

Baccalauréat / Sciences fondamentales

ASSOCIATION DU STRESS ET DE LA DÉPRESSION MATERNELLE AVEC LA DÉTRESSE FŒTALE À LA NAISSANCE PENDANT LA PANDÉMIE DU COVID-19

Léa St-Gelais¹, Geneviève Frégeau¹, Samuel Francq¹, Casandra Marc¹, Allahnah Achille¹, Nayara Azinheira Nobrega Cruz¹, Lydia Hannou¹, Nicolas Gauthier¹, Isabelle Vachon¹, Sonia Gagnon¹, Mariane Bertagnolli^{1,2}

¹Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Canada;

²School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada.

Introduction : La dépression affecte une femme sur sept pendant la période périnatale et est associée à un risque accru de complications et de problèmes graves lors de la grossesse. Les effets du COVID-19, ou de l'isolement social imposé par le confinement, sur les symptômes de stress maternel, ainsi que les conséquences de ce stress pendant la grossesse sont encore méconnus. Dans cette étude, nous visons à évaluer l'influence de la pandémie de COVID-19 et des mesures de distanciation/isolement physique sur la santé mentale des femmes enceintes et la détresse fœtale à la naissance.

Méthode : Une cohorte rétrospective a recruté n=58 femmes (n=13 COVID-19+) accouchant à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal de mars/2020 à février/2021. Les échantillons de sang de cordon ombilical ont été collectés pour évaluer les niveaux de NT-proBNP. Les données cliniques des mères-enfants ont été obtenues dans les dossiers médicaux et le stress maternel a été évalué par l'échelle de dépression postnatale d'Edinburgh (EPDS).

Résultats : Aucune différence statistique n'a été observée dans le score EPDS et les symptômes de dépression (EPDS>13) entre les grossesses contrôles vs. COVID-19 et entre les naissances pendant le confinement (mars-mai/2020) ou après. Un score EPDS plus élevé était associé à une détresse fœtale indiquée par des scores APGAR-5 min plus bas ($r=-.273$, $p=.05$) et par les niveaux de NT-proBNP plus élevés dans le sang du cordon ($r=.434$, $p=.05$). Dans notre cohorte, les femmes immigrantes ont eu un risque plus élevé de développer des symptômes de dépression pendant leur grossesse que les femmes nées au Canada (OR 6.57, 95%IC 0.67-64.88). Le NT-proBNP était également élevé chez les femmes présentant des symptômes de dépression pendant la grossesse par rapport aux femmes sans symptômes (471 ± 54 vs. 827 ± 160 ng/L, $p=.05$ ANCOVA) indépendamment de leur âge et statut d'immigration.

Conclusion : Nos résultats indiquent une association entre le stress et les symptômes de dépression pendant la grossesse avec une détresse fœtale à la naissance pendant la pandémie du COVID-19. Les femmes enceintes immigrantes semblent être plus susceptibles de développer des symptômes de dépression, ce qui indique une plus grande vulnérabilité aux complications périnatales pendant la pandémie du COVID-19.

Maîtrise / Sciences fondamentales

RÉDUCTION DU STRESS DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE PLACENTAIRE PAR LE TRAITEMENT AVEC LA NIFÉDIPINE DANS UN MODÈLE MURIN DE PRÉÉCLAMPSIE

Allannah Achille^{1,2}, Casandra Marc^{1,2}, Geneviève Frégeau¹, Lydia Hannou¹, Julie Lavoie³, Mariane Bertagnolli^{1,4}

¹Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Canada,

²Département de Sciences Biomédicales, Université de Montréal, Montréal, Canada,

³Centre de Recherche du CHUM, Montréal, Canada,

⁴School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada

Introduction : La prééclampsie est une complication de la grossesse caractérisée par une pression artérielle (PA) élevée, soit supérieure à 140/90 mm de Hg et une présence de protéines dans l'urine. Ce trouble est la cause majeure de mortalité maternelle et néonatale dans le monde. Plusieurs études ont été consacrées à l'identification des principales causes et mécanismes de la prééclampsie. Nous avons observé une augmentation du stress du réticulum endoplasmique (RE) et une mobilité cytoplasmique accrue de la protéine calréticuline (CLR), une protéine chaperonne de liaison à l'ion Ca²⁺, dans les cellules endothéliales placentaires des souris avec une prééclampsie, indiquant des changements de mobilisation du calcium. Notre objectif est de décrire le mécanisme de stress du RE dans les placentas de souris atteintes de la prééclampsie et soumis à un traitement médicamenteux par la nifédipine, un bloqueur des canaux calciques, pendant la grossesse.

Méthode : La nifédipine (1 mg/kg dans 0,5 ml de solution saline, s.c.) ou saline a été administré au jour gestationnel (JG) 14,5 chez les souris transgéniques hétérozygotes surexprimant la rénine et l'angiotensinogène humaine, développant une augmentation de la PA et une protéinurie à partir du JG 13,5, et témoins (C57BL/6). Les placentas (n=12/groupe) ont été prélevés au JG 18,5. L'expression protéique de la CLR, IRE α et PERK a été évaluée par western blot. Les résultats ont été comparés par 2-way ANOVA et présentés par moyenne \pm écart-type.

Résultats : Aucune différence n'était observée pour l'expression placentaire de la CLR entre les groupes. L'expression de la protéine IRE α était augmentée dans les placentas de souris transgéniques traitées avec saline par rapport aux contrôles saline (306 \pm 238 % du contrôle, p=0.0196) et significativement réduite avec le traitement par rapport aux transgéniques traitées avec saline (306 \pm 238 vs. 75 \pm 34 % du contrôle, p=0.0090). Les résultats étaient similaires avec PERK, qui était également augmenté dans les placentas des souris transgéniques traitées avec saline par rapport aux contrôles saline (216 \pm 120 % du contrôle, p=0.037) et significativement réduit avec la nifédipine par rapport à la saline dans les transgéniques (216 \pm 120 vs. 75 \pm 52 % du contrôle, p=0.0056).

Conclusion : Les résultats décrivent un stress du RE accrue dans les placentas de souris pré-éclamptiques et un effet important du traitement avec la nifédipine sur ce stress. L'effet de la nifédipine était indépendant des changements de l'expression de CLR dans les placentas. D'autres investigations seront effectuées pour décrire la mobilisation de CLR et la vascularisation dans les placentas de souris atteintes de prééclampsie traitées avec la nifédipine.

