

résumés des communications / Sciences fondamentales

DÉPISTAGE DES GÈNES DU CHROMOSOME 2 IMPLIQUÉS DANS L'INFLAMMATION VASCULAIRE CHEZ LES RATS DAHL SENSIBLES AU SEL SOUS DIÈTE NORMALE ET RICHE EN SEL

Berillo O¹, Ouerd S¹, Huo K¹, Rehman A¹, Richer C³, Sinnett D³, Kwitek AE⁴, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis Pour La Recherche Médicale et ²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill, ³Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ⁴Department of Internal Medicine, University of Iowa, IA, USA.

Introduction : Le système immunitaire joue un rôle important dans l'hypertension. L'introgression 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 sous une diète normale en sel (DNS). Nous postulons que le Chr2 des rats BN contient des gènes anti-inflammatoires qui peuvent prévenir l'élévation de la TA et les dommages vasculaires chez les rats sous DNS et riche en sel (DRS). Ces gènes seront identifiés par profilage des ARN messagers et ARN non codants (nc) dans l'aorte des rats SS et congéniques ayant la portion distale (SB2a) et intermédiaire (SB2b) du Chr2 des rats BN sous DNS et DRS.

Méthode : Des rats mâles SS, SB2a et SB2b de 4-6 semaines ont été nourris avec une DNS ou DRS (4% NaCl) pendant 8 semaines. La TA a été déterminée par télémétrie. L'ARN total a été extrait de l'aorte. Les petits ARN et ARN totaux ont été séquencés sur la plateforme Illumina HiSeq2500. Les séquences ont été alignées au génome *Rattus norvegicus* version 86. Les ARN exprimés différemment (ED) ont été identifiés avec un taux de faux positif de 0.05 et des changements de ≥ 1.5 fois. Les résultats de séquençage ont été validés par transcription inverse et PCR quantitative (RT-qPCR).

Résultats : La TA systolique était plus basse de 20 mm Hg chez les rats SB2a et SB2b sous DNS ($P < 0.05$) et tendait à être plus élevée chez les rats SB2b sous DRS comparativement aux rats SS. Des ARNm et ARNnc encodés dans les fragments de Chr2 BN introgressés et ED ont été identifiés chez les rats SB2a sous DNS (ARNm: 3), DRS (ARNm: 5) et les deux diètes (ARNm: 1) et les rats SB2b sous DNS (ARNm: 26, ARNnc: 2), DRS (ARNm: 10, ARNnc: 1) et les deux diètes (ARNm: 7, ARNnc: 1) comparativement aux rats SS. Six des 9 ARN ED sous les deux diètes présentaient une corrélation entre les données de séquençage et de RT-qPCR: *Ddah1* ($r^2=0.67$, $P < 10^{-5}$) chez les rats SB2a et *Kcnab1* ($r^2=0.73$, $P < 10^{-5}$), *Agtr1b* ($r^2=0.72$, $P < 10^{-5}$), *Bbs12* ($r^2=0.52$, $P < 10^{-5}$), *Ptgfrn* ($r^2=0.29$, $P < 0.01$) et *AABR07012047.1* ($r^2=0.48$, $P < 0.01$) chez les rats SB2b.

Conclusion : Des gènes ED encodés dans les fragments de Chr2 BN introgressés aux rats SS ont été identifiés dans l'aorte des rats SB2a et SB2b sous DNS et DRS. Il reste à déterminer si ces gènes jouent un rôle dans l'inflammation vasculaire.

LA SUREXPRESSION ENDOTHÉLIALE DE L'ENDOTHÉLINE-1 HUMAINE AUGMENTE L'EXPRESSION DU GÈNE *KHDRBS3* DANS LES ARTÈRES MÉSENTÉRIQUES

Berillo O¹, Coelho SC¹, Huo K¹, Ouerd S¹, Richer C³, Sinnett D^{3,4}, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis Pour La Recherche Médicale et ²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill, ³Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

Introduction : Des souris transgéniques ieET-1 ayant une surexpression endothéliale de l'endothéline (ET)-1 humaine inducible avec le tamoxifène (TAM) présentaient une élévation de la pression artérielle (PA) après 3 semaines et 3 mois d'induction et des dommages vasculaires après 3 mois de surexpression de l'ET-1. Cependant, il demeure inconnu si la surexpression de l'ET-1 est accompagnée d'une altération de l'expression génique. Nous avons émis l'hypothèse que l'induction de la surexpression de l'ET-1 altère l'expression d'ARN messagers (ARNm) et d'ARN non codants (nc) incluant les microARN (miR) dans les artères méésentériques (AM).

Méthode : Des souris mâles de 10-12 semaines ieET-1 et contrôles ieCre exprimant une protéine Cre recombinase inducible par le TAM dans les cellules endothéliales (CE) ont été traitées avec TAM (1 mg/jour/5 jours, SC) et utilisées 3 semaines et 3 mois après l'induction. L'ARN total a été extrait des AM. Les petits ARN et l'ARN total ont été séquencés sur la plateforme Illumina HiSeq2500. Les séquences ont été alignées au génome *Mus musculus* version 75. Les miR, ARNm et autres ARNnc ont été annotés et comptés, et leur expression différentielle (ED) déterminée avec un taux de faux positifs de 0.05 et des changements de 1.5 fois. Les résultats de séquençage ont été validés et les types de cellules vasculaires exprimant les gènes de façon différentielle déterminés par transcription inverse et PCR quantitative (RT-qPCR).

Résultats : Aucun miR avec ED n'a été identifié par séquençage de petits ARN. Le séquençage d'ARN totaux a identifié des gènes avec ED chez les souris ieET-1 comparativement aux ieCre 3 semaines (ARNm: 1↑ et 8↓; ARNnc: 3↑) et 3 mois (ARNm: 1↑) après l'induction. L'augmentation d'expression de l'ARNm *Khdrbs3* (*KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 3*) observée après les 2 périodes d'induction a été validée par RT-qPCR ($r^2=0.63$, $P < 0.001$). *Khdrbs3* était exprimé dans tous les types de cellules vasculaires, mais 2 fois plus dans les fibroblastes que les cellules musculaires lisses et CE (2.37 ± 0.28 vs 1.11 ± 0.17 et 1.12 ± 0.12 , $P < 0.01$).

