

résumés des communications / Sciences fondamentales

IDENTIFICATION DE GÈNES ANTI-INFLAMMATOIRES DU CHROMOSOME 2 DE RATS BROWN NORWAY INTROGRESSÉS AUX RATS DAHL SENSIBLES AU SEL

Berillo O¹, Ouerd S¹, Huo KG¹, Rehman A¹, Richer C³, Sinnott D³, Kwitek AE⁴, 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 Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁴ Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa, IA, USA

Introduction : L'introgession du chromosome (Chr) 2 du rat normotendu Brown Norway (BN) dans le rat hypertendu Dahl sensible au sel (SS) (consomique SB2) diminue la tension artérielle (TA) et l'inflammation vasculaire. Le rôle du Chr2 dans la régulation de l'inflammation vasculaire reste inconnu. Nous postulons que les rats consomiques S2^{BN} possèdent des gènes encodés dans le Chr2 qui réduisent l'inflammation vasculaire. Ces gènes anti-inflammatoires seront identifiés par profilage de l'expression des microARN (miR) et de l'ARN total dans l'aorte de rats SS et congéniques ayant différents segments du Chr2 des rats BN sur un fond génétique SS.

Méthodes : Des rats mâles SS rats et des rats congéniques contenant la portion distale (S2^{BNa}), le segment intermédiaire (S2^{BNb}) ou le segment distal (S2^{BNc}) du Chr2 des rats BN, âgés de 12-13 semaines et nourris avec une diète normale en sel depuis leur sevrage, ont été étudiés. La TA a été déterminé par télémétrie. L'ARN total a été extrait de l'aorte et utilisé pour le séquençage haut débit des miR et de l'ARN total sur la plateforme Illumina HiSeq2500. Les séquences ont été alignées au génome du *Rattus norvegicus* version 86 avec STAR, les miR ont été annotées et comptées avec mirdeep2 et les ARNm et autres ARN non codants avec Htseq-coun, et leur expression différentielle (ED) déterminée avec R avec un taux de faux positif de 0.05.

Résultats : La TA systolique était plus basse chez les rats S2^{BNa} et S2^{BNb} et similaire chez les rats S2^{BNc} comparativement aux rats SS (125±3, 127±6, 138±4 vs 146±2 mmHg, P<0.05). Des miR et des gènes (ARNm et ARN non codant) ED ont été identifiés chez les rats S2^{BNa} (miR: 3↑ et 2↓, gènes: 1↑ et 3↓), S2^{BNb} (miRNAs: 2↑ et 3↓, gènes: 67↑ et 112↓) et S2^{BNc} (miRNAs: 29↑ et 25↓, gènes: 12↑ et 35↓) comparativement aux rats SS. Des gènes ED encodés dans différents segments du Chr2 des rats BN introgressés aux rats SS ont été identifiés chez les rats S2^{BNa} (2↓), S2^{BNb} (13↑ et 19↓) et S2^{BNc} (1↓) comparativement aux rats SS.

Conclusion : Des gènes ED encodés dans différents segments du Chr2 des rats BN introgressés aux rats SS ont été identifiés dans l'aorte des rats congéniques S2^{BNa}, S2^{BNb} et S2^{BNc}. Il reste à déterminer si ces gènes jouent un rôle dans l'inflammation ou les dommages vasculaires.

IDENTIFICATION DE GÈNES DU CHROMOSOME 2 IMPLIQUÉS DANS L'INFLAMMATION VASCULAIRE CHEZ LES RATS DAHL SENSIBLES AU SEL SOUS DIÈTE RICHE EN SEL

Berillo O¹, Ouerd S¹, Huo KG¹, Richer C³, Sinnott D³, Kwitek AE⁴, 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 Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁴ Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa, IA, USA

