XXVII[e]

La journée de la **recherche**

5 JUIN 2025

# Cahier des résumés de la Journée de la Recherche

# Book of Abstracts of the Research Day

INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL

AFFILIÉ À Université de Montréal

Fonds de recherche Santé Québec

FONDATION INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL

# 1 - Vitamines B et œstrogènes: des alliés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les souris femelles ?

Chloé David[1, 2], Sonia Deschênes[1], Bertrand Bouchard[3], Isabelle Robillard Frayne[3], Caroline Daneault[3], Anik Forest[3], Yan Fen Shi[1], Marie-Ève Higgins[1], Martin Sirois[1, 2], Jean-Claude Tardif[1, 4], Matthieu Ruiz[1, 3, 5]

[1]Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, [3]Plateforme de métabolomique du centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, [4]Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, [5]Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal

**Rationnel:** Malgré les avancées thérapeutiques, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr) demeure un enjeu majeur de santé publique, particulièrement chez les femmes, souvent sous-représentées dans les études cliniques.

**Objectif:** Cette étude vise à évaluer les effets et les mécanismes sous-jacents d'un régime enrichi en vitamines B3, B9 et B12 (VitB) dans un modèle murin d'ICFEr.

**Méthodes:** L'ICFEr a été induite par constriction de l'aorte transverse (TAC) chez des souris mâles et femelles. Quatre semaines après la chirurgie, les animaux ont été répartis entre un régime standard ou enrichi en VitB.

**Résultats:** Chez les femelles TAC, les VitB ont amélioré la survie (+8,1 semaines), la fraction d'éjection (+22 %) et réduit la dilatation du ventricule gauche (-24 %). Une réduction de la fibrose cardiaque et pulmonaire a aussi été observée, avec une baisse de l'expression des collagènes et des taux d'hydroxyproline. Aucun effet bénéfique n'a été observé chez les mâles. L'analyse lipidomique a montré une réduction des triglycérides (TG) circulants (~45 %) chez les femelles, normalisée par la VitB. En revanche, chez les mâles TAC, les TG étaient augmentés (+35-210 %), en particulier les formes saturées et à chaîne courte, et exacerbés par les VitB tant au niveau circulant que cardiaque. Pour évaluer le rôle des œstrogènes dans les effets bénéfiques observés chez les femelles, une ovariectomie (OVX) a été réalisée avant l'induction de la TAC. Les femelles OVX-TAC ont reçu soit des implants de 17β-estradiol (E2), soit un placebo, en plus des VitB. Chez les souris OVX-TAC, les bénéfices fonctionnels cardiaques des VitB ont disparu, mais ont été restaurés avec l'E2.

**Conclusion:** Ces résultats montrent une réponse spécifique au sexe aux VitB dans l'ICFEr et suggèrent une interaction synergique entre les VitB et les œstrogènes dans les bénéfices fonctionnels observés chez les femelles.

# 2 - Remodelage de la connexine 40 auriculaire chez la souris gestante

Élisabeth Leblanc[1, 2], Valérie Long[1, 2], France Dierick[1], Céline Fiset[1, 2]

[1]Centre de Recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

La grossesse entraîne d'importantes adaptations cardiovasculaires qui augmentent le risque d'arythmies supraventriculaires (ASV). Un dérèglement de la conduction électrique auriculaire, en partie médiée par les connexines 40 et 43 (Cx40 et Cx43), pourrait contribuer à cette augmentation. Ce projet avait pour objectif de déterminer si la grossesse induit un remodelage électrophysiologique des oreillettes, en particulier en modulant l'expression et la distribution cellulaire des Cx40 et Cx43.