Conclusion : La surexpression endothéliale de l'ET-1 humaine induit une élévation de l'expression de *Khdrbs3* dans les AM qui débute avant l'apparition des dommages vasculaire. *Khdrbs3* pourrait jouer un rôle dans le développement des dommages vasculaires induits par la surexpression endothéliale de l'ET-1 humaine.

L'INDUCTION DE LA SUREXPRESSON ENDOTHÉLIALE DE L'ENDOTHÉLINE-1 HUMAINE PENDANT TROIS MOIS AUGMENTE L'ALDOSTERONE PLASMATIQUE

Berillo O¹, Coelho SC¹, Mahjoub N¹, Ferreira N¹, Offermanns S³, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis Pour La Recherche Médicale et ²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill, Montréal, QC, Canada; ³Institut Max-Planck-pour la recherche sur le cœur et le poumon 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. Des souris ieET-1 ayant une surexpression endothéliale de l'ET-1 humaine inducible par le tamoxifène (TAM) présentaient une élévation persistante de la PA dépendante des récepteurs ETA après 3 mois d'induction. L'ET-1 peut stimuler la libération de l'aldostérone par le cortex surrénal. Toutefois le rôle de l'aldostérone dans l'augmentation de la PA induite par la surexpression endothéliale de l'ET-1 reste inconnu.

Méthode : Des souris mâles de 9-12 semaines ieET-1 et contrôles ieCre exprimant une Cre recombinase inducible par le TAM dans les CE ont été traitées avec TAM (1 mg/jour/5 jours, SC), et 2.5 mois suivant l'induction traitée ou non avec un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (RM), l'éplérénone (100 mg/kg/jour), durant 2 semaines. L'aldostérone plasmatique a été mesurée par ELISA et la PA par télémétrie. L'excrétion de sodium et d'eau a été déterminée par collection d'urine pendant 4 heures suite à une surcharge en saline toutes les deux semaines. L'expression de gènes a été déterminée dans le rein et la glande surrénale par transcription inverse et PCR quantitative (RT-qPCR) et/ou immunobuvardage de type western.

Résultats : L'aldostérone plasmatique était 1.7 fois plus élevée chez les souris ieET-1 comparées aux souris ieCre ($P<0.05$). L'excrétion du sodium et de l'eau était inchangée par la surexpression d'ET-1. L'expression de l'ARN messager (ARNm) du RM, de la sous-unité alpha du canal sodium épithélial 1, du membre 3 de la famille du domaine TSC22, de la kinase 1 induite par les glucocorticoïdes et le sérum et des récepteurs ETA et B dans les reins ou les glandes surrénales n'était pas affectée par la surexpression de l'ET-1. L'expression de l'ARNm de l'aldostérone synthase (*Cyp11b2*), mais pas celle de l'hydroxy-delta-5-stéroïde déshydrogénase 3 bêta (*Hsd3b1*), du stéroïde-isomérase 1 et de la protéine régulatrice aiguë stéroïdogénique, était diminuée de 48% dans les glandes surrénales des souris ieET-1 ($P<0.01$). Le niveau des protéines CYP11B2 et HSD3B1 étaient inchangés. L'éplérénone a diminué la PA systolique de 6 mm Hg des souris ieET-1 durant la journée.

Conclusion : L'aldostérone pourrait contribuer en partie à l'élévation de la PA induite par la surexpression endothéliale de l'ET-1 humaine.

LES LYMPHOCYTES T $\gamma\delta$ CONTRÔLENT L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T CD4⁺ ET CD8⁺ DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Antoine Caillon¹, Pierre Paradis¹ et Ernesto L. Schiffrin^{1,2}

¹Institut Lady Davis Pour La Recherche Médicale et ²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill, Montréal, QC, Canada.

Introduction : 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, 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 cellules T CD4⁺ et CD8⁺ dans l'hypertension.

Méthode : Des souris mâles C57BL/6J âgés de 11-13 semaines de type sauvage (WT) ont été infusées ou non avec de l'angiotensine II (Ang II, 490 ng/kg/min, SC) pendant 7 ou 14 jours (n = 5-7). Les cellules $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ T provenant des ganglions lymphatiques périphériques et de la rate de souris âgés de 8-9 semaines, ont été triés par billes magnétiques. Les cellules $\alpha\beta$ T (5×10^5) ont été cultivées seules ou avec des cellules $\gamma\delta$ T (10^5) en présence d'anticorps anti-CD3 et plus ou moins Ang II (100 nM) pendant 3 jours. Le profil des cellules T a été déterminé par cytométrie en flux.

Résultats : Après 7 jours de traitement à l'Ang II, une corrélation était observée entre le nombre (#) des cellules $\gamma\delta$ T CD69⁺ et des cellules T CD4⁺CD69⁺ ($r^2=0.74$, $P<0.01$) et les cellules T CD8⁺CD69⁺ ($r^2=0.64$, $P<0.01$). Une corrélation était également démontrée entre le # de cellules $\gamma\delta$ T CD69⁺CD27⁺ avec les cellules T CD4⁺CD69⁺ ($r^2=0.76$, $P<0.001$) et les cellules T CD8⁺CD69⁺ ($r^2=0.65$, $P<0.01$). *In vitro*, la fraction des cellules $\alpha\beta$ T CD69⁺ était augmentée par l'Ang II de 1.25 fois quand celles-ci étaient cultivées en présence de cellules $\gamma\delta$ T ($P<0.001$), mais pas quand elles étaient cultivées seules. Nous avons également observé une corrélation *in vitro* entre la fraction des cellules $\gamma\delta$ T CD69⁺ et $\alpha\beta$ T CD69⁺ après le traitement avec l'Ang II ($r^2=0.69$, $P<0.001$).

