un rôle important dans la progression de la maladie rénale chronique conduisant à une fibrose du rein. Parmi ces dommages, l'élévation de TGF β et l'apparition d'une ischémie vont provoquer d'importantes lésions entraînant ainsi la perte des propriétés épithéliales des cellules telles que la perte de contacts intercellulaires, de la polarité cellulaire et une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM).

Nos études ont montré qu'HCaRG (Hypertension-related, calcium-regulated gene) est impliquée dans la réparation rénale, notamment après des dommages liés à l'ischémie-reperfusion. HCaRG est une petite protéine de 22.5 kDa faisant partie de la famille des COMM5. Principalement exprimée dans les cellules des tubules proximaux du rein, HCaRG favorise la réparation cellulaire par un mécanisme entraînant une diminution de la prolifération cellulaire, une augmentation de la migration de cellules dédifférenciées vers la plaie, suivie par une redifférenciation cellulaire.

Notre objectif est de déterminer le rôle de HCaRG dans le maintien du phénotype épithélial des cellules rénales et de comprendre les mécanismes cellulaires par lesquels HCaRG pourrait favoriser la réparation rénale après une lésion liée à l'hypertension.

Méthodes: Afin de reproduire une dédifférenciation cellulaire *in vitro*, des cellules de tubules proximaux (HK-2) ont été exposées au CoCl₂ (200 μ M/400 μ M) ou au TGF β (10ng/ml) pendant 24 heures. L'inhibition de l'expression de HCaRG par des SiRNA ou la surexpression par transfection ont été réalisées afin d'étudier l'impact d'HCaRG sur le processus de TEM sur les différents marqueurs tels que la E-cadhérine (épithélial), α -SMA (mésenchymateux).

Résultats: Les cellules HK-2 incubées avec TGF β ou CoCl₂ ont montré une réduction significative de l'expression d'HCaRG parallèlement aux marqueurs épithéliaux. L'inhibition d'HCaRG par SiARN entraîne une diminution de l'expression des marqueurs E-cadhérine et ZO-1 impliqués dans la formation de jonctions cellulaires. Inversement, la surexpression de HCaRG conduit à une augmentation de ces 2 marqueurs.

Conclusion: Nos résultats suggèrent que HCaRG participe au maintien du phénotype différencié des cellules épithéliales du rein et que la dédifférenciation induite par une ischémie est accompagnée par une diminution de l'expression de HCaRG.