Maîtrise / Sciences fondamentales

OPTIMISATION DE L'UTILISATION DES PLASMAS DE PATIENTS CONVALESCENTS DE LA COVID-19 DANS LE CONTRÔLE DE LA DYSFONCTION LYMPHATIQUE

Amri N^{1,2}, Bégin R^{1,2}, Tessier N^{1,2}, Vachon L^{1,2}, Deis A^{1,2}, Garçon D^{1,2}, Bazin R³, Loubaki L³, Martel C^{1,2}

¹ Faculté de Médecine, UdeM, Montréal, QC, Canada

² Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Héma-Québec, Affaires Médicales et Innovation, Québec, Canada

Introduction : Le SRAS-CoV-2, responsable de la COVID-19, a occasionné plus de 4,5 millions de décès. Le virus peut engendrer une tempête cytokinique caractérisée par une augmentation de la dysfonction endothéliale, menant à l'avènement de maladies cardiovasculaires (MCV). L'urgence de trouver un traitement lève le voile sur la thérapie par plasmas convalescents (PCs). Or, cette thérapie se base sur le titre d'anticorps anti-SRAS-CoV-2 présent dans le PCs et s'est avérée jusqu'à présent inefficace. Sachant qu'un mauvais fonctionnement du réseau lymphatique est impliqué dans l'évolution des MCV, le but de notre étude vise à investiguer la présence de nouveaux facteurs à prendre en compte lors de la sélection des PCs afin d'optimiser les effets bénéfiques subséquents sur l'endothélium vasculaire lymphatique et les conséquences cliniques des patients infectés hospitalisés.

Méthode : Des cellules endothéliales lymphatiques du derme humain (dLyHMVECs) ont été prétraitées avec du PC, suivi d'un traitement cytokinique pour mimer une tempête inflammatoire. Ensuite, certains marqueurs d'activation endothéliale et de perméabilité ont été analysés et corrélés avec diverses caractéristiques cliniques et plasmatiques incluant la durée entre l'apparition des symptômes et le don, le contenu en vésicules extracellulaires et marqueurs inflammatoires des plasmas.

Résultats : Nos résultats démontrent qu'un PC contenant une concentration élevée de vésicules extracellulaires dérivées de plaquettes et une rémission rapide des symptômes du donneur sont des caractéristiques protectrices de l'intégrité des dLyHMVECs. Également, une longue durée entre l'apparition des symptômes et le don serait nocifs pour l'endothélium, se traduisant par une augmentation de la perméabilité lymphatique.

Conclusion : Ces données suggèrent que certains paramètres cliniques des donneurs et de leurs plasmas pourraient être bénéfiques pour l'endothélium lymphatique et subséquentement, prévenir un dysfonctionnement de l'endothélium sanguin. De ce fait, ces nouvelles données permettront de modifier la sélection des PCs, augmenter l'efficacité de la thérapie et accélérer le rétablissement des patients infectés par la COVID-19.

Maîtrise / Sciences fondamentales

IMPACT DU SEXE SUR LA VITESSE DU SANG DANS L'ARTÈRE CÉRÉBRALE MOYENNE LORS D'UN EXERCICE PROGRESSIF MAXIMAL CHEZ DES ATHLÈTES ENTRAÎNÉS EN ENDURANCE

Chamoun N^{1,2}, Drapeau A^{1,2}, Imhoff S^{1,2}, Labrecque L^{1,2}, Billaut F¹, Brassard P^{1,2}

¹Département de kinésiologie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada

^{1,2}Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, Canada

Introduction : Des résultats suggèrent que les changements de la vitesse du sang dans l'artère cérébrale moyenne [MCAv; une estimation du débit sanguin cérébral (DSC)] durant un exercice progressif maximal sont comparables entre les hommes et les femmes non entraînés. Considérant que la condition cardiorespiratoire influence plusieurs déterminants du DSC, nous postulons que les changements de MCAv durant un exercice progressif maximal seront différents entre des jeunes femmes et hommes entraînés en endurance.

Méthode : Vingt-deux athlètes (11 H et 11 F; âge: 25 ± 5 vs 26 ± 6 ans, $p=0,64$; indice de masse corporelle: 23 ± 2 vs 23 ± 2 kg/m², $p=0,61$; volume d'entraînement hebdomadaire: 532 ± 173 vs 466 ± 151 minutes, $p=0,35$) ont effectué une épreuve d'effort maximal sur ergocycle. La MCAv (Doppler transcrânien), la fréquence cardiaque (FC; ECG), la pression artérielle moyenne (PAM; photopléthysmographie au doigt) et la pression partielle en dioxyde de carbone en fin d'expiration ($P_{ET}CO_2$; analyseur de gaz) ont été mesurés de manière continue. L'index cardiaque (débit cardiaque/surface corporelle) a également été calculé.

Résultats : Au repos, la MCAv ($64,1 \pm 12,7$ vs $72,2 \pm 15,3$ cm.s⁻¹; $p=0,20$), la PAM ($101,5 \pm 23,1$ vs $105,7 \pm 25$ mmHg, $p=0,71$) et l'index cardiaque (4 ± 1 vs $3,3 \pm 1$ L/min/m², $p=0,17$) n'étaient pas différents entre les groupes, tandis que la $P_{ET}CO_2$ (42 ± 3 vs $37 \pm 2,3$ mmHg, $p=0,0002$) était plus élevée chez les hommes. Durant l'exercice progressif maximal, les changements de MCAv (intensité : $p<0,0001$, sexe : $p=0,35$, interaction : $p=0,96$), de FC (intensité : $p<0,0001$, sexe : $p=0,09$, interaction $p=0,70$) et de PAM (intensité $p<0,0001$, sexe : $p=0,41$, interaction : $p=0,32$) n'étaient pas différents entre les groupes. Les changements d'index cardiaque (intensité : $p<0,0001$, sexe : $p=0,0008$, interaction : $p=0,0005$) et de $P_{ET}CO_2$ (intensité : $p<0,0001$, sexe : $p<0,0001$, interaction : $p<0,0001$) étaient plus élevés chez les hommes.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que les changements comparables de DSC entre les hommes et femmes entraînés en endurance semblent être influencés par différents mécanismes selon le sexe.

Maîtrise / Sciences fondamentales

L'ANALOGUE DE L'HUMANINE, MODULE LA BIOGÈNESE MITOCHONDRIALE ET L'EXPRESSION D'ECA DANS LE VENTRICULE GAUCHE D'UN MODÈLE DE CARDIOMYOPATHIE INDUITE PAR L'OXYGÈNE CHEZ LE RAT

De Sousa Do Outeiro C^{1,2}, Dartora DR^{1,2}, He Y^{1,2}, Flahault A^{1,2}, Deprez A^{1,2}, Poletto Bonetto JH^{1,2}, Cloutier A^{1,2}, Luu TM^{1,2}, Nuyt AM^{1,2}

¹ Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Introduction : La prématurité (PT) est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV). Nous avons montré que les rats nouveau-nés exposés à une forte concentration d'oxygène (O₂), mimant les conditions liées à la prématurité, développent une cardiomyopathie induite par l'O₂ (OIC, O₂-induced cardiomyopathy) caractérisée par un dysfonctionnement mitochondrial ainsi qu'une augmentation du système rénine-angiotensine (SRA) au sein du ventricule gauche (VG). Nous avons constaté une baisse des taux circulants d'humanine (HN), un peptide cytoprotecteur dérivé des mitochondries, chez les sujets humains nés PT. Notre objectif est de déterminer si l'analogue de l'HN (HNG) peut prévenir ces altérations dans le VG des rats.