Les expériences ont été réalisées sur des oreillettes gauches de souris CD1 femelles non-gestantes (NP) et en fin de gestation (P, 17-18 jours) âgées de 2 à 3 mois. L'expression génique et protéique de la Cx40, mesurée respectivement par qPCR en temps réel et par *Western blot*, était significativement réduite chez les souris gestantes (qPCR: ↓70%, N=5-6, $p<0.01$; WB: ↓81%, N=4, $p<0,05$). Cependant, aucun changement n'a été observé dans l'expression de la Cx43. La distribution cellulaire de la Cx40 a ensuite été examinée par microscopie confocale en immunofluorescence sur des cryosections d'oreillettes gauches. Sa colocalisation avec la N-cadhérine, un marqueur des disques intercalaires, a été mesurée avec les coefficients de chevauchement de Manders, tM1 et tM2, qui indiquent respectivement la proportion de NCAD colocalisée avec la Cx40 et celle de la Cx40 colocalisée avec la NCAD. En fin de gestation, ceux-ci étaient significativement réduits (tM1: ↓0,19, tM2: ↓0,31, n=47-48, N=4, $p<0,0001$). Ces résultats suggèrent une relocalisation de la Cx40 en fin de gestation, qui devient moins présente aux disques intercalaires, où elle exerce normalement son rôle fonctionnel.

En conclusion, le remodelage de l'expression et de la distribution de la Cx40 pourrait contribuer à expliquer le risque accru d'arythmies supraventriculaires pendant la grossesse. Ces résultats contribuent à améliorer notre compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine des arythmies chez les femmes enceintes.

# 3 - L'aptitude aerobie maximale est reliée aux fonctions cerebrovasculaires chez les patients avec insuffisance cardiaque

Corentin Duquesne[1, 2], Hanieh Mohammadi[1, 3], Pierre-Olivier Magnan[1, 2], Florent Besnier[1, 2], Thomas Vincent[1], Christine Gagnon[1], Mathieu Gayda[1, 2], Louis Bherer[1, 2, 4]

[1]Centre de recherche et Centre ÉPIC, Institut de cardiologie de Montréal, [2]Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, [3]Laboratoire d'imagerie optique et moléculaire, Institut de génie biomédical, [4]Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

**Introduction**: La $\dot{V}O_2$pic est un indicateur majeur de la santé cardiovasculaire, qui est réduit chez les patients avec insuffisance cardiaque (IC). Sa baisse reflète des altérations cardiopulmonaires et vasculaires. Une rigidité artérielle (RA) accrue au niveau de l'aorte augmente la pression systolique et la résistance vasculaire (RV), aggravant la charge cardiaque. Au niveau cérébral, elle pourrait aussi affecter les fonctions cognitives. L'exercice diminue la RA, mais la relation entre $\dot{V}O_2$pic, RA et RV au niveau cérébral reste inexplorée chez les patients IC.

**Objectif**: L'objectif est d'évaluer la relation entre la $\dot{V}O_2$pic, la RA et la RV cérébrales chez des patient IC. Nous supposons que la $\dot{V}O_2$pic prédit la RA et la RV.

**Méthode**: 48 participants (66±8 ans, 14 femmes) avec IC ont réalisé une épreuve d'effort cardiopulmonaire avec analyse des échanges gazeux selon les recommandations actuelles. Le $\dot{V}$O2pic a été exprimé en % de la valeur prédite (%$\dot{V}$O2pic). Un Doppler transcrânien, couplé à un ECG, a mesuré la vitesse sanguine de repos dans l'artère cérébrale moyenne pour calculer la RA et la RV.

**Résultats**: Les régressions linéaires simples ont montré que le %$\dot{V}O_2$pic est relié significativement à la RV ($p=0.009$, $R^2=0.391$) et à la RA ($p=0.010$, $R^2=0.148$). Toutefois, les coefficients de régression indiquent des variations très faibles: une augmentation de 10% du %$\dot{V}O_2$pic est associée à une légère diminution de la RV ($m=0.62 \pm 0.11$ ; $\beta=-0.03$) et à une très faible diminution de la RA ($m=0.28 \pm 0.07$; $\beta=0.02$).

**Conclusion**: Ces résultats montre une relation statistiquement significative. Malgré cela, les coefficients beta restent faibles et poussent à la prudence quant à l'interprétation. Compte tenu des bienfaits vasculaires d'une $\dot{V}O_2$pic élevée, une étude sur un échantillon plus large avant et après un entrainement physique pourrait permettre d'obtenir des associations plus marquées.