Conclusion : Ces résultats suggèrent que les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont requis pour l'activation des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ par Ang II. Le ciblage thérapeutique des cellules T pourrait contribuer à réduire l'inflammation dans l'hypertension.

DYSFONCTION DES MITOCHONDRIES CARDIAQUES DANS UN MODÈLE DE CONDITIONS ASSOCIÉES À LA PRÉMATURITÉ CHEZ LE RAT

Dartora DR¹, He Y¹, Mian MOR¹, Deprez A¹, Simaani A¹, Girard-Bock C¹, Cloutier A¹, Cagnone G^{1,2}, Gaub P^{1,2}, Joyal JS^{1,2}, Luu TM¹, Nuyt AM¹,

¹CRCHU Sainte-Justine, Dépt. de pédiatrie, et ² Dépt. de pharmacologie et de physiologie, U. de Montréal, Montréal, QC, Canada;

Introduction : Les individus nés prématurément (PT) sont un nouveau groupe à risque de maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension et la dysfonction cardiaque. Le cœur dépend de la production d'ATP mitochondrial (mito), surtout via phosphorylation oxydative, pour répondre à ses besoins énergétiques. La naissance PT entraîne le développement ex-utero du myocarde immature. Notre groupe a montré que les rats nouveau-nés exposés à une concentration élevée d'oxygène (O₂), mimant les conditions liées à la PT, développent une dysfonction cardiaque à long terme (OIC, *Oxygen-Induced Cardiomyopathy*). On ignore si les altérations mito contribuent aux modifications du ventricule gauche (VG) associées à la PT. Le but de ce projet est de déterminer si l'OIC entraîne une altération de la fonction énergétique et des mito dans le VG de rats âgés de 4 semaines.

Méthode : Les rats mâles sont gardés avec leur mère à 80% O₂ (OIC) ou à l'air ambiant du jour 3 à 10 de vie. Les résultats (moyenne±SEM; OIC vs Ctrl) sont comparés en utilisant le test t (n=4-6/groupe).

Résultats : À 4 semaines, l'analyse du flux extracellulaire de cardiomyocytes isolés du VG révèle une diminution de consommation d'O₂ (12,14±5,74 vs 67,39±13,61 pmoles/min/ug). Les cardiomyocytes des VG OIC ont une réduction de mito (ratio ADN mito/ADN génomique (26,7±6,30 vs 52,7±7,32)), d'ARNm des marqueurs de biogenèse Pgc1α (0,59±0,14 vs 1,18±0,25) et citrate synthase (0,20±0,16 vs 1,60±0,56) et de protéine du complexe IV (0,66±0,15 vs 1,26±0,09). L'expression (RT-PCR) des enzymes glycolytiques hexokinase (3,34±0,59 vs 0,88±0,39) et G-6-P déshydrogénase (2,85±0,48 vs 0,58±0,08) est augmentée, suggérant une évolution vers la moins efficace glycolyse pour la production d'ATP. Les VG OIC ont une production augmentée de mtROS (7581±51 vs 5191±99 UA de fluorescence) et une expression de la protéine antioxydante SOD2 réduite (0,84±0,09 vs 1,04±0,05).

Conclusion : Chez les jeunes rats, l'exposition néonatale à l'hyperoxie mène à une diminution de la biogenèse des mito du VG et de la capacité de phosphorylation oxydative. Plus d'études sont nécessaires pour déterminer le rôle de la déficience mito à long terme dans la programmation de la dysfonction cardiaque observée chez l'adulte suite aux conditions néonatales délétères.

LE RÉCEPTEUR MUSCARINIQUE DE TYPE 3 (RM3) COMME GÈNE CAUSAL DE L'HYPERTENSION : IMPACTS TISSULAIRES ET ENDOCRINIENS

deBlois¹ D, Huot-Marchand¹ J-E, Thorin² E, Ménard³ A, Deng³ A ¹Faculté de pharmacie, ²Institut de cardiologie de Montréal, ³Centre de recherche du CHUM, Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : Nous avons rapporté que la mutation T556M du RM3 contribue à l'hypertension chez le rat Dahl sensible au sel (DSS) et à une signalisation prolongée du RM3 dans des cellules transfectées. La présente étude examine les impacts fonctionnels de la mutation dans des modèles tissulaires *ex vivo* et sur les niveaux plasmatiques de médiateurs de la pression artérielle *in vivo*.

Méthode : Ces études comparent les rats DSS avec ceux de la lignée congénique C17S.L11 dont le génome est identique à celui des rats DSS sauf pour le RM3 (séquence sauvage). A) Des bandelettes de muscle lisse vésical fraîchement prélevé, un modèle reconnu de réponse contractile dépendante du RM3, ont été désensibilisées *ex vivo* par une stimulation chronique (90 min) avec une concentration maximale de l'agoniste RM3 carbachol (CBC, 1 mM). Après une période de recouvrement de 30 ou 90 minutes, les tissus ont été restimulés avec CBC pour évaluer la persistance de la désensibilisation tissulaire. La sélectivité des effets a été évaluée en substituant CBC par 5-HT (1 mM) ou KCl (120 mM). L'affinité apparente des deux RM3 a été évaluée à l'aide de courbes concentration – réponse en présence ou absence d'antagoniste RM3 (DAMP 3-30 nM). B) La sécrétion d'épinéphrine (EPI) et norépinephrine (NOR) a été évaluée dans des glandes surrénales stimulées avec CBC *ex vivo*. C) Les niveaux plasmatiques d'EPI, NOR, vasopressine, aldostérone et d'activité rénine ont été quantifiés *in vivo*.