Méthode : Nous avons gardé des ratons mâles avec leur mère à 80% O₂ (OIC) ou à l'air ambiant (ctrl) du jour J3 à J10 de vie, certains ont reçu un traitement d'HNG (IP 0,1 mg/kg) administré de J6 à J9 (OIC+HNG). Après 4 semaines, les rats ont été sacrifiés et le VG a été disséqué pour évaluation. Les résultats (moyennes ± erreur type; Ctrl vs. OIC vs. OIC+HNG) ont été comparés avec une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett (n=3-6/groupe. P≤0,05).

Résultats : À 4 semaines, le poids corporel et le rapport poids du cœur/poids corporel étaient similaires entre les groupes. Le traitement avec l'HNG a augmenté l'expression génique du marqueur clé de la biogène mitochondriale Pgc1α (0,99±0,06 vs 0,70±0,1 vs 2,9±0,1). L'expression de l'enzyme glycolytique Hexokinase 2 était augmentée chez OIC vs Ctrl, et le traitement par HNG ne l'a pas modifiée (1,04±0,4 vs 2,1±0,2 vs 2,0±0,2). L'expression d'ECA a diminué chez OIC+HNG (1,0±0,1 vs 1,62±0,23 vs 0,44±0,01) vs OIC. L'expression d'AT1a, AT1b, AT2, ECA2 et MasR était similaire entre les groupes.

Conclusion : Le traitement néonatal à l'HNG associé à l'hyperoxie semble augmenter la biogène mitochondriale du VG et moduler la régulation d'ECA chez les jeunes rats. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle à long terme d'un traitement à l'HNG sur la dysfonction mitochondriale et la dérégulation du SRA observée chez l'adulte suite à des conditions néonatales délétères.

Maîtrise / Sciences fondamentales

SIGNATURES INFLAMMATOIRES DES PARTICIPANTS PREHYPERTENDUS, HYPERTENDUS NON TRAITÉS ET HYPERTENDUS TRAITÉS

Katuvuidi EM¹; Noriega de la Colina A^{2,4}, Badji A^{2,3,6}, Rong Wu^{1,2,7}, Lamarre-Cliche M⁵, Vallerand D¹ et Girouard H^{1,2}

¹Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

²Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, QC, Canada

³Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

⁴Département des sciences biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

⁵Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

⁶Laboratoire NeuroPoly, Institut de génie biomédical, Polytechnique Montréal, Montréal, QC, Canada

⁷Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, QC, Canada

Introduction : L'hypertension artérielle est une affection chronique liée à l'âge et caractérisée par une inflammation subclinique. Des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-17A et l'IL-22 ont été associées à une augmentation de la pression artérielle systolique. Cependant, il n'est pas clair si les traitements actuels contre l'hypertension normalisent les cytokines pro-inflammatoires plasmatiques. L'objectif de ce projet était d'identifier quelles cytokines spécifiques sont en corrélation avec la pression artérielle systolique et diastolique chez les participants âgés préhypertendus, hypertendus traités et hypertendus non traités par rapport aux sujets normotendus.

Méthodes : Soixante et onze sujets âgés de 60 à 75 ans ont été sélectionnés (préhypertendus avec des seuils de pression artérielle supérieurs à 115 et 70 mmHg n=14, normotendus n=14 ; hypertendus traités n=28 et hypertendus non traités n=15). La pression artérielle ambulatoire a été monitorée pendant 24 heures et les taux de cytokines plasmatiques ont été déterminés par la technique *Luminex xMAP*. Les données ont été analysées par corrélation non paramétrique contrôlée pour l'âge, le sexe ainsi que les concentrations de calcium et de créatinine plasmatiques.

Résultats : Chez les participants normotendus, des corrélations entre l'IL-22, l'IL-23 et les pressions artérielles systolique et diastolique ont été observées. Cependant, si nous divisons cette cohorte en participants normotendus et préhypertendus, des corrélations entre l'IL-23 et les pressions artérielles ne sont observées que chez les participants préhypertendus. De même, si les participants hypertendus sont divisés en patients non traités et traités, une corrélation entre l'IL-1 β , l'IL-23 et la pression artérielle systolique et diastolique nocturne est observée chez les participants non traités uniquement.

Conclusion : Les préhypertendus ainsi que les hypertendus non traités présentent une signature inflammatoire spécifique. Ces résultats démontrent l'effet bénéfique des traitements antihypertenseurs sur l'inflammation et suggèrent la possibilité de diminuer le seuil de pression artérielle pour démarrer un traitement antihypertenseur/anti-inflammatoire. De futures études avec des cohortes plus importantes seront nécessaires pour identifier des biomarqueurs et des cibles inflammatoires afin de développer des traitements personnalisés.

Maîtrise / Sciences fondamentales

L'ÉTUDE D'UN INHIBITEUR DE LA PROTÉINE ANTI-ANGIOGÉNIQUE THROMBOSPONDINE-1 COMME TRAITEMENT DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE CHEZ LA SOURIS

Casandra Marc^{1,2}, Allahnah Achille^{1,2}, Geneviève Frégeau¹, Lydia Hannou¹, Julie Lavoie³, Mariane Bertagnolli^{1,4}

¹Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Canada,

²Département de Sciences Biomédicales, Université de Montréal, Montréal, Canada,

³Centre de Recherche du CHUM, Montréal, Canada,

⁴School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada

Introduction : La prééclampsie (PE) est un trouble hypertensif caractérisé par une pression artérielle au-dessus de 140/90 mmHg. Elle représente de 6 à 8 % de toutes les grossesses au Canada et est responsable de 25 % des naissances prématurées et de faible poids à la naissance. À ce jour, la plupart des médicaments ne peuvent traiter ou prévenir la PE. Dans notre étude précédente, nous avons identifié une activation de la protéine anti-angiogénique thrombospondine-1 (Thbs1) et des récepteurs CD47 et LRP1 dans les placentas de souris atteintes de prééclampsie. Thbs1 est également un activateur principal du TGF- β , ce qui pourrait également être impliqué dans l'altération de l'angiogenèse dans les placentas prééclamptiques. Notre objectif est de décrire les effets d'un traitement maternel avec un inhibiteur de l'activation du TGF- β par la Thbs1, LSKL, sur la régulation de la Thbs1 et vascularisation placentaire durant la prééclampsie.