Introduction : Des rats congéniques ont été créés par l'introgession de la portion distale (S2^{BNa}) ou du segment intermédiaire (S2^{BNb}) du chromosome (Chr) 2 des rats normotendus Brown Norway (BN) chez les rats hypertendus Dahl sensibles au sel (SS). Les rats S2^{BNa} et S2^{BNb} soumis à une diète normale en sel ont présenté une diminution de la tension artérielle (TA) alors que l'inflammation vasculaire était réduite seulement chez les rats S2^{BNa} comparativement aux rats SS. Nous postulons que le segment de Chr2 des rats BN introgressé dans les rats S2^{BNa} contient des gènes anti-inflammatoires qui peuvent prévenir les dommages vasculaires sous une diète riche en sel (DRS). Ces gènes seront identifiés par profilage de l'expression de microARN (miR) et ARN total dans l'aorte des rats SS et congéniques sous DRS.

Méthodes : Des rats mâles SS, S2^{BNa} et S2^{BNb} 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 manifesté par une crise convulsive. La tension artérielle (TA) a été déterminée par télémétrie après 6 semaines de DRS. L'ARN total a été extrait de l'aorte et utilisé pour le séquençage haut débit des miR et de l'ARN total sur la plateforme Illumina HiSeq2500. Les séquences ont été alignées au génome du *Rattus norvegicus* version 86 avec STAR, les miR ont été annotées et comptées avec mirdeep2 et les ARNm et autres ARN non codants avec Htseq-coun, et leur expression différentielle (ED) déterminée avec R avec un taux de faux positif de 0.05.

Résultats : La TA systolique tendait à être plus élevée chez S2^{BNb}, tandis que celle des S2^{BNa} n'était pas différente comparativement aux rats SS (185±8, 167±7 vs 168±5 mmHg). Des miR et des gènes (ARNm et ARN non codant) ED ont été identifiés chez les rats S2^{BNa} (miR: 11↑ et 10↓, gènes: 92↑ et 91↓) et S2^{BNb} (miRNAs: 3↑ et 2↓, gènes: 10↑ et 13↓) comparativement aux rats SS. Des gènes ED encodés dans les segments du Chr2 des rats BN introgressés aux rats SS ont été identifiés chez les rats S2^{BNa} (gènes: 7↑ et 2↓) et S2^{BNb} (gènes: 7↑ et 5↓) comparativement aux rats SS.

Conclusion : Des gènes ED encodés dans différents segments du Chr2 des rats BN introgressés aux rats SS ont été identifiés dans l'aorte des rats congéniques S2^{BNa} et S2^{BNb} nourris avec une DRS. Il reste à déterminer si ces gènes jouent un rôle dans l'inflammation ou les dommages vasculaires.

LES MICROARN CIRCULANTS DU PLASMA COMME BIOMARQUEURS POTENTIELS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Berillo O¹, Huo KG¹, Fraulob-Aquino JC¹, Richer C³, Rehman A¹, Briet M^{1,5}, Boutouyrie P^{6,7}, Lipman ML^{1,2}, Sinnett D^{3,4}, 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 du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁴Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

⁵Centre hospitalier universitaire d'Angers, INSERM U1083, CNRS UMR 6214, Université d'Angers, Angers, France

⁶Université Paris-Descartes, INSERM U970, Paris, France

⁷Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

Introduction : L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un fardeau de santé à travers le monde avec une prévalence mondiale de 13.4 % pour le stade 5 et de 10.6 % pour les stades 3-5. Il y a une association épidémiologique entre l'hypertension (HTN) et l'IRC. Une prévalence d'une tension artérielle élevée de plus de 85% a été rapportée pour le stade 3 et de plus de 90 % pour les stades 4-5 chez les patients avec IRC. Les petits ARN non codants appelés microARN (miR) circulant dans le plasma ont été associés avec différentes pathologies comme le cancer et les maladies cardiovasculaires, et en conséquence pourraient servir de biomarqueurs dans des applications cliniques. Nous avons l'intention d'identifier les miR qui sont exprimés de façon différentielle (ED), qui pourraient être reliés à l'IRC et être identifiés dans la circulation.