# 4 - Différences de sexe dans les liens entre les déterminants de l'aptitude cardiorespiratoire et les fonctions cognitives chez les adultes aînés avec facteur de risque cardiovasculaire.

Pierre-Olivier Magnan[1, 2], Thomas Vincent[2], Flavie Gaudrea-Majeau[2, 3], Josep Iglesies-Grau[1, 2], Florent Besnier[1, 2], Emma Gabrielle Dupuy[1, 2], Christine Gagnon[2], Hânieh Mohammadi[2, 4], Martin Juneau[1, 2], Daniel Gagnon[2, 5], Claudine Gauthier[2, 6, 7], Tudor Vrinceanu[2], Anil Nigam[1, 2], Mathieu Gayda[1, 2], Louis Bherer[1, 2, 8]

[1]Département de Médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, [2]Centre de recherche et centre ÉPIC, Institut de Cardiologie de Montréal, [3]Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal, [4]Laboratoire d'imagerie optique et moléculaire, Institut de génie biomédical, Polytechnique Montréal, [5]École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de Médecine, Université de Montréal, [6]Département de physique, Université de Concordia, [7]Centre PERFORM, [8]Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

**Introduction**: Le lien entre la capacité cardiorespiratoire maximale ($VO_{2max}$) et la cognition chez les adultes âgées présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) demeure mal compris, notamment quant aux différences entre les sexes. Mieux comprendre ces différences pourrait orienter des interventions personnalisées pour prévenir le déclin cognitif.

**Objectif**: Examiner l'influence du sexe sur les associations entre les déterminants ventilatoires, cardiaques et périphériques du $VO_{2max}$ et les fonctions cognitives chez des adultes âgés avec FRCV.

**Méthodes**: 148 femmes et 56 hommes (70±6 ans) ont réalisé un test d'effort cardiopulmonaire maximal avec analyses des échanges gazeux et mesures hémodynamiques par impédancemétrie cardiaque. Les déterminants ventilatoires (ventilation alvéolaire ($V_A$), pente d'efficacité d'absorption d'oxygène (OUES), pente ventilation minute/$CO_2$ ($VE/VCO_2$)), cardiaques (puissance cardiaque (PC), index cardiaque (IC)) et périphériques (rapport absorption d'oxygène/puissance $VO_2$/Watts, différence artérioveineuse en $O_2$ ($c(a\text{-}v)O_2$)) ont été mesurés. Les fonctions exécutives et la vitesse de traitement ont été évaluées à l'aide des tests DSST, TMT et Stroop.

**Résultats:** Chez les femmes, le Stroop dénomination était associé à $V_A$, OUES, IC, $c(a\text{-}v)O_2$ ($p<.05$, $R^2=.32$), le Stroop alternance à $V_E/VCO_2$, $c(a\text{-}v)O_2$ ($p<.05$, $R^2=.41$), et le TMT-B à OUES, PC ($p<.05$, $R^2=.29$). Le Stroop inhibition était associé à IC, $c(a\text{-}v)O_2$ ($p<.05$, $R^2=.21$).

Chez les hommes, le Stroop dénomination était lié à $V_E/VCO_2$, $c(a\text{-}v)O_2$ ($p<.01$, $R^2=.30$), le Stroop lecture à $c(a\text{-}v)O_2$ ($p<.05$, $R^2=.41$), le DSST à $V_A$, OUES, $VO_2$/Watts ($p<.05$, $R^2=.49$), et le TMT-A à OUES, IC ($p<.01$, $R^2=.47$). Le Stroop inhibition était associé à OUES ($p<.05$, $R^2=.34$) et le TMT-B était lié à PC ($p<.01$, $R^2=.40$).

**Conclusion**: Chez les femmes, les déterminants du $VO_{2max}$ sont associés principalement aux fonctions exécutives, tandis que chez les hommes, ils sont davantage associés à la vitesse de traitement. Ces résultats soulignent l'importance de considérer le sexe pour développer des interventions ciblées chez les aînés avec FRCV.