Méthode : Le peptide LSKL ou son peptide contrôle SLLK (280 μ M dans 0,5 ml de solution saline, s.c.) a été administré au jour gestationnel (JG) 14,5 chez les souris transgéniques hétérozygotes surexprimant la rénine humaine et l'angiotensinogène humaine et témoins (C57BL/6). Les placentas (n=12/groupe) ont été prélevés au JG 18,5. L'expression protéique de la Thbs1 et ses récepteurs, ainsi que du TGF- β 1 et TGF- β 2, a été évaluée par western blot à partir d'homogénats placentaires.

Résultats : Il n'y avait aucune différence significative pour les expressions placentaires de CD36, LRP1 et TGF- β 1 avec le traitement. Cependant, il y avait une réduction significative de l'expression du CD47 avec le traitement dans le groupe contrôle seulement (72 \pm 19% P=.006). Nous avons observé une augmentation significative de l'expression du TGF- β 2 dans les placentas prééclamptiques par rapport aux contrôles (993 \pm 18% P=.009), et une réduction significative avec le traitement chez la souris prééclamptique (1032 \pm 32% P=.007).

Conclusion : Les résultats décrivent un effet important du traitement avec LSKL sur la régulation de la Thbs1 et du TGF- β 2 dans les placentas de souris prééclamptiques. Ces données nous poussent à évaluer des changements vasculaires et des voies de signalisation activées du TGF- β 2 dans les placentas des grossesses prééclamptiques traitées avec LSKL.

Doctorat / Sciences fondamentales

EFFETS DE LA BRADYKININE ET DE LA DES-ARG⁹-BRADYKININE SUR L'ANGIOGENESE ET LA REGULATION DE L'ECA2 DANS LES CELLULES ENDOTHELIALES PLACENTAIRES

Nayara Azinheira Nobrega Cruz^{1,2}, Lydia Hannou², Casandra Marc², Geneviève Fréneau², Isabelle Vachon², Sonia Gagnon², Dulce Casarini¹, Mariane Bertagnoli^{2,3}

¹Department of Medicine, Discipline of Nephrology, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brésil;

²Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS-NÎM, Montréal, Canada;

³School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, Université McGill, Montréal, Canada

Introduction : Les cellules endothéliales (CE) forment les circulations maternelle et fœtale dans le placenta par le biais de processus d'angiogenèse. La perturbation de l'angiogenèse pendant la grossesse est associée à une prééclampsie et à des issues défavorables de la grossesse. Le système kallikréine-kinine (KKS) est un système physiologique important régulant les adaptations hémodynamiques maternelles pendant la grossesse aux côtés du système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien que le KKS ait été décrit dans les trophoblastes et les CE placentaires (CEp), l'impact du KKS, et principalement de la bradykinine (BK) et de son analogue pro-inflammatoire desArg9BK (DABK), sur l'angiogenèse placentaire est encore inconnu. Notre objectif était d'évaluer le rôle de la BK, DABK et de leurs récepteurs B2R et B1R sur l'angiogenèse, la prolifération et la migration des CEp, ainsi que sur l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de l'ECA2.

Méthode : Les CEp ont été isolées par tri magnétique ciblant les cellules CD31+ à partir de n=5 placentas humains. Les cellules ont été traitées avec BK, DABK, bloqueur B1R (B1Rb), bloqueur B2R (B2Rb) (tous à 1 uM) et comparées à la condition témoin (milieu uniquement). L'angiogenèse a été mesurée par Matrigel, la prolifération par le kit Click-it-EdU et la migration par le *scratch assay*. L'expression protéique de l'ECA et de l'ECA2 a été évaluée par western blot.

Résultats : la prolifération des CEp était similaire entre tous les groupes traités. Sur Matrigel, le traitement avec DABK a réduit 2,1x la surface totale des tubes fermés par rapport au témoin. DABK a stimulé le taux de migration des CEp après 6h par rapport au contrôle et au B2Rb (2,1±0,4 DABK vs 1,0±0 contrôle vs 0,7±0,1 B2Rb mm²/heure normalisé par le Ctrl, p<0,01). Le traitement par BK a significativement augmenté l'expression de l'ECA2 dans les CEp par rapport aux traitements avec les B1Rb et B2Rb (1,00±0,00 BK vs 0,63±0,07 B1Rb vs 0,54±0,11 B2Rb, p=0,03).

Conclusion : La DABK a stimulé la migration des CEp mais a réduit leur angiogenèse suggérant un phénotype de transition endothéliale-mésenchymateuse qui est caractérisé par une capacité plus invasive mais moins angiogénique des CE. De plus, le traitement par BK a augmenté l'expression de l'ECA2 dans les CEp, suggérant la participation de la BK dans les mécanismes de placentation médiés par l'ECA2 (soutenu par FAPESP/SickKids Foundation).

Doctorat / Sciences fondamentales

MODIFICATIONS VASCULAIRES ET STRESS CIRCULATOIRE CHEZ LES FŒTUS NÉS DE GROSSESSES COVID-19

Nayara Azinheira Nobrega Cruz^{1,2}, Samuel Francq¹, Casandra Marc¹, Léa St-Gelais¹, Geneviève Frégeau¹, Lydia Hannou¹, Allahnah Achille¹, Nicolas Gauthier¹, Isabelle Vachon¹, Sonia Gagnon¹, Mariane Bertagnolli^{1,3}

¹ Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec;

² Department of Medicine, Discipline of Nephrology, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brésil;

³School of Physical and Occupational Therapy, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada

Introduction : L'impact du COVID-19 sur la grossesse est encore inconnu. Des études récentes ont indiqué un risque plus élevé de prématurité et de restriction de croissance intra-utérine dans les grossesses positives au COVID-19. Parce que le mécanisme d'infection est associé à un éventuel épuisement de la protéine cardioprotectrice ACE2, qui sert également de récepteur pour le coronavirus SARS-CoV-2, cela pourrait représenter un risque supplémentaire pour le fœtus de subir des modifications vasculaires et un stress circulatoire à la naissance. Ce projet vise à mesurer la fibrose dans les tissus du cordon ombilical et les marqueurs du stress circulatoire dans le sang du cordon ombilical des grossesses COVID-19 positives.

Méthode : Une étude de cohorte rétrospective a recruté n=13 grossesses COVID-19 positives et n=45 témoins. La fibrose du cordon ombilical a été mesurée par coloration au trichrome de Masson sur coupes histologiques. Les niveaux des NT-proBNP et la troponine I plasmatiques ont été mesurés par le laboratoire de biochimie de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal.