Méthodes : Nous avons étudié des sujets normotendus, et des individus avec HTN (TA systolique >135 mmHg ou TA diastolique de 85-115 mmHg avec BPtru) ou IRC (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <60mL/min/m²) (n=15-16). Le plasma sans plaquette a été isolé par deux étapes de centrifugation (1000xg suivi de 10,000xg) des échantillons de sang. Les miR du plasma ont été isolés avec le kit *QIAamp Circulating Nucleic Acid*. La quantité et la qualité de l'ARN ont été déterminées avec le bioanalyseur 2100 d'Agilent. Des bibliothèques de cDNA ont été préparées avec le kit *TruSeq Small RNA Library Prep* et séquencées sur la plateforme Illumina HiSeq2500. Les séquences ont été alignées au génome hg38 avec STAR, annotées et comptées avec miRDeep2, et l'expression différentielle déterminée avec EdgeR avec un taux de faux positif ≤0.1.

Résultats : Nous avons trouvé des changements d'expression des miR associés uniquement avec l'HTN (6↑ et 3↓), associés uniquement avec l'IRC (2↑ et 12↓) et associés avec les deux pathologies (3↓) ($P<0.01$ & $q<0.1$). L'expression de deux miR qui était régulée à la baisse chez les sujets avec HTN, miR-26a-5p ($r=-0.33$, $P<0.05$) et miR-151a-5p ($r=-0.33$, $P<0.05$), était corrélée avec la TA systolique. L'expression du miR let-7g-5p qui était régulée à la hausse chez les sujets avec IRC était corrélée avec le DFGe ($r=0.31$, $P<0.05$).

Conclusion : Des miR ED ont été identifiés dans le plasma sans plaquette de sujets avec HTN et IRC. Quelques miR ED ont le potentiel pour servir comme biomarqueurs dans l'IRC.

DIMINUTION DE L'EXPRESSION OSSEUSE DE HIF-1 DANS UN MODÈLE DE RATS URÉMIQUES AVEC CALCIFICATION VASCULAIRE

Bisson S-K, Ung R-V, Picard S, Richard DE, Agharazii M, Larivière R, Mac-Way F

Centre de recherche du CHU de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec, Québec

Introduction : Différentes études ont montré un rôle de la protéine HIF-1 dans le développement de la calcification vasculaire. Cette protéine est également sollicitée dans le processus de formation osseuse. Étant donné le lien étroit entre le métabolisme osseux et la calcification vasculaire en insuffisance rénale chronique (IRC), nous voulions déterminer l'implication osseuse de HIF-1 dans un modèle de rats IRC avec maladie osseuse et vasculaire.

Méthodes : L'IRC a été induite par néphrectomie 5/6 et la calcification vasculaire par une supplémentation en calcium, phosphore et 1,25-dihydroxyvitamin D3 (Ca/P/VitD). Trois groupes ont été étudiés : control (non IRC), IRC, IRC+Ca/P/VitD. Après 2 mois de traitement, les aortes et les tibias ont été prélevés pour quantification de la calcification vasculaire, analyses en micro-Ct et histomorphométrie osseuse. L'expression de HIF-1 α , sous-unité principale de HIF-1, a été évaluée par immunohistochimie.

Résultats : Seuls les animaux IRC+Ca/P/VitD ont développé une calcification vasculaire. Comparativement au groupe control, les animaux en IRC et IRC+Ca/P/VitD ont montré une diminution du volume et du contenu minéral osseux cortical. Une augmentation de l'épaisseur et de la séparation trabéculaire a été observée uniquement dans le groupe IRC+Ca/P/VitD. De plus, dans ce même groupe, une augmentation du volume et de la surface ostéoïde a été notée ce qui est compatible avec un trouble de la minéralisation osseuse. Finalement, l'expression de HIF-1 α est diminuée dans les groupes IRC et IRC+Ca/P/VitD.

Conclusion : Notre étude est la première à décrire l'expression osseuse de HIF-1 dans un modèle animal en IRC. En plus de son implication dans la progression de la calcification vasculaire, nos données suggèrent que cette protéine serait possiblement impliquée dans le développement des anomalies osseuses en IRC.