# 5 - Effet de l’âge sur l'hydratation lors d’une exposition à la chaleur - The Human Heat Stress Project

Thomas Deshayes[1, 2], Adèle Mornas[1, 2], Soha Sardar[1], Josep Iglesies-Grau[1], Daniel Gagnon[1, 2]

[1]Centre ÉPIC, [2]École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal

Les déséquilibres hydro-électrolytiques sont l’une des principales causes d’hospitalisation liées à la chaleur chez les aîné.e.s. Toutefois, peu d’études ont examiné l’effet de l’âge sur le comportement d’hydratation dans ce contexte. Cette étude vise à tester l’hypothèse que l’avancée en âge est associée à un remplacement moins efficace des pertes sudorales.

Soixante-dix-sept participant.e.s âgé.e.s de 18 à 88 ans ont été exposé.e.s à 38 °C/60 % d’humidité pendant 4 heures, incluant 10 minutes de marche légère par heure. L’eau, servie à 15 ± 1 °C, était disponible à volonté, sans que les participant.e.s sachent que leur comportement d’hydratation était évalué. Les variables analysées comprenaient : l’urine sur 24 h collectée la veille de l’exposition, des échantillons sanguins collectés à l’arrivée et pendant l’exposition, ainsi que la perception de la soif, la production de sueur et le changement de masse corporelle pendant l’exposition.

Le volume urinaire pré-exposition (1,8 [1,6-2,0] L) et son osmolalité (536 [487-585] mOsm/kg) n’étaient pas associés à l’âge (r = 0,1 et -0,1), suggérant un état d’hydratation comparable au départ. Aucune relation n’a été observée entre l’âge et la soif (r = -0,1), la consommation de liquide (r = 0) ou la déshydratation (r = 0) pendant l’exposition. Toutefois, une forte hétérogénéité interindividuelle émerge avec l’âge avancée. Un quart de l’échantillon (n=19) a perdu >1 % de sa masse corporelle, et 13 % (n=10) a développé une hyponatrémie modérée (125-135 mmol/L). La majorité (63 %) des 19 personnes déshydratées >1 % étaient des hommes aînés (66 ± 17 ans), alors que la majorité (70 %) des 10 cas d’hyponatrémie concernaient des femmes aînées (59 ± 18 ans).

Ces données préliminaires suggèrent que l’âge avancé est associé à une vulnérabilité accrue aux troubles hydro-électrolytiques en contexte de chaleur, avec des profils possiblement distincts selon le sexe.

# 6 - Réponses cardiopulmonaires au pédalage excentrique à haute puissance: comparaison au mode concentrique isoénergétique

Marc-Etienne Villeneuve[1], Ruddy Richard[2], Jonathan Tremblay[1]

[1]École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, [2]Département de médecine du sport et des explorations fonctionnelles, CHU G. Montpied, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

**Introduction**: Le pédalage excentrique permet de produire une puissance mécanique plus élevée pour une consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) inférieure au pédalage concentrique. Des études menées à faible intensité (<300 W) ont rapporté un débit cardiaque ($\dot{Q}c$) et une fréquence cardiaque (FC) plus élevés en excentrique qu'en concentrique pour une $\dot{V}O_2$ équivalente (~150 mL ou 6%). Toutefois, les réponses physiologiques à l'exercice excentrique à haute intensité demeurent peu étudiées. Cette étude examine les réponses cardiopulmonaires à un exercice excentrique de haute intensité (jusqu'à ~1000 W), comparé à un exercice concentrique isoénergétique.

**Méthodes:** Neuf participants (3F, 6H; âge: 31,4±7,7 ans; $VO_2$max : 56,8±4,6 $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$), ayant complété 16 séances d'entraînement excentrique, ont réalisé une séance incrémentale dans chaque mode. Le $\dot{Q}c$ et la $\dot{V}O_2$ ont été mesurés en continu et moyennés sur les 60 dernières secondes de chaque palier. En excentrique, les paliers de 5 minutes correspondaient à 25, 50, 75 et 100 % de la puissance maximale atteinte à l'entraînement. En concentrique, la puissance était ajustée pour obtenir une $\dot{V}O_2$ équivalente.