Résultats : A) Comparativement aux tissus C17S.L11, les tissus DSS avaient une réponse contractile au CBC accrue (220%; P<0,01; N=10-15) après 90 min de recouvrement post-désensibilisation, une différence non observée avec 5-HT ou KCl, suggérant un recyclage tissulaire accéléré spécifique au RM3-T556M. L'affinité apparente du RM3 était similaire entre les tissus DSS vs C17S.L11. B) Les glandes surrénales DSS ont montré une sécrétion accrue d'EPI en réponse au CBC à 20 et 70 min post-stimulation (à 20 min : 141% vs C17S.L11; P=0,01; N=5). C) Les mesures plasmatiques ont montré une augmentation sélective des niveaux d'EPI (223%; P=0,002; N=8-9) chez les rats DSS.

Conclusion : La mutation RM3-T556M entraîne un recyclage tissulaire accéléré de RM3 fonctionnels et une stimulation accrue de la sécrétion adrénalinienne d'EPI chez le rat DSS. L'effet prohypertenseur du RM3 pourrait impliquer le système sympathique.

ENTRAÎNEMENT PAR INTERVALLES À HAUTE INTENSITÉ ET FONCTION VASCULAIRE CÉRÉBRALE D'ATHLÈTES MASCULINS D'ENDURANCE

Drapeau A, Labrecque L, Imhoff S, Rahimaly K, Paquette M, Le Blanc O, Malenfant S, Brassard P

Département de kinésiologie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada, et Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, Canada

Introduction : L'autorégulation cérébrale dynamique (ACd) est diminuée chez des athlètes masculins d'endurance ayant une fonction cardiorespiratoire élevée. L'entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT) améliore les fonctions métaboliques, cardiaques et vasculaires systémiques. Les répercussions associées à l'entraînement HIIT sur le débit sanguin cérébral (DSC) et l'ACd n'ont pas encore été déterminées.

Méthode : Dans le but de caractériser 1) l'hémodynamie au repos et 2) l'ACd avant et après 6 semaines d'entraînement HIIT à 85% (HIIT₈₅) et 115% (HIIT₁₁₅) de la puissance aérobie maximale, douze athlètes ont été randomisés; (HIIT₈₅ : n=6; taille=1,74±0,05; poids : 66±5 kg; âge : 24±1 an; VO₂max=3,8±0,5 L/min) et (HIIT₁₁₅ : n=6; taille=1,77±0,09 m, poids : 72±9 kg; âge : 28±6 ans, VO₂max=4,0±0,6 L/min). La fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle moyenne (PAM), la pression partielle en dioxyde de carbone (PETCO₂) et la vitesse du sang dans l'artère cérébrale moyenne (MCAv) ont été mesurées 5 minutes en continu au repos et lors de squats répétés à 0,05 Hz et 0,10 Hz (5 minutes). L'ACd, quantifiée par l'analyse de la fonction de transfert, a estimé la cohérence, le gain, le gain normalisé et la phase.

Résultats : L'hémodynamie systémique, cérébrale ainsi que l'ACd étaient comparables entre les groupes avant le programme d'entraînement (tous p>0,05). L'entraînement HIIT n'a pas modifié la PAM, la MCAv et la PETCO₂ des deux groupes. Cependant, la FC a diminué de 9 % après l'entraînement dans le groupe HIIT₈₅ (58±9 vs 53±6 bpm; p<0,01). En ce qui concerne l'ACd, le programme d'entraînement a diminué le gain (0,71±0,17 vs 0,55±0,15 cm•sec⁻¹/mmHg; p=0,04) et le gain normalisé (1,28±0,30 vs 1,01±0,22 %/mmHg; p=0,05) seulement pour le groupe HIIT₁₁₅ lors des squats répétés à une fréquence de 0,05 Hz. Toutes les autres variables caractérisant l'ACd étaient similaires avant et après l'entraînement dans les deux groupes.

Conclusion : Ces résultats suggèrent qu'un entraînement HIIT de 6 semaines n'a pas d'influence sur le DSC de repos des athlètes d'endurance. Ce type d'entraînement pourrait améliorer subtilement la capacité des vaisseaux cérébraux à tamponner les changements brusques de la pression artérielle lorsqu'entraîné à une intensité plus élevée.

EFFET DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LA TAILLE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE REPERFUSÉ

Gagné M-A, Gilbert K, Maazouz F, Barbeau C, Rousseau G

CIUSSS Nord de l'île de Montréal, Qc

Introduction : De plus en plus d'évidences suggèrent que la composition du microbiote intestinal, modulée par la diète, pourrait jouer un rôle dans certaines pathologies. Nous avons préalablement démontré que la taille de l'infarctus du myocarde est plus importante chez les animaux nourris avec une diète enrichie en acides gras oméga-6 (w-6) comparativement à des animaux nourris avec une diète enrichie avec des acides gras oméga-3 (w-3). Le but de cette expérience est de démontrer que le microbiote intestinal, provenant de ces diètes enrichies en w-3 ou en w-6, pourrait influencer la taille de l'infarctus du myocarde.

Méthode : Pour ce faire, des transplantations de microbiote provenant de rats nourris avec une diète w-3 ou w-6 ont été effectuées pendant 10 jours sur des rats dont le microbiote a été supprimé antérieurement par antibiothérapie. Par la suite, l'artère coronaire antérieure a été occluse pendant 30 minutes sur les rats transplantés et la taille de leur infarctus a été mesurée après 24 heures de reperfusion. L'accumulation myocardique des neutrophiles a été estimée par l'activité de la myeloperoxydase.

Résultats : Nos résultats démontrent une taille d'infarctus plus importante chez les animaux transplantés avec le microbiote w-6 (42,6 ± 3,9% de la zone à risque) comparativement à 24,6 ± 2,8% pour le groupe transplanté avec le microbiote w-3. L'accumulation myocardique des neutrophiles est également supérieure chez les receveurs w-6.

Conclusion : Ces résultats indiquent qu'un microbiote provenant d'une diète enrichie en w-6 produit des effets délétères qui augmentent la taille de l'infarctus du myocarde comparativement à un microbiote provenant d'une diète enrichie en w-3.