LES LYMPHOCYTES T $\gamma\delta$ CONTRÔLENT L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T CD4⁺ ET CD8⁺ DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLECaillon A¹, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}¹Institut Lady Davis de recherches médicales, Montréal, Québec²Département de médecine, Hôpital général juif SMBD, Université McGill, Montréal, Québec

Introduction : Les cellules immunitaires innées (monocytes / macrophages) et les cellules immunitaires adaptatives (lymphocytes T) jouent un rôle majeur dans le développement des lésions vasculaires liées à l'hypertension. Récemment, nous avons démontré qu'une petite sous-population de lymphocytes T considérée «comme innée», exprimant le récepteur des cellules T (RCT) $\gamma\delta$ plutôt que le RCT $\alpha\beta$ dont font partie les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, joue un rôle clé dans l'initiation de l'hypertension et des lésions vasculaires. Nous avons démontré une augmentation du nombre et de l'activation (CD69⁺) des lymphocytes T $\gamma\delta$ lors du développement de l'hypertension dans un modèle murin d'hypertension induite par l'infusion d'angiotensine (Ang) II. L'absence de lymphocytes T $\gamma\delta$ a empêché le développement de l'hypertension, la dysfonction endothéliale des artères de résistance ainsi que l'activation des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ induite par l'Ang II chez les souris. Nous avons émis l'hypothèse que les cellules T $\gamma\delta$ jouent un rôle crucial dans l'activation des autres cellules T dans l'hypertension.

Méthodes : Des souris mâles C57BL/6J âgés de 14-15 semaines de type sauvage (WT), ont été infusées ou non avec de l'angiotensine II (Ang II, 490 ng/kg/min, SC) pendant 3, 7 ou 14 jours (n = 5-7) et le profil des cellules T de la rate a été déterminé par cytométrie en flux.

Résultats : Nous avons observé une corrélation entre la fréquence (%) ou le nombre (#) des cellules $\gamma\delta$ T CD69⁺ activées et des lymphocytes T CD4⁺CD69⁺ (%: $r=0,36$, $P<0,05$ et #: $r=0,58$, $P<0,001$) et les cellules T CD8⁺CD69⁺ (%: $r=0,41$, $P<0,05$ et #: $r=0,50$, $P<0,01$). Nous avons également démontré une corrélation positive entre le # de lymphocytes $\gamma\delta$ T CD69⁺ exprimant CD27, un marqueur des cellules exprimant l'interféron γ et aussi un membre des molécules de l'interaction T-T, avec les lymphocytes T CD4⁺CD69⁺ ($r=0,88$, $P<0,001$) et les cellules T CD8⁺CD69⁺ ($r=0,81$, $P<0,01$) après 7 jours de perfusion avec l'Ang II

Conclusion : Cette étude démontre une association entre les lymphocytes T $\gamma\delta$ CD27⁺CD69⁺ et les lymphocytes T CD69⁺ activés. Ces résultats suggèrent que les lymphocytes T $\gamma\delta$ favorisent l'activation d'autres cellules T dans l'hypertension induite par Ang II. Le ciblage thérapeutique des cellules T pourrait contribuer à réduire l'inflammation dans l'hypertension.

UN TRAITEMENT D'ANTAGONISTE DE TLR4 PRÉVIENT L'HYPERTROPHIE ET LA DYSFONCTION DU VENTRICULE GAUCHE ASSOCIÉES À L'HYPEROXIE NÉONATALE CHEZ LE RAT

Cloutier A, Mian MOR, He Y, Fernandes RO, Bertagnolli M, Luu TM, Nuyt AM

Axe pathologies fœto-maternelles et néonatales, Centre de recherche CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : La prématurité est liée à des conditions pro-inflammatoires en début de vie. Notre laboratoire a montré que l'exposition néonatale à l'O₂ élevé chez le rat, modèle établi de conditions liées à la prématurité, mène à une inflammation et un remodelage précoce du système cardiovasculaire (CV). La voie TLR4 lie l'inflammation à la pathogenèse des maladies CV. L'influence à long terme de l'activation immunitaire innée programmée, via la voie TLR4, sur les maladies CV n'est pas connue. Nous avons étudié si l'antagonisme TLR4 néonatal empêcherait le développement d'une dysfonction CV dans notre modèle de prématurité.