**Résultats:** Au dernier palier, la Pmax est 4,2 fois supérieure en excentrique (748±22 vs 179±1 W) pour une $\dot{V}O_2$ similaire (2,38±0,67 vs 2,53±0,77 L/min; 56,8±19,2 vs 59,9±21,6 %$VO_2$max). Le mode excentrique mène à un $\dot{Q}c$ supérieur (+20 %, +4,45 $L \cdot min^{-1}$, $p<0,05$) et une fréquence cardiaque plus élevée (+22.9 bpm, $p<0,05$), avec des pressions artérielles réduites (PAS: -25±6,7 mmHg; PAD: -17,3±3,1 mmHg, $p<0,05$). La fréquence respiratoire augmente (+12,1 $cycles \cdot min^{-1}$, $p<0,05$) et les volumes courants diminuent (-0,421 L, $p<0,05$) avec le mode excentrique.

**Conclusion:** En contexte isoénergétique, le pédalage excentrique permet un travail musculaire nettement supérieur tout en induisant des réponses cardiopulmonaires distinctes, soutenant son intérêt pour les populations à capacité cardiorespiratoire limitée.

# 7 - Les vésicules extracellulaires d'origine plaquettaire pourraient contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires en ciblant spécifiquement la délivrance de l'APOA1 aux cellules endothéliales lymphatiques

Élizabeth Lacroix[1, 2], Nolwenn Tessier[1], Julie Guillemette[1], Davide Brambilla[2], Mary Sorci-Thomas[3], Catherine Martel[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]Medical College of Wisconsin

Le système lymphatique joue un rôle essentiel dans l'élimination des déchets périphériques. Des dysfonctions dans ce système peuvent contribuer au développement de plusieurs conditions, comme l'athérosclérose. Chez des souris prédisposées à développer l'athérosclérose, notre laboratoire a démontré qu'une mauvaise contraction lymphatique précède l'athérogenèse, compromettant ainsi l'élimination du cholestérol des artères. Une approche pour améliorer la fonction lymphatique consiste à exploiter les mécanismes endogènes qui en assurent l'intégrité. Les plaquettes sont cruciales dans le maintien du réseau lymphatique via leurs interactions avec les cellules endothéliales lymphatiques (CELs) aux interfaces sang-lymphes. Nous avons démontré qu'un traitement à l'apolipoprotéineA-1 (APOA1) chez des souris athérosclérotiques augmente l'adhésion et l'internalisation des plaquettes aux CELs, améliorent l'intégrité des vaisseaux lymphatique collecteurs et limitent la progression de l'athérosclérose. Toutefois, considérant que la lymphe est dépourvue de plaquettes, et que l'APOA1 exogène n'atteint que minimalement la lymphe, leurs effets au sein des vaisseaux lymphatiques (VLs) ne sont pas optimaux. Les plaquettes peuvent néanmoins étendre leurs bienfaits dans la lymphe par la production de vésicules extracellulaires (VEs) lors de leur activation. Ces VEs dérivées de plaquettes (PVEs) sont capables de transporter le cargo bioactif plaquettaire, et d'améliorer l'intégrité des CELs et la contractilité lymphatique. Nos résultats préliminaires suggèrent aussi que l'APOA1 agit également en synergie avec les PVEs pour potentialiser l'intégrité des CELs. Pour surmonter la faible accessibilité de l'APOA1 exogène à la lymphe, nous proposons de charger les PVEs en APOA1 afin d'effectuer un transport ciblé aux CELs, où l'APOA1 pourrait alors, à son tour, améliorer la capture des PVEs. L'électroporation s'est avérée efficace pour cette incorporation, tant membranaire qu'interne, sans toutefois compromettre la stabilité des PVEs. Ultimement, cette approche innovante pourrait cibler plus efficacement la lymphe afin d'y corriger la dysfonction lymphatique observée dans l'athérosclérose, et ainsi en freiner la progression.