IMPLICATION DU COTRANSPORTEUR KCC3 DANS LA PHYSIOLOGIE CARDIOMÉTABOLIQUE CHEZ LA SOURIS

Garneau AP^{1,2,3}, Noël M³, Pepin É², Isenring P^{3,4}, Lavoie JL^{1,2}

¹École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal, Montréal, Québec ²Axe cardiométabolique, Centre de recherche du CHUM, Montréal, Québec ³Axe endocrinologie-néphrologie, Centre de recherche L'Hôtel-Dieu de Québec, Québec, Québec ⁴Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec

Introduction : Le cotransporteur K-Cl de type 3 (KCC3) réalise l'export de ses substrats de façon électroneutre dans différents types cellulaires tels les adipocytes, les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et les épithéliocytes rénaux. Des désordres neurologiques ont été rapportés chez des lignées murines inactivées (KO) pour *Kcc3*, lesquelles sont également hypertendues. Par contre, leurs phénotypes vasculaire et métabolique ne sont pas bien décrits.

Méthode : Pour comprendre le rôle de KCC3 dans la physiologie cardiométabolique, nous avons caractérisé une lignée murine constitutivement KO pour *Kcc3*. Nous avons mesuré sa composition corporelle par résonance magnétique ainsi que sa prise alimentaire et sa dépense énergétique dans des cages métaboliques. L'homéostasie du glucose a été évaluée par un test de tolérance au glucose oral. Nous avons aussi mesuré la réactivité de vaisseaux résistifs *in vitro*. Ces analyses ont été complétées par des dosages circulants.

Résultats : Nous avons trouvé que les souris KO ont une diminution de 59 % de l'adiposité sans changement de la masse maigre comparativement aux témoins. Nous avons aussi mesuré chez ces souris une élévation concomitante de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. De façon intéressante, les KO ont une meilleure tolérance au glucose malgré une insulïnémie plus faible. Par ailleurs, leurs vaisseaux résistifs ont une sensibilité accrue à l'endothéline-1. Enfin, ces animaux ont une augmentation significative des taux circulants d'adiponectine alors que ceux de la leptine sont réduits.

Conclusion : La minceur observée chez les KO semble être causée en partie par une hausse de la dépense énergétique dont l'origine reste à préciser et semble contribuer à un meilleur profil métabolique. Le comportement des vaisseaux résistifs pourrait être impliqué dans le phénotype hypertensif préalablement rapporté, mais des mesures de pression artérielle par télémétrie couplées à des interventions pharmacologiques sont en cours et devraient nous renseigner sur les mécanismes impliqués. Ces résultats laissent toutefois entrevoir l'intérêt de KCC3 comme cible dans le traitement de l'hypertension et de l'obésité.

AMÉLIORATION DES PROPRIÉTÉS IMMUNOSUPPRESSIVES DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES HUMAINES DE PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2 PAR L'INHIBITION DE L'AXE IKK- β /NF κ B.

Kizilay-Mancini O¹, Colmegna I², Marleau S¹ and Servant MJ¹. (1) Faculté de pharmacie, Université de Montréal et (2) Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec.

Introduction : Les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) sont de puissants modulateurs des systèmes immunitaires innés et adaptatifs et sont actuellement évaluées en tant que thérapies cellulaires potentielles pour diverses maladies auto-immunes et inflammatoires. Cependant, l'efficacité thérapeutique rapportée des CSM autologues dans ces essais est très variable. Nous avons montré que les CSM des personnes souffrant de diabète de type 2 (DT2) présentaient une efficacité thérapeutique diminuée et une fonction immunomodulatrice altérée *in vitro*. Notre connaissance des facteurs sous-jacents à l'origine du dysfonctionnement associé au DT2-CSM est limitée. Le but de cette étude était de déterminer si l'axe de la réponse pro-inflammatoire composé de la protéine kinase IKK β et du facteur de transcription NF- κ B, est impliqué dans ce processus.

Méthode : Les CSM ont été dérivées du tissu adipeux de sujets ayant subi un pontage coronarien. Le phénotype cellulaire des CSM a été caractérisé par cytométrie en flux selon des critères établis. La capacité des CDM à réprimer l'activation de lymphocytes T a été évaluée via des expériences de coculture allogénique CDM/lymphocyte T. Cent mille CSM ont été transplantées dans un modèle murin 20 min après la ligature permanente de l'artère interventriculaire antérieure en bordure de la zone de l'infarctus. Le sécrétome des CSM ainsi que les niveaux plasmatiques de diverses cytokines et chimiokines ont été analysés par ELISA.

Résultats : Les CSM DT2 ont montré une abondance accrue à la fois de l'état d'activation d'IKK β (p-IKK β) et de NF- κ B (p-P65) sécrétant ainsi des taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-6, IL-8 et MCP-1. Comparativement aux CSM dérivées de personnes saines, la transplantation de CSM-DT2 sur le modèle d'infarctus du myocarde ne permet pas de réduire la surface de l'infarctus. À l'inverse, le traitement des CSM avec un puissant inhibiteur de IKK β , ML120B et la perte d'expression d'IKK β par édition génétique CRISPR/Cas9 ont amélioré la capacité de suppression des cellules T CD4⁺.

Conclusion : Ces données suggèrent que l'axe de la réponse pro-inflammatoire, composé de la protéine kinase IKK β et du facteur de transcription NF- κ B, pourrait être l'un des mécanismes centraux par lesquels le DT2 modifie la capacité immunomodulatrice des CSM.

LE MIR-338-3P EST NÉGATIVEMENT RÉGULÉ DANS LES PETITES ARTÈRES SOUS-CUTANÉES DES PATIENTS HYPERTENDUS SOUFFRANT DE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Nada Mahjoub¹, Ku-Geng Huo¹, Olga Berillo¹, Chantal Richer³, Júlio C. Fraulob-Aquino¹, Asia Rehman¹, Marie Briet^{1,5}, Pierre Boutouyrie⁶, Mark L. Lipman^{1,2}, Daniel Sinnett^{3,4}, Pierre Paradis¹, Ernesto L. Schiffrin^{1,2}

¹Institut Lady Davis, ²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill; ³Division d'hématologie-oncologie Centre de recherche, CHU Ste-Justine, ⁴ Département pédiatrique Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, ⁵INSERM U1083, CNRS UMR 6214, Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers, Université d'Angers, Angers; ⁶Université Paris-Descartes, INSERM U970 and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France.