Méthodes : Des rats Sprague-Dawley mâles ont été gardés dans 80% d'O₂ ou air ambiant (contrôles) du jour (P) 3 à 10 de la vie. À P10, l'expression de la protéine TLR4 cardiaque a été évaluée. D'autres rats ont été traités avec l'antagoniste de TLR4 LPSRS (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ou véhicule à P3, P6 et P9 (concomitant à l'exposition à l'O₂, n = 6-9/groupe, max 3 animaux/groupe/portée). À 4, 7 et 12 semaines, les poids ont été mesurés et l'échocardiographie du ventricule gauche (LV) réalisée (VEVO 3100, VisualSonics). À 12 semaines, la pression artérielle (PA) moyenne centrale a été mesurée (BIOPAC, n=4-6). Comparaisons effectuées par test T ou ANOVA à sens unique avec $P<0,05$.

Résultats : À P10, le niveau cardiaque de TLR4 est augmenté de 2 fois chez les rats exposés à l'O₂ vs contrôles. À 4 semaines, le poids des animaux O₂-véhicule et O₂-LPSRS (101 \pm 2 et 106 \pm 2 g) était inférieur par rapport aux contrôles-véhicule (117 \pm 2 g). Les animaux O₂-véhicule, mais non les O₂-LPSRS, ont vs les contrôles-véhicule un indice de masse LV accru (3,8 \pm 0,1 et 3,4 \pm 0,1 vs 3,3 \pm 0,1 mg/g), une fraction d'éjection diminuée (74 \pm 2 et 79 \pm 2 vs 82 \pm 1%), un raccourcissement fractionnaire (43 \pm 2 et 48 \pm 2 vs 52 \pm 2%), un indice de débit cardiaque réduit (0,43 \pm 0,02 et 0,48 \pm 0,02 vs 0,56 \pm 0,03 ml/min/g) et une diminution du rapport E/A mitral (1,3 \pm 0,1 et 1,7 \pm 0,1 vs 1,7 \pm 0,1 m/g). Les résultats sont similaires à 7 et 12 semaines. À 12 semaines, la PA moyenne était plus élevée chez les animaux O₂-véhicule, mais pas O₂-LPSRS, vs les contrôles (95 \pm 4 et 89 \pm 4 vs 81 \pm 4 mmHg).

Conclusion : L'antagonisme du TLR4 administré en période néonatale prévient la hausse de PA et l'hypertrophie et dysfonctionnement du LV associés à l'exposition néonatale à l'hyperoxie.

L'HYPEROXIE NÉONATALE ALTÈRE LA BIOGÈNE ET LA DYNAMIQUE MITOCHONDRIALE DANS UN MODÈLE ANIMAL DE CONDITIONS LIÉES À LA PRÉMATURITÉ

Dartora DR, He Y, Cagnone G, Asselineau P, Fernandes RO, Mian MOR, Girard-Bock C, Cloutier A, Luu TM, Nuyt AM
Axe de recherche pathologies fœto-maternelles et néonatales, Centre de recherche CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : Le cœur dépend de la mitochondrie afin de répondre à la demande en ATP du myocarde, via la phosphorylation oxydative. La naissance prématurée résulte en un développement extra-utérin du système cardiovasculaire alors immature. L'exposition néonatale du rat à un taux d'oxygène élevé, modèle reconnu de conditions délétères associées à la prématurité, entraîne une hausse ultérieure de pression artérielle et dysfonction cardiaque. L'implication de la dysfonction mitochondriale dans les changements observés au ventricule gauche (VG) après l'hyperoxie n'est pas connue. Nous voulons déterminer si l'exposition à l'hyperoxie néonatale mène à une altération mitochondriale dans le VG.