Résultats : Aucune différence n'a été observée concernant l'âge de la mère ou le mode d'accouchement entre les groupes. Nous avons observé des taux plus élevés de rupture prématurée de la membrane, de troubles cardiopulmonaires et sanguins dans les grossesses COVID-19 positives. Les nouveau-nés de grossesses COVID-19 ont eu des scores d'Apgar (à 5 et 10 min) inférieurs et un poids de naissance réduit par rapport aux grossesses témoins négatives (3524±433 vs 2979±514 g, p<0,001), qui sont restés significatifs après ajustement en fonction de l'âge gestationnel et le sexe du fœtus. Le contenu de fibrose dans le cordon ombilical des grossesses COVID-19 positives a été significativement augmenté par rapport aux grossesses négatives témoins (59±6 contre 65±8 % de la surface totale du tissu, p=0,023). Aucune différence n'a été observée dans les niveaux plasmatiques de NT-proBNP et de troponine I entre les groupes.

Conclusion : Nos résultats indiquent une restriction de la croissance fœtale et une fibrose accrue dans les cordons ombilicaux des grossesses COVID-19 positives, qui n'étaient pas associées à des marqueurs de stress cardiaque circulants. Ces résultats soutiennent d'autres évaluations pour élucider si les changements dans l'expression de l'ACE2 et l'activation du système rénine-angiotensine sont impliqués dans les changements vasculaires fœtaux dans les grossesses COVID-19 positives.

Doctorat / Sciences fondamentales

LES LYMPHOCYTES T $\gamma\delta$ PARTICIPENT À LA RÉPONSE HYPERTENSIVE MÉMOIRE

Comeau K¹, Caillon A¹, Paradis P¹, and Schiffrin EL^{1,2}

¹Hypertension and Vascular Research Unit, Lady Davis Institute for Medical Research and

²Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Introduction : nous avons démontré que les cellules T $\gamma\delta$ participent à l'initiation de l'hypertension. Par ailleurs, il a été montré que les cellules T mémoire qui se développent durant un épisode initial d'hypertension rendent les souris susceptibles de présenter une élévation de tension artérielle (TA) suite à l'exposition subséquente à un stimulus hypertensif léger. Cependant, il demeure inconnu si les cellules T $\gamma\delta$ contribuent à la réponse hypertensive mémoire. Nous proposons que les cellules T $\gamma\delta$ mémoire se développent après une exposition à un stimulus hypertensif, et rendent les souris susceptibles de présenter une élévation de TA suite à l'exposition subséquente à un stimulus hypertensif léger.

Méthode : Des souris mâles C57BL/6J âgées de 10-12 semaines ont été infusées ou non (contrôles) avec une dose hypertensive d'angiotensine (Ang) II (490 ng/kg/min, SC) pendant 14 jours, sevrées pendant 2 semaines, puis infusées avec une dose hypertensive légère d'Ang II (140 ng/kg/min, SC) pendant 14 jours. La TA a été mesurée par télémétrie et le profil des cellules T mémoire par cytométrie en flux. Un autre group de souris a été traité comme ci-dessus, mais les souris ont reçu une injection IP de 400 μ g d'anticorps de déplétion contre le récepteur des cellules T δ (clone GL3) ou un anticorps d'isotype IgG contrôle, un jour avant et 6 jours après le début du traitement avec la dose hypertensive légère d'Ang II.

Résultats : Les souris exposées au premier stimulus hypertensif avaient une TA systolique plus élevée de 27 mm Hg que les souris contrôles après le second stimulus léger ($P < 0.001$). Après le premier stimulus hypertensif, les souris traitées à l'Ang II présentaient 5.2 fois plus de cellules T $\gamma\delta$ mémoire effectrices dans la graisse périvasculaire (GPV, $P < 0.05$) des artères mésentériques et 1.8 fois plus dans les ganglions mésentériques (GLm, $P < 0.05$) que les souris contrôles. Après le second stimulus, les cellules T $\gamma\delta$ mémoire centrales étaient diminuées de 57% dans la GPV des artères mésentériques et de 22% dans les GLm ($P < 0.05$) dans les souris traitées avec l'Ang II par comparaison aux souris contrôles. La déplétion des cellules T $\gamma\delta$ a réduit de 15 mm Hg l'élévation de TA systolique induite par la dose hypertensive légère d'Ang II ($P < 0.05$).

Conclusion : L'exposition à un épisode hypertensive entraîne le développement de cellules T $\gamma\delta$ mémoire. La déplétion de cellules T $\gamma\delta$ chez des souris préalablement exposées à un épisode hypertensif, réduit la capacité d'induire une élévation de TA avec une dose hypertensive légère d'Ang II.

Doctorat / Sciences fondamentales

ATP CITRATE LYASE (ACLY), UNE NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE POUR LES MALADIES À REMODELAGE VASCULAIRE

Grobs Y, Lemay S.E, Romanet C, Breuils-Bonnet S, Voisine P, Provencher S, Boucherat O, Bonnet S.

CRIUCPQ, Université Laval, Québec

Introduction : Les maladies à remodelage vasculaire (MRV) telles que la maladie coronarienne ou la resténose intra-stent sont caractérisées par des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) prolifératives et résistantes à l'apoptose. Comme en cancer, l'effet Warburg des CMLV prolifératives est accru, générant une altération de l'homéostasie de l'acétyl-coA. L'ATP citrate lyase (ACLY) est une enzyme clé du métabolisme de l'acétyl-coA et du cholestérol impliquée dans la survie cellulaire et la résistance à l'apoptose, en partie en favorisant l'effet Warburg et l'acétylation des histones. Étonnamment, son rôle dans les MRV reste inconnu. Nous avons émis l'hypothèse que l'inhibition de l'ACLY protège du remodelage vasculaire.

Méthode et résultats : Par immunofluorescence et western blot, nous avons montré que le niveau d'expression d'ACLY est augmenté dans les artères coronaires (AC) distales remodelées, les artères mammaires (AM) et radiales (AR) remodelées, isolées de patients atteints de MRV et comparé à des donneurs sains. *In vitro*, nous avons constaté que des anneaux de tissus humains stimulés au PDGF/FGF2 et LDL oxydé d'AM et AR ou des CMLV isolées d'AC présentent une expression accrue et une accumulation nucléaire d'ACLY. Ces effets sont associés à une augmentation de la prolifération cellulaire (Ki67) et à la répression de l'apoptose (Annexe V). Une augmentation de l'expression des marqueurs pro-prolifératifs PCNA, MCM2 et PLK1 et du marqueur de survie cellulaire SURVIVIN, dépendant de l'acétylation des histones, a été observée. Tous ces effets ont été inhibés de manière dose-dépendante par l'inhibition pharmacologique d'ACLY à l'aide du BMS303141. *In vivo*, En utilisant un modèle de lésion de l'endothélium carotidien chez le rat, nous avons montré que l'inhibiteur d'ACLY cliniquement disponible, l'ETC-1002, empêche le remodelage carotidien 14 jours après la lésion par rapport aux rats traités avec le véhicule.

