



# ***Marielle Doyon***

***« L'accélération de la rigidité vasculaire associée au diabète de type 1. Implication de la matrix Gla protein »***

**Mardi, 27 mai 2014**

**à 13h30, Pavillon Jean Coutu (salle S1-125)**

**Université de Montréal**

**2940 chemin de la polytechnique, Montréal**

## **Jury de thèse**

**Président-rapporteur : Denis deBlois**

**Directeur : Pierre Moreau**

**Codirecteur: Patrick Mathieu**

**Membre du jury : Hélène Girouard**

**Examinateur externe : André Marette**

**Représentant du doyen de la FESP : à confirmer**

## Résumé

L'hypertension systolique isolée (HSI), amenée par une augmentation de la rigidité vasculaire, est la forme d'hypertension la plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 60 ans. L'augmentation de la rigidité vasculaire, causée en partie par la calcification aortique médiale, est accélérée de 15 ans chez les diabétiques. Il est suggéré que la calcification aortique serait responsable de la résistance aux agents antihypertenseurs chez les patients souffrant d'HSI, d'où la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant la calcification artérielle.

La protéine Gla de la matrice (MGP) est une protéine anti-calcifiante dépendante de la vitamine K, qui doit être  $\gamma$ -carboxylée pour être active. Deux enzymes sont responsables de la  $\gamma$ -carboxylation, soit la  $\gamma$ -glutamyl-carboxylase et la vitamine K époxyde réductase (VKOR). Plusieurs études récentes ont indiqué que la calcification vasculaire semblait être associée à une réduction de la  $\gamma$ -carboxylation de la MGP, et à un déficit en vitamine K. La modulation de l'expression et/ou de l'activité de la  $\gamma$ -carboxylase et de la VKOR et l'impact de cette modulation sur la  $\gamma$ -carboxylation de la MGP en présence de diabète n'est pas connue.

L'objectif principal de cette thèse était de déterminer les mécanismes impliqués dans l'accélération de la rigidité artérielle causée par la calcification des gros troncs artériels dans le diabète. Nous avons ainsi confirmé, dans un modèle animal de rigidité artérielle en présence de diabète de type 1, que la  $\gamma$ -carboxylation de la MGP était bel et bien altérée au niveau aortique. En fait, nous avons démontré que la quantité de MGP active (i.e. MGP  $\gamma$ -carboxylée, cMGP) au sein de la paroi vasculaire est diminuée significativement. Parallèlement, l'expression de la  $\gamma$ -carboxylase était diminuée de façon importante, alors que ni l'expression ni l'activité de la VKOR n'étaient modifiées.

La diminution de l'expression de la  $\gamma$ -carboxylase a pu être reproduite dans un modèle ex vivo d'hyperglycémie. À l'aide de ce modèle, nous avons démontré que la supplémentation en vitamine K dans le milieu de culture prévenait la diminution de l'expression de la  $\gamma$ -carboxylase, alors que les animaux diabétiques de notre modèle in vivo avaient des concentrations plasmatiques de vitamine K pratiquement triplées. D'autre part, l'étude des voies de signalisation impliquées a révélé que la voie PKC $\beta$  pourrait être responsable de l'altération de la  $\gamma$ -carboxylase.

### Publication durant le doctorat :

- Doyon M, Mathieu P, Moreau P. Decreased expression of  $\gamma$ -carboxylase in diabetes-associated arterial stiffness: impact on matrix Gla protein (2013). Cardiovascular Research 97 (2): 331-338.