Méthodes : Des rats mâles Sprague-Dawley ont été gardés dans 80% d'O₂ (groupe O₂) ou à l'air ambiant (groupe contrôle) du jour 3 à 10 de vie. Les sacrifices et récoltes des cœurs ont été effectués à 10 et 28 jours (P10 et P28). Le nombre de copies d'ADN mitochondrial (mtDNA) et l'expression des gènes des facteurs de biogénèse (Pgc1 α , Nrf1) et dynamique (fission: Drp1; fusion: Mfn1) mitochondriale ont été évalués. La production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène (mtROS) a été évaluée dans des cardiomyocytes isolés.

Résultats : À P10, le groupe O₂ présente une hausse significative vs le groupe contrôle (moyenne \pm SEM; t-test n=5-6/group P<0.05) de la production de mtROS (98.83 \pm 15.51 vs 40.6 \pm 6.19), mtDNA (27.57 \pm 2.17 vs 21.57 \pm 0.93), des gènes de biogénèse (Pgc1 α : 2.13 \pm 0.48 vs 0.87 \pm 0.23 et Nrf1: 9.97 \pm 3.84 vs 1.32 \pm 0.41), et de dynamique (Mfn1: 1.85 \pm 0.23 vs 1.04 \pm 0.12 et Drp1: 2.24 \pm 0.47 vs 1.03 \pm 1.12). À P28, Pgc1 α et Mfn1 sont diminués dans le groupe O₂, suggérant un effet biphasique de l'O₂ suite à l'exposition. Une tendance vers une hausse de Drp1 a été observée à P28.

Conclusion : Les mitochondries pourraient être particulièrement affectées par les conditions délétères en début de vie. Celles-ci affectent la biogénèse et la dynamique mitochondriale à P10, possiblement, et ces changements sont associés à une augmentation de production de ROS par la mitochondrie. D'autres analyses permettront d'élucider les voies qui sous-tendent ces effets à court et long terme et leur relation avec les changements de fonction cardiovasculaire.

INFLUENCE DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LA TAILLE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET DE LA MORT CELLULAIRE DANS LE SYSTÈME LIMBIQUE

Gagné M-A^{1,2}, Gilbert K^{1,2}, Rousseau G^{1,2}

¹Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec

²Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : De plus en plus d'évidences suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle important dans l'état de santé. La composition de ce microbiote peut être influencée par différentes conditions, dont la diète. Récemment, nous avons démontré qu'une diète enrichie en acides gras oméga-3 avait des effets protecteurs sur la taille de l'infarctus du myocarde et sur la mort cellulaire dans le système limbique post-infarctus.

Le but de ce projet est donc de déterminer si différentes compositions du microbiote intestinal peuvent moduler la taille de l'infarctus du myocarde et la mort cellulaire du système limbique.

Méthodes : Pour ce faire, des transplantations de microbiote intestinal provenant de rats nourris avec une diète enrichie d'acides gras oméga-3 ou oméga-6 ont été effectuées sur des rats dont le microbiote a été supprimé antérieurement par antibiothérapie. Par la suite, une occlusion de 40 minutes de l'artère coronaire descendante gauche a été pratiquée chez les rats releveurs, suivie d'une période de reperfusion de 24 heures. La taille de l'infarctus ainsi que l'activité des caspases-3 dans différentes régions du cerveau ont été analysées.

Résultats : Les rats receveurs de la diète oméga-6 présentaient une taille d'infarctus (% de la zone à risque) significativement inférieure à celle des rats receveurs oméga-3 ($30.0 \pm 2.9\%$ vs $43.7 \pm 3.4\%$; $p < 0.05$). L'activité des caspases-3 dans l'amygdale, le corps godronné et le CA3 de l'hippocampe était plus faible avec le microbiote provenant de la diète oméga-3, alors que l'activité des caspase-3 est réduite dans la région CA1 avec la diète oméga-6.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que le microbiote a un effet sur la taille de l'infarctus et sur la mort cellulaire dans le système limbique. Bien que le mécanisme reste inconnu, nous soupçonnons que l'inflammation pourrait jouer un rôle dans cet effet.