Conclusion : Nous avons démontré que la surexpression d'ACLY dans les MRV est associée au remodelage vasculaire par augmentation de la prolifération et de la résistance à l'apoptose des CMLV. *In vivo*, l'ETC-1002 prévient le remodelage dans un modèle de lésion de l'endothélium carotidien chez le rat. Des expériences *in vivo* utilisant des souris « knock-out » du gène *acly* spécifiques aux CMLV sont actuellement réalisées pour caractériser davantage le potentiel thérapeutique de l'inhibition d'ACLY dans les MRV.

Doctorat / Sciences fondamentales

ASSOCIATIONS DU SURPOIDS ET DU DIABÈTE GESTATIONNEL AVEC LES SUCRES LIBRES DE SOURCES SOLIDES ET LIQUIDES : ANALYSES CAS-TÉMOINS ET TRANSVERSALES

Mussa Joseph, Brazeau A-S, Peters T., Dahhou M., Sanmartin C., Ross N., Rahme E., Dasgupta K., Université McGill

Introduction : Les boissons sucrées ont des effets obésogènes et diabétogènes attribués aux sucres libres. Il s'agit notamment des sucres ajoutés et des sucres naturellement présents dans les jus. Une méta-analyse indique que certains aliments contenant des sucres ajoutés sont associés à des taux plus faibles de diabète de type 2. Pour élargir les preuves relatives aux sucres libres provenant de sources solides, nous avons examiné une population jeune et d'âge moyen en ce qui concerne le surpoids et le diabète gestationnel (DG).

Méthode : Nous avons étudié les participantes (âgées de 12 à 50 ans) de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes 2.2 (ESCC) de 2004-2005, dont les données ont été reliées à la base de données sur les congés des hôpitaux (DAD) jusqu'en 2017, soit un suivi de 13 ans. Nous avons estimé les sucres libres de sources solides et liquides à partir de rappels alimentaires de 24 heures, en pourcentage de l'apport énergétique total (TE%), et calculé l'indice de masse corporelle (IMC). Nous avons appliqué les codes de diagnostic de la CIM-10 pour les accouchements et le DG à la DAD. Nous avons effectué des analyses de régression logistique multivariable pour évaluer les associations entre les sucres libres et le surpoids au départ (volet transversal) et, chez les personnes ayant accouché, avec le DTG au cours du suivi (volet cas-témoins emboîté). Nous avons comparé les personnes dont la consommation était supérieure ou inférieure à différents seuils d'apport en sucres libres, en considérant séparément les sources solides et liquides (seuils de 2,TE%, 5TE%, 10TE% et 15TE%).

Résultats : Parmi 6 305 participants, 2505 (40%) étaient en surpoids, défini comme un IMC \geq 85^e percentile en dessous de 18 ans et un IMC \geq 25 kg/m² pour les adultes. Les sucres libres provenant de sources solides étaient associés à des probabilités plus faibles de surpoids au-dessus et en dessous des seuils de 2,5 ETP (odds ratio ajusté [adjOR] 0,80, IC95% 0,70-0,92), 5 ETP (adjOR 0,89, IC95% 0,79-0,99) et 10 ETP (adjOR 0,86, IC95% 0,75-0,97). Les sucres libres provenant de sources liquides étaient associés à une plus grande probabilité de surpoids pour les seuils de 2,5 ETP (adjOR 1,20, IC95% 1,07-1,36), 10 ETP (adjOR 1,17, IC95% 1,02-1,34) et 15 ETP (adjOR 1,43, IC95% 1,23-1,67). Il y a eu 113 cas de DSG parmi les 1 842 femmes qui ont accouché (6,1%). Les sucres libres provenant de sources solides ont été associés à un risque plus faible de DSG au-dessus et au-dessous du seuil de 5% ET (adjOR 0,56, 95% IC 0,36-0,85).

Conclusion : Nos résultats plaident en faveur d'une limitation des sucres libres de source liquide, compte tenu des associations avec le surpoids. Nous n'avons pas identifié d'association négative avec les sucres libres de sources solides, quel que soit le seuil examiné.

Doctorat / Sciences fondamentales

LE RÉCEPTEUR P2X7 CONTRIBUE À L'INDUCTION DE L'HYPERTENSION, DES DOMMAGES VASCULAIRES ET L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES CD8+ INDUITS PAR L'ANGIOTENSINE II

Shokoples B¹, Comeau K¹, Higaki A¹, Caillon A¹, Paradis P¹, and Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis pour la Recherche Médicale et

²Département de Médecine, Hôpital Général Juif, Université McGill, Montréal, QC, Canada.

Introduction: Le système immunitaire joue un rôle dans le développement de l'hypertension et les dommages vasculaires, mais les mécanismes d'activation et de maintien de la réponse immunitaire demeurent inconnus. Les niveaux plasmatiques élevés d'adénosine triphosphate (ATP) observés chez des patients hypertendus pourraient être reconnus par le récepteur P2X7 (P2RX7) comme motifs moléculaires associés aux dommages, et déclencher l'activation des cellules immunitaires. Un polymorphisme hypomorphe de P2RX7 est corrélé à une diminution du risque d'hypertension chez des femmes chinoises ménopausées. Cependant, il est inconnu si P2RX7 joue un rôle dans l'élévation de la tension artérielle (TA) et des dommages vasculaires induits par l'angiotensine (Ang) II. Nous proposons que l'élévation de la TA, les dommages vasculaires et l'activation de cellules T induits par l'Ang II seront réduits chez les souris *P2rx7* knockouts (*P2rx7*^{-/-}).

Méthode: Des souris mâles C57BL/6J sauvages (WT) et *P2rx7*^{-/-} âgées de 10-12 semaines ont été infusées ou non avec l'Ang II (1000 ng/kg/min, SC) pendant 14 jours. La TA a été mesurée par télémétrie, la rigidité de l'aorte par ultrasons, la fonction endothéliale et le remodelage vasculaire des petites artères mésentériques par myographie pressurisée et l'infiltration de cellules T activées dans la graisse périvasculaire (GPV) aortique et la rate par cytométrie en flux.

Résultats: Les souris *P2rx7*^{-/-} infusées avec Ang II présentaient une TA systolique (164±3 vs 176±2 mm Hg, *P*<0.05) et une tension pulsée (37±4 vs 53±3 mm Hg, *P*<0.001) réduites par comparaison aux souris WT. L'Ang II a causé un accroissement de la rigidité de l'aorte démontrée par une vitesse de l'onde de pouls plus rapide (7.7±0.7 vs 5.9±0.3 m/s, *P*<0.05), et une augmentation de l'infiltration de cellules CD8+ activées dans la GPV aortique (60±16 vs 16±3 cellules/GPV aortique, *P*<0.001) chez les souris WT, mais pas chez les souris *P2rx7*^{-/-}. L'Ang II a accrue la fréquence des cellules T CD8+ productrices d'interféron (IFN) γ dans la rate des souris WT (2.6±0.2% vs 1.2±0.2%), mais pas chez les *P2rx7*^{-/-}. L'Ang II a induit un dysfonctionnement endothélial des artères mésentériques chez les souris WT (61±7 vs 83±4% de la réponse de relaxation à l'acétylcholine, *P*<0.05), mais pas chez les souris *P2rx7*^{-/-}.

Conclusion: Le knockout de *P2rx7* a atténué l'hypertension, les dommages vasculaires et l'activation des cellules CD8+ induits par l'Ang II.

Doctorat / Sciences fondamentales

L'IL-17A CONTRIBUE À L'ALTÉRATION DU COUPLAGE NEUROVASCULAIRE INDUITE PAR L'ANGIOTENSINE II PAR LE BIAIS DU STRESS OXYDATIF

Youwakim J¹, Vallerand D¹ et Girouard H¹

¹Université de Montréal, Montréal, Québec

Introduction : L'hypertension artérielle, une condition inflammatoire chronique multifactorielle, est connue comme étant le premier facteur de risque après l'âge pour les maladies neurodégénératives, notamment les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. Ces maladies neurodégénératives ont été associées à une concentration circulatoire plus élevée de l'interleukine (IL)-17A. Cependant, le rôle que joue l'IL-17A dans la relation entre l'hypertension et le cerveau demeure inconnu. La vascularisation cérébrale semble être au carrefour des effets de l'hypertension sur le cerveau. Plus particulièrement, l'hypertension altère la régulation du flux sanguin cérébral, y compris le couplage neurovasculaire (CNV), défini par une la réponse du débit sanguin cérébral à l'activation neuronale. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'implication de l'IL-17A sur l'altération du CNV dans le contexte de l'hypertension induite par l'angiotensine II (Ang II).

Méthode : Des souris mâles recevant de l'Ang II par une pompe osmotique ont reçu simultanément un anticorps neutralisant anti-IL-17A, un antagoniste du récepteur IL-17RA ou un témoin isotope IgG par injection intrapéritonéal tous les 4 jours, durant 14 jours. L'effet de l'IL-17A sur le CNV a été évalué chez des souris recevant de l'IL-17A recombinant par une pompe osmotique pendant 7 jours. Simultanément, l'antioxydant tempol, un agent mimétique de la superoxyde dismutase, ou son véhicule ont été administrés dans l'eau de boisson. Un dernier groupe a été effectué chez des souris transgénique NOX-2 ^{-/-}. Le CNV a été évalué par débitmétrie laser Doppler suite à une stimulation des vibrisses. Le niveau de stress oxydatif a été étudié à l'aide d'un marquage au dihydroéthidium.

Résultats : Nos résultats montrent que la neutralisation d'IL-17A ou l'inhibition spécifique de son récepteur IL-17RA prévient l'altération du CNV ($p < 0.05$) et réduisent le stress oxydatif cérébral induits par l'Ang II ($p < 0.05$). Par ailleurs, le tempol et la déplétion de NOX-2 préviennent l'altération du CNV ($p < 0.05$) et l'augmentation de la production d'anions superoxyde induite par l'IL-17A recombinant ($p < 0.05$).

Conclusion : Ces découvertes suggèrent que l'IL-17A, par la production d'anions superoxyde, est un médiateur important des lésions cérébrovasculaires induites par l'Ang II. Par conséquent, cibler cette cytokine dans le contexte de l'hypertension est une approche prometteuse pour prévenir le dysfonctionnement cérébrovasculaire et les maladies neurodégénératives.

Postdoctorat / Sciences fondamentales

L'ANGIOTENSIN-(1-7) AMÉLIORE LA FONCTION MITOCHONDRIALE DANS UN MODÈLE DE CARDIOMYOPATHIE NÉONATALE INDUITE PAR HYPEROXIE CHEZ LE RAT

*Bonetto JHP¹, *Pontes CNR^{1,2}, Dartora DR¹, Deprez A¹, Santos RAS³, De Castro CH², Joyal JS^{1,4}, Buelle Y⁵, Nuyt AM¹.

*Deux premiers auteurs

¹ Centre de Recherche et Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada.

² Laboratoire Intégré de Physiopathologie Cardiovasculaire et Neurologique, Institut des Sciences Biologiques, Université Fédérale de Goiás, Goiânia, GO, Brésil.

³ Département de Physiologie et de Biophysique, Institut National des Sciences et Technologies en Nanobiopharmaceutique (INCT-Nanobiofar), Belo Horizonte, Brésil.

⁴ Département de Physiologie et Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Québec, Canada.

⁵ Département de Médecine Cellulaire et Moléculaire, Université de Ottawa, Ontario, Canada.

Introduction : Les individus nés prématurés présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire. La transition cardiaque à la naissance nécessite une adaptation physiologique des fonctions bioénergétique et mitochondriale. Nous avons déjà montré que le système rénine-angiotensine (SRA) contribuait aux altérations de ces fonctions cardiaques suites à l'exposition néonatale à l'hyperoxie, un modèle de prématurité chez le rat (cardiomyopathie induite par l'O₂ (OIC)). L'étude actuelle teste si Ang-(1-7), un peptide contre-régulateur du SRA, réverse l'altération de la fonction bioénergétique cardiaque associée à l'OIC.

Méthode : Des rats Sprague-Dawley ont été maintenus à 80 % d'O₂ (OIC) ou en air ambiant (Ctrl) de 3 à 10 jours de vie. À 22 jours, des minipompes osmotiques contenant de l'Ang-(1-7) (24 µg/kg/h) ont été implantées chez les mâles. À 28 jours, une échographie cardiaque a été effectuée et à 34 jours, le cœur a été prélevé. Le ventricule gauche (VG) a été utilisé pour les expériences de Western Blot, RT-PCR et d'isolement de mitochondries. Les résultats sont exprimés en moyenne±SEM; Ctrl vs. OIC vs. OIC Ang-(1-7) ont été comparés par one-way ANOVA avec Fisher (n=6/groupe. P<0,05).

Résultats : Ang-(1-7) a amélioré la fraction d'éjection du VG (75±4 vs 65±3 vs 70±2%) et le raccourcissement fractionnel (45±4 vs 37±2 vs 40±1%), a restauré la respiration mito, en augmentant le taux de consommation d'O₂ (228±12 vs 187±15 vs 243±25 nmol O₂/mL/mg prot) durant la phosphorylation oxydative et l'expression protéique du complexe III de la chaîne de transport d'électrons (1±0 vs 0,6±0,05 vs 0,8±0,13) et V (1±0 vs 0,7±0,03 vs 0,9±0,03). L'expression génique de la citrate synthase (0,93±0,02 vs 1,11±0,07 vs 0,87±0,05) et de l'hexokinase (1,04±0,12 vs 1,76±0,28 vs 1,01±0,23) a diminué suite au traitement. L'Ang-(1-7) a réduit l'augmentation de l'expression génique d'ACE (0,88±0,2 vs 1,87±0,31 vs 1,08±0,14) et AT2 (0,9±0,15 vs 1,43±0,08 vs 0,93±0,07) prévenant ainsi la diminution de l'expression du gène MasR (1,98±0,29 vs 0,86±0,21 vs 2,0±0,21).

Conclusion : Le traitement à l'Ang-(1-7) de jeunes rats exposés à l'hyperoxie néonatale prévient le dysfonctionnement systolique du VG et restaure le dysfonctionnement mito du VG en modulant le SRA. L'Ang-(1-7) est donc une cible thérapeutique potentielle pour restaurer l'altération de la fonction cardiaque observée chez les individus nés PT.

Postdoctorat / Sciences fondamentales

LE SYSTÈME LYMPHATIQUE : NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ATHÉROSCLÉROSE POST-MÉNOPAUSE

Tessier N^{1,3}, Vachon L^{1,3}, Amri N^{1,3}, Garçon D^{1,3}, Bégin R^{1,3}, Fiset C^{2,3} et Martel C^{1,3}

¹. Faculté de Médecine, UdeM, Montréal, QC, Canada

². Faculté de Pharmacie, UdeM, Montréal, QC, Canada

³. Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, QC, Canada

Introduction : Une diminution de la concentration en estrogènes, telle qu'observée après la ménopause, corrèle avec une perte de protection vasculaire conduisant à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV). L'athérosclérose, principale cause des MCV, se caractérise par une dysfonction vasculaire et une accumulation de cholestérol et de cellules immunes dans la paroi artérielle. Les vaisseaux lymphatiques (VL) présents dans l'adventice sont essentiels pour mobiliser le cholestérol en dehors de l'intima avant qu'il n'atteigne la circulation sanguine. Une optimisation de la contraction des VL chez les souris prédisposées à développer l'athérosclérose limite le développement de la maladie. Puisque le lymphœdème touche également davantage les femmes que les hommes, nous souhaitons déterminer si et comment la modulation des taux d'estrogènes et de leurs récepteurs affecte l'intégrité et l'expression de certaines protéines clés nécessaires au bon fonctionnement de la capacité de propulsion des VL collecteurs.

Méthode : La fonction lymphatique et l'évolution de l'athérosclérose ont été évaluées chez des souris prédisposées à développer l'athérosclérose (*Ldlr^{-/-};hpoB100^{+/+}*) qui ont été traitées avec un analogue du VEGF-C puis ovariectomisées, ainsi que chez des souris de type sauvage ayant subi une délétion du récepteur α aux estrogènes (ESR1) sur les cellules endothéliales des VL. L'expansion de la plaque a été mesurée et la fonction lymphatique évaluée, notamment par la capacité de contractions des VL.

Résultats : Nos résultats préliminaires démontrent qu'une prise en charge précoce de la fonction lymphatique permet de maintenir une bonne fonction lymphatique malgré une baisse d'estrogène marquée. Puisqu'une perte d'expression de ESR1 dans les VL détériore leur capacité de contraction, nos résultats suggèrent que l'effet d'une perte d'estrogène sur la fonction lymphatique est dépendant de son récepteur.

Conclusion : Ultiment, une prise en charge précoce de la fonction lymphatique permettrait de diminuer les effets de la ménopause sur le développement de l'athérosclérose et de prévenir la survenue des MCV. Nous souhaitons établir un moyen fiable et non invasif de diagnostic de MCV en combinaison avec la caractérisation de nouveaux biomarqueurs sanguins.

Chercheure / Sciences fondamentales

LES CELLULES TUEUSES NATURELLES T SONT IMPLIQUÉES DANS L'HYPERTENSION ET LES DOMMAGES VASCULAIRES INDUITS PAR L'ANGIOTENSINE II

Berillo O¹, Caillon A¹, Leclerc S³, Andelfinger G^{3,4}, Paradis P¹, Schiffrin EL^{1,2}

¹Institut Lady Davis,

²Département de Médecine, Hôpital général juif, Université McGill;

³Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, CHU Ste-Justine,

⁴ Département pédiatrique Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Introduction : Les cellules T infiltrant la graisse périvasculaire sont impliquées dans le développement de l'hypertension et les dommages vasculaires, mais l'étude des sous-populations de cellules T est limitée par leurs diversité et faible nombre. Cependant ces limitations pourraient être éliminées par les avancées récentes dans le séquençage de l'ARN unicellulaire. Nous proposons qu'il soit possible d'identifier les sous-types de cellules T et les gènes participant aux dommages vasculaires dans un modèle murin d'hypertension.

Méthode : Des souris mâles C57BL/6J de 11-13 semaines ont été infusées ou non (contrôles) avec l'angiotensine (Ang) II (490 ng/kg/min, SC) pendant 14 jours. La tension artérielle systolique (TAS) a été mesurée par pléthysmographie caudale. Les cellules des artères mésentériques avec la graisse périvasculaire ont été libérées par digestion et marquées avec des anticorps pour identifier les cellules T et des oligonucléotides de multiplexage cellulaire (OMC) pour identifier les souris, et les cellules T isolées par tri cellulaire activé par fluorescence. Les bibliothèques d'ADN complémentaire de cellules uniques ont été générées à partir d'un pool de 3000 cellules/souris de 3 souris par groupe avec le kit Chromium Single Cell 3' Reagent et séquencées sur la plateforme Illumina Novaseq 6000. Les séquences ont été alignées au génome de la souris, annotées et comptées, et l'expression différentielle (ED) déterminée avec Cell Ranger. Les regroupements de cellules T ont été analysés avec Loupe Browser.

Résultats : L'Ang II a accrue la TAS de ~30 mm Hg. Les données de 1887 et 2681 cellules de souris contrôles et traitées avec l'Ang II, respectivement, ont été obtenues avec 102,634±5474 lectures/cellule. Après exclusion des cellules avec aucun ou de multiples OMC, ou mortes, et des érythrocytes, 8 regroupements de cellules T ont été obtenus à partir des 3741 cellules restantes, incluant des cellules T naïves, tueuses ("killer") naturelles T (NKT) naïves, NKT1, T régulatrices, T mémoire résidentes, T mémoire effectrices, T $\gamma\delta$ et une population de cellules T/NKT activées. L'Ang II a causé des changements marqués dans 4 regroupements, une diminution de >50% des cellules T et NKT naïves et une augmentation de >1.8 fois des cellules T $\gamma\delta$ et NKT1.

Conclusion: Le séquençage de l'ARN unicellulaire a permis de confirmer le rôle des cellules T $\gamma\delta$ et d'impliquer les cellules NKT1 dans l'hypertension et les dommages vasculaires induits par l'Ang II.