# 8 - Understanding Nuclear Angiotensin Type I and Type II Receptor Function and Interaction

Mikhail Volkovich[1, 2], Juliana Dallagnol[3], Louis Villeneuve[2], Terry Hébert[1], Bruce Allen[2, 4]

[1]Université McGill, [2]Institut de Cardiologie de Montréal, [3]Institut National de la Recherche Scientifique, [4]Universtié de Montréal

**Introduction:** AT1Rs couples to both heterotrimeric Gq and β-arrestin1/2 but may also couple to other G proteins. AT2R is reported to couple with Gi and several reports indicate that it is important in AT1R inhibitor-mediated cardioprotective treatment, suggesting signaling crosstalk between AT1R and AT2R.

**Hypothesis:** Nuclear AT1Rs are involved in the cardiac fibrotic response and their effect is modulated by AT2Rs.

**Methods:** In collaboration with Dr. David Chatenet's laboratory at the Institut National de la Recherche Scientifique (INRS) we developed ten caged small molecule tools that theoretically allow for specific and biased targeting of G proteins or β-arrestin by AT1Rs and AT2Rs on the nuclear membrane. First, we assessed the caged ligands' effects on calcium release from the perinuclear space into the nucleus and nuclear nitric oxide ($NO_{nuc}$) production. Second, we assessed their impact on fibroblast biology by measuring transcript levels of collagens 1 and 3 (*Col1a1* and *Col3a1*), alpha-smooth muscle actin (*Acta2*), periostin (*Postn*) and TGF-β1 (*Tgfb1*). Third, we assessed apoptosis in ventricular fibroblasts when stimulated with biased and unbiased caged and extracellular ligands by TUNEL staining.

**Results:** First, caged ligands revealed differences in collagen 1 secretion when ventricular fibroblasts were stimulated with G protein- versus β-arrestin-biased ligands. G protein-ligands increased type 1 collagen secretion whereas β-arrestin-biased ligands failed to do so, suggesting biased AT1R signalling at the nuclear membrane. Second, caged biased ligands produced a weaker calcium release into the nucleus compared to their unbiased caged ligands and basal control. Third, $NO_{nuc}$ levels were higher than basal when myofibroblasts are stimulated with a caged β-arrestin-biased ligand (cSI). However, when AT1Rs or the NO synthase were inhibited, $NO_{nuc}$ levels return to basal. Fourth, multiple differences were found at the *Col1a1*, *Col3a1*, *Acta2*, *Postn*, and *Tgfb1* transcript levels in atrial and ventricular myofibroblasts and quiescent fibroblasts.

# 9 - Étude du rôle de l'interleukine 37 dans la résolution de l'inflammation et la prévention de la fibrillation auriculaire provoquées par la maladie du cœur droit.

Orlane Neuilly[1, 2], Rim Younes[1, 2], Charles-Alexandre LeBlanc[2], Mozhdeh Mehdizadeh[2], Feng Xiong[2], Patrice Naud[2], Jiening Xiao[2], Colombe Roy[2], Raoul DaSi Kemgni[2], Martin Sirois[1, 2], Jean-François Tanguay[2], Jean-Claude Tardif[2], Roddy Hiram[1, 2]

[1]Université de Montréal, [2]Institut de Cardiologie de Montréal

**Introduction:** La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus commune. L'âge, l'insuffisance cardiaque, ou la maladie cardiaque droite (MCD) sont des facteurs de risque majeurs de la FA. Des agents pro-inflammatoires comme l'interleukine-(IL)-18, sont communément sur-exprimés chez les patients atteints de FA et de ses facteurs de risque. L'interleukine-(IL)-37, un antagoniste du récepteur de l'IL-18, permet de prévenir l'inflammation. Cependant, le rôle de l'IL-37 dans le contexte de la FA et la MCD demeure inexploré.

**Hypothèse:** Un traitement quotidien avec l'IL-37 peut inhiber l'inflammation et prévenir la vulnérabilité à la FA dans la MCD.

**Méthodes:