ÉTUDE TRANSCRIPTOMIQUE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES PROGÉNITRICES ECFC DU JEUNE ADULTE NÉ TRÈS PRÉMATURÉMENT: RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Girard-Bock C, Bertagnolli M, Grenier J-C, Dartora DR, He Y, Yotova V, Cloutier A, Luu TM, Barreiro L, Nuyt AM

Axe de recherche pathologies fœto-maternelles et néonatales, Centre de recherche CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : Chaque année au Canada, environ 8% des naissances sont prématurées (<37 sem.) et 1,5% sont très prématurées (<29 sem.). La naissance prématurée mène au développement extra-utérin d'un système cardiovasculaire immature. Plusieurs études montrent une association directe entre la prématurité et des changements délétères dans la structure et fonction cardiovasculaire qui persistent à l'âge adulte et sont liées aux maladies cardiovasculaires telle l'hypertension artérielle. Ces études cliniques et animales ont démontré que la prématurité et les conditions pro-inflammatoires et pro-oxydantes qui y sont rattachées contribuent à une dysfonction vasculaire. L'angiogenèse et la réparation vasculaire sont médiées par les cellules endothéliales progénitrices circulantes (EPC), trop peu nombreuses pour être étudiées directement. On étudie plutôt chez l'adulte les cellules endothéliales formant des colonies (ECFC, *Endothelial Colony Forming Cells*) dont la fonction est représentative de celle des EPC. Des travaux du laboratoire ont montré que les ECFC de jeunes adultes nés très prématurément (PT) présentent des dysfonctions vs celles de contrôles nés à terme (T). Nous posons l'hypothèse que cette dysfonction serait due à des altérations épigénétiques qui se traduiraient en une expression modifiée de certains transcrits.

Méthodes : Nous avons comparé le transcriptome des cellules ECFC issues de sujets adultes nés PT (n=6) vs T (n=8) par *RNAseq* afin d'identifier des gènes différenciellement exprimés. Les termes *Gene Ontology* (GO) enrichis dans cette liste de gènes ont été identifiés grâce à l'outil web *GORilla*.

Résultats : Une liste de 101 gènes différenciellement exprimés a été identifiée (valeur-p ajustée <0.1). Les termes GO sur-représentés dans cette liste comprennent, entre autres, la vasculogenèse, la réponse à la vitamine D, la régulation de l'angiogenèse et celle de la migration des cellules endothéliales. Les gènes associés à ces termes GO sont en majorité sous-exprimés dans les cellules ECFC des PT vs T (p.ex. *TGFB1*, $\log_2FC = -0,36$, $p = 0,095$; *FGF2*, $\log_2FC = -0,51$, $p = 0,093$; *ADM*, $\log_2FC = -0,58$, $p = 0,012$).

Conclusion : Ces résultats permettent d'identifier des pistes prometteuses afin de comprendre la dysfonction des cellules ECFC chez les jeunes adultes nés très prématurément.

EFFET DE L'ANGIOTENSINE SUR L'INFLAMMATION CÉRÉBRALE

Iulita MF¹, Vallerand D², Beauvillier M², Hauptert N², Ulysse CA², Gagné A³, Vernoux N³, Duchemin S², Boily M², Tremblay ME^{3,4}, Girouard H²

¹Département neurosciences, Université de Montréal, Montréal, Québec

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

³Département de médecine moléculaire, Université Laval, Québec, Québec

⁴Axe neurosciences, CRCHU de Québec-Université Laval, Québec, Québec

Introduction : L'angiotensine II (Ang II) est une hormone impliquée dans le développement de l'hypertension. Elle est également impliquée dans l'inflammation systémique et cérébrale, affectant les régions du cerveau importantes pour le contrôle de la pression artérielle. La relation de cause-effet entre l'hypertension et l'inflammation est bidirectionnelle, mais le rôle de la pression artérielle dans l'induction de l'inflammation cérébrale par l'Ang II circulante reste à préciser. Les effets au niveau de régions cérébrales spécifiques, en particulier celles importantes pour la mémoire, restent également à démontrer.

Méthodes : Nous avons utilisé une combinaison de techniques de biologie moléculaire (*qRT-PCR*, *Western blot* et *ELISA*), immunohistochimie et microscopie électronique pour examiner l'interdépendance entre les effets hypertensifs et pro-inflammatoires de l'Ang II. Nous avons examiné l'effet de la pression artérielle soit en administrant une dose subpressive d'Ang II (200 ng/kg/min), ou une dose hypertensive (1000 ng/kg/min) avec et sans hydalazine (150 mg/L dans l'eau de boisson) pendant 7 jours.

Résultats : Les résultats révèlent qu'une perfusion chronique d'Ang II à une dose hypertensive conduit à une augmentation de l'expression cérébrale d'Iba-1 (marqueur de la microglie) ainsi qu'à des changements morphologiques de la microglie dans l'hippocampe. Une augmentation significative de l'ARNm du GFAP dans l'hippocampe a également été observée chez des souris recevant des doses hypertensives d'Ang II. Aucun changement de gliose cérébral n'a été observé avec une perfusion d'Ang II 200. De plus, l'Ang II 1000 a stimulé la production de TNF- α dans l'hippocampe et le traitement avec l'hydalazine a normalisé cette augmentation

Conclusion : Nos résultats indiquent que les effets pro-inflammatoires de l'Ang II au niveau cérébral dépendent de la pression artérielle. Le contrôle de la pression artérielle pourrait donc réduire l'inflammation cérébrale et prévenir les maladies neurodégénératives associées à l'hypertension.

LA VITAMINE K RÉDUIT LA CALCIFICATION ET PRÉVIENT LES TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS À LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE DANS UN MODÈLE MURIN

Muhire G^{1,2}, Oulias B², Ferland G^{2,3}, Girouard H¹

¹Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

²Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec

³Département de Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : Les études épidémiologiques ont démontré une corrélation entre la rigidité artérielle et les troubles cognitifs. En lien avec son rôle émergeant dans le cerveau, la vitamine K (VK) pourrait prévenir la calcification vasculaire via différentes protéines VK-dépendantes et par conséquent le déclin cognitif.

Notre objectif était d'examiner si la vitamine K (vitamères K1 et MK-4) pouvait limiter la calcification et contrer les effets de la rigidité artérielle sur la cognition dans un modèle murin de rigidité artérielle basée sur la calcification de la carotide.

Méthodes : Des souris mâles C57BL/6 ont été mises à l'une des diètes suivantes : K1 pauvre, normale ou enrichie (0,1, 1, 10 mg/kg diète) ; MK-4 pauvre, adéquate ou enrichie (10, 50, 100 mg/kg diète), ou diète chow très pauvre en VK. Chaque groupe de diète comprenait un groupe témoin (NaCl) et un groupe avec la carotide calcifiée (CaCl₂). La cognition a été évaluée avec le test de la piscine de Morris. La concentration de VK dans le cerveau a été mesurée par HPLC. Le calcium a été dosé avec la technique d'O-cresolphtaléine complexone.

Résultats : Dans le groupe chow, les souris CaCl₂ affichaient de faibles performances d'apprentissage par rapport aux souris NaCl. En revanche, toutes les doses K1 et MK-4 étudiées ont prévenu cet effet du modèle sur la cognition et les performances d'apprentissage s'amélioraient avec l'augmentation de VK dans la diète. La VK a également réduit la concentration du calcium dans la carotide par rapport à la diète chow. En outre, la MK-4 s'est avérée la principale forme de VK dans le cerveau chez la souris (>98%).

Conclusion : Ces résultats suggèrent que la VK peut prévenir les effets néfastes de la rigidité artérielle sur la cognition, en partie par une réduction de la calcification vasculaire.