Introduction : L'hypertension artérielle (HTN) et l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont parmi les maladies les plus répandues dans le monde, causant des millions de décès par an. Elles sont associées à des dommages vasculaires. Les microARN (miR) sont une classe de petits ARN non codants qui régulent l'expression des gènes. Leur implication dans les dommages vasculaires reste inconnue. Afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et physiopathologiques impliqués, nous voulons identifier les miR exprimés différenciellement (ED) dans les petites artères de sujets humains avec HTN et IRC.

Méthode : Des sujets normotendus, avec HTN [pression artérielle systolique (PA) > 135 mmHg ou PA diastolique de 85-115 mmHg avec BpTRU] et avec IRC (eGFR < 60 mL/min/m²) (n = 15-16) ont été étudiés. Les petites artères ont été isolées à partir de biopsies glutéales sous-cutanées et les ARN ont été extraits pour séquençage sur la plateforme Illumina HiSeq-2500. La transcription inverse-PCR quantitative (RT-qPCR) a été utilisée pour confirmer les résultats de séquençage et les prédictions des cibles des miR, et pour identifier les types de cellules vasculaires exprimant les miR ED et leurs cibles putatives.

Résultats : Des miR ED ($P < 0.05$) uniquement associés à l'HTN (3↑ et 6↓), l'IRC (42↑ et 39↓) ou aux deux maladies (2↑) ont été identifiés. Trois miR ED sur 14 testés présentaient une corrélation entre les données de séquençage et de RT-qPCR: miR-146a-5p ($r^2 = 0.31$, $P < 10^{-4}$), miR-338-3p ($r^2 = 0.83$, $P < 10^{-17}$) et miR-374a-3p ($r^2 = 0.33$, $P < 10^{-4}$). Le miR ED le mieux corrélé, miR-338-3p, était régulé négativement de 76% ($P < 10^{-4}$) chez les sujets avec IRC comparativement aux sujets normotendus. L'ARNm régulé positivement (1.56 fois, $P < 0.001$) et encodant la glutathion peroxydase 3 (GPX3) pourrait être une cible potentielle de miR-338-3p. Le miR-338-3p et la GPX3 étaient fortement exprimés dans les cellules endothéliales aortiques humaines (CEAH). L'expression de GPX3 était augmentée de 1.6 fois dans les CEAH transfectées avec l'anti-miR-338-3p ($P < 0.05$).

Conclusion : La régulation négative de miR-338-3p a été observée dans les petites artères uniquement associées à l'IRC. Le miR-338-3p et sa cible potentielle associée GPX3 pourraient jouer un rôle dans la fonction endothéliale et dans l'IRC.

ROLE DES CELLULES $\gamma\delta$ T EXPRIMANT FORTEMENT CD3 DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Ahmad Mahmoud¹, Antoine Caillon¹, Pierre Paradis¹ and Ernesto L. Schiffrin^{1,2}

¹Institut Lady Davis Pour La Recherche Médicale et ²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill, Montréal, QC, Canada.

Introduction : 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 $\alpha\beta$ dont font partie les cellules T CD4⁺ et CD8⁺, joue un rôle clé dans l'initiation de l'hypertension et des lésions vasculaires. Le nombre et l'activation des cellules T $\gamma\delta$ étaient accrues après 7 jours d'infusion d'angiotensine (Ang) II et l'absence de cellules T $\gamma\delta$ a empêché le développement de l'hypertension, la dysfonction endothéliale des artères de résistance ainsi que l'activation des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ induite par 14 jours d'Ang II chez les souris. Les cellules T $\gamma\delta$ peuvent être subdivisées en fonction des variants (V) des chaînes du RCT et sont généralement spécifiques d'un tissu. Cependant, les variants des cellules T $\gamma\delta$ impliqués dans l'hypertension sont inconnus. Il a été décrit que la population majoritaire des cellules $\gamma\delta$ T dans les poumons et la peau sont V γ 6V δ 1 et produisant de l'interleukine (IL)-17A qui est impliquée dans l'hypertension, pouvaient être identifiées par un niveau d'expression élevé de CD3 à leur surface (CD3^{brillant}). Nous avons émis l'hypothèse que les cellules T $\gamma\delta$ impliquées dans l'hypertension sont CD3^{brillant}.

Méthode : Des souris mâles C57BL/6J âgées de 11-13 semaines ont été infusées ou non avec de l'Ang II (490 ng/kg/min, SC) pendant 14 jours (n=4-10). Le profil des cellules T a été déterminé dans la rate et la graisse péri-vasculaire (GPV) des artères mésentériques (AM) par cytométrie en flux.

Résultats : La fréquence (%) des cellules $\gamma\delta$ T CD3^{brillant} était augmentée dans la rate et la GVP des AM des souris traitées à l'Ang II comparée aux contrôles (15.0±5.0% vs 3.0±0.9%, $P < 0.05$ et 56.7±10.9% vs 25.8±10.1%, $P < 0.05$, respectivement). L'étude du phénotype des cellules $\gamma\delta$ T dans la rate a révélé que les cellules $\gamma\delta$ T CD3^{brillant} exprimaient plus de marqueurs de cellules T sécrétant l'IL-17A (CCR6) et d'activation (CD69) et moins de marqueur des cellules $\gamma\delta$ T sécrétant de l'interféron- γ (CD27) que les cellules $\gamma\delta$ T CD3^{faible}, indépendamment du traitement à l'Ang II ($P < 0.01$). Cependant, le nombre des cellules $\gamma\delta$ T CD3^{brillant} triplait en présence d'Ang II (297 ± 95 vs 101 ± 23, $P < 0.05$).

Conclusion : Ces résultats suggèrent les cellules $\gamma\delta$ T CD3^{brillant} pourraient être impliquées dans l'hypertension. Il demeure à déterminer si les cellules $\gamma\delta$ T CD3^{brillant} sont V γ 6V δ 1. Le variant des cellules $\gamma\delta$ T CD3^{brillant} pourrait être une cible thérapeutique contre l'hypertension.

ASSOCIATION DE L'ACTIVATION DE LA THROMBOSPONDINE-1 AVEC LES CHANGEMENTS DU DÉVELOPPEMENT DU CŒUR FŒTAL LORS DE PRÉÉCLAMPSIE CHEZ LA SOURIS

Marc C, Benizri N, Raguema N, Lavoie J, Bertagnolli M

Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec

Introduction : La thrombospondine-1 (Thbs1) est une glycoprotéine d'adhésion focale endothéliale. Elle possède une activité anti-angiogénique en se liant à ses récepteurs CD36, LRP1 et CD47, et l'activation des mécanismes qui empêchent la prolifération et la migration cellulaire. La prééclampsie est caractérisée par une mauvaise vascularisation au niveau du placenta. Néanmoins, l'activation de la Thbs1 est encore inconnue dans la prééclampsie. Notre hypothèse est que la Thbs1 est augmentée dans les tissus placentaires lors de cas de prééclampsie chez la souris et associée à un changement du développement du cœur fœtal.

Méthode : Le modèle de prééclampsie chez la souris transgénique sur exprimant la rénine et l'angiotensinogène humaine (tgR+A+) était comparé aux souris contrôles C57BL/6. Nous avons utilisé le système d'imagerie VEVO2100 (VisualSonics) pour évaluer les cœurs fœtaux à la fin de la grossesse (18.5 jours). Les échantillons de placentas de souris témoins et hypertendus, ont été collectés à 18,5 jours de gestation et lysés. Les expressions de la Thbs1 et des récepteurs CD36, LRP1 et CD47 ont été fait par Western blot. Les résultats sont présentés par moyenne±SEM (si $p < 0.05$, par t-test).

Résultats : Nos résultats préliminaires d'échographie fœtale, en évaluant 4 fœtus/groupe, ont montré chez les fœtus des souris tgR+A+ une augmentation du diamètre interne du ventricule gauche (VG) en diastole (0.97 ± 0.07 vs 0.82 ± 0.02 mm) et systole (0.54 ± 0.04 vs 0.45 ± 0.02), ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur de paroi du VG (0.45 ± 0.04 vs 0.32 ± 0.02 mm) et de la masse du VG (4.3 ± 0.3 vs 3.2 ± 0.4 mg) par rapport aux fœtus de souris témoin. La Thbs1 était fortement exprimée dans les placentas de souris tgR+A+ ($62 \pm 15\%$ vs témoin, $n=8$ /groupe), ainsi que ses trois récepteurs, par rapport aux contrôles.

Conclusion : Nous démontrons la faisabilité de notre méthode d'échographie pour détecter les changements fonctionnels et structuraux des cœurs fœtaux de souris tgR+A+ lors de son développement intra-utérin. Les résultats obtenus prouvent également que la Thbs1 et ses récepteurs sont exprimés dans les placentas de souris normalement, mais ils augmentent lors d'une prééclampsie. Nos résultats suggèrent que la Thbs1 peut être un mécanisme important de régulation de l'angiogenèse et du développement placentaire et fœtal, et elle est particulièrement suractivée dans une prééclampsie.

IMPLICATION Du SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE DANS LA PRÉÉCLAMPSIE ET L'EFFET DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Raguema N^{1,2,3,4}, Daniel A^{2,5}, Salik S^{2,6}, Benletaifa D³, Mahjoub T³, Lavoie JL^{1,2}

¹École de kinésiologie et de sciences de l'activité physique, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; ²Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada; ³Laboratoire de Génome Humain et Maladies Multifactorielles, faculté de pharmacie, Monastir, Tunisie; ⁴Faculté des sciences de Bizerte, Université de Carthage, Tunisie; ⁵Faculté des sciences et techniques, Université de tours, France; ⁶Département de biochimie et médecine moléculaire, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Introduction : La prééclampsie (PE) est un désordre hypertensif liée à la grossesse. Elle est la première cause de mortalité et de morbidité périnatales et aucun traitement, mis à part l'accouchement prématuré, n'est connu à ce jour. Le système Rénine-Angiotensine (SRA) joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et son implication dans le développement de PE a été démontrée. D'autres parts, des études chez la femme suggèrent que l'activité physique réduit le risque de la PE et l'effet préventif de l'exercice a été démontré dans des modèles animaux. Notre objectif est d'étudier l'implication des composantes du SRA dans le développement de la PE et l'effet de l'activité physique sur l'expression de ces composantes dans des biopsies de placenta humain.

Méthode : Les biopsies de placenta ont été collectées chez une cohorte de femmes avec PE et grossesses normales recrutées à l'Hôpital Farhat Hached (Tunisie). Nous avons quatre groupes de femmes selon type de grossesse (PE ou normal) et l'énergie dépensée lors d'activités physiques (active ou sédentaire) en se basant sur les réponses à un questionnaire validé pendant la grossesse. L'expression en ARN et en protéine de certaines composantes du SRA (Enzyme de Conversion de l'angiotensine (ACE), ACE2, Récepteur de Type 1 de l'angiotensine II (AT1R), Récepteur Mas (MasR)) ont été évalué par qPCR et western blot respectivement.

Résultats : Nous avons observé une augmentation de l'expression des composantes de l'axe angiotensine II (ACE, AT1R) et une diminution de l'axe angiotensine-(1-7) (ACE2, MasR) du SRA chez les femmes avec PE en comparaison avec les témoins. En plus, nos résultats suggèrent une modulation de l'expression de ces composantes dans le placenta chez les femmes actives avec PE.

Conclusion : Une altération des composantes de SRA semble impliquée dans le développement de la PE. Aussi, l'activité physique pendant la grossesse pourrait être un outil de prévention pour la PE de par ses effets sur l'expression de certaines composantes du SRA.

LA PROTÉINE KINASE IKK β EST UN EFFECTEUR IMPORTANT DANS LE DÉVELOPPEMENT D'ANÉVRISMES AORTIQUES ABDOMINALES.

Servant MJ, Kizilay Mancini O, Durette E et Doyon P. Université de Montréal, Faculté de Pharmacie, Montréal, Québec, Canada

Introduction : L'anévrisme aortique abdominale (AAA) est une dilatation de l'aorte sous-rénale (> 3 cm) et la forme la plus commune d'anévrismes chez l'homme. Encore aujourd'hui, les chirurgies ouvertes ou endovasculaires sont les seuls moyens de traiter cette maladie entraînant plus de 40 000 opérations par an (États-Unis). Les facteurs de risque de développement des AAA comprennent l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension et les antécédents familiaux de l'AAA. Au niveau tissulaire, il est proposé que ces facteurs sont responsables de la mise en place de processus inflammatoire chronique impliqué dans la destruction de la paroi vasculaire et la perte des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Par l'activation des facteurs de transcription NF- κ B, la protéine kinase IKK β (IKK β) est un effecteur majeur impliqué dans des processus aussi diverses (anti-apoptotiques) qu'opposés (anti- et pro-inflammatoires). Nous avons posé l'hypothèse que IKK β exprimé dans la paroi vasculaire est impliquée dans le remodelage pathologique conduisant au développement de l'AAA.

Méthode : Nous avons créé un modèle unique de souris hyperlipidémiques dans lequel l'expression d'IKK β peut être conditionnellement (via injection de tamoxifène) supprimée dans les CMLV (CreERT2 sous le contrôle du promoteur Acta2). Dans ce modèle, l'infusion d'angiotensin II à 1000 ou 500 ng/min/kg sur 28 jours induit le développement d'AAA dans la région suprarénale.

Résultats : La délétion conditionnelle du gène *Ikkb* dans les CMLV, avant le traitement par l'Ang II, diminue considérablement l'incidence des lésions suprarénales de même que le taux de ruptures des anévrismes. La taille des lésions anévrismales est également significativement réduite chez les animaux IKK β ^{Flox/Flox}. La protection conférée par la diminution d'expression d'IKK β dans la paroi vasculaire s'explique pas une diminution de l'expression d'ARNm contrôlant la réponse inflammatoire, le remodelage de la paroi vasculaire ainsi que la sénescence (*Il6*, *Vcam1*, *Icam1*, *Mmps*, *Cdkn1a*). L'inverse est observé pour les produits de gènes inhibant les MMPs (*Reck*, *Timp3*) et impliqués dans la polarisation des CMLV vers un profil contractile (*Klf4*, *Tagln*).

Conclusion : La protéine kinase IKK β est impliquée dans le développement d'AAA. D'un point de vue mécanistique, cette dernière semble contrôler les réponses inflammatoire et phénotypique des CMLV.

L'INFLAMMATION CÉRÉBROVASCULAIRE CONTRIBUE AUX EFFETS DE L'ANGIOTENSINE II SUR LE COUPLAGE NEUROVASCULAIRE

Youwakim, J¹; Vallerand, D¹ et Girouard, H¹

¹Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec.

Introduction : L'angiotensine II (Ang II), une hormone impliquée dans le développement et le maintien de l'hypertension artérielle, altère le couplage neurovasculaire (CNV). Le CNV constitue un lien dynamique entre l'activité neuronale et l'apport sanguin local. Une altération du CNV résulte en une rupture de l'homéostasie cérébrale et en une augmentation de la vulnérabilité aux accidents cérébrovasculaires ainsi qu'aux maladies neurodégénératives. Nous avons récemment démontré que l'Ang II induit une inflammation cérébrale. Cette inflammation peut être induite par une modulation de l'activité des cellules T et impliquant une augmentation de la production d'IL-17A. Ainsi, notre hypothèse stipule que L'IL-17A est impliquée dans l'induction du découplage neurovasculaire induite par l'Ang II.

Méthode : Des souris mâles C57BL6 de 10-12 semaines seront rendues hypertensives par l'administration chronique d'Ang II (600 ng/kg/min) par une pompe osmotique et traitée par des injections intrapéritonéales d'un anticorps neutralisant anti IL-17A (0.5 μ g/ μ L) ou du véhicule tous les quatre jours, durant 14 jours. Le débit sanguin est mesuré par débitmétrie en laser Doppler et la pression artérielle est déterminée par volumétrie à l'aide d'un manchon sur la queue. Parallèlement, le niveau de stress oxydatif a été étudié à l'aide d'un marquage au dihydroéthidium.

Résultats : La déplétion de l'IL-17A normalise le CNV et démontre une réponse comparable aux valeurs obtenues pour les groupes témoins (18.1% et 19.9% respectivement, n=3-6). De plus, le traitement par un anticorps contre l'IL-17A réduit aussi la production de stress oxydatif cérébral induite par l'Ang II (p<0.0001, n=3-6). Enfin, les effets d'une déplétion d'IL-17A sur le CNV s'accompagnent d'une prévention partielle de l'augmentation de la pression artérielle systolique chez les souris recevant l'Ang II. En effet, cette augmentation est significativement plus faible que celle obtenue pour le groupe ayant reçu seulement l'Ang II, soit de 10 mmHg (p<0.05, n = 3-6).

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'IL-17A joue un rôle crucial dans les effets de l'Ang II sur le couplage neurovasculaire. Un traitement par un anticorps contre l'IL-17A pourrait donc prévenir les dysfonctions cérébrovasculaires chez les hypertendus et donc diminuer l'incidence des maladies neurodégénératives associées à l'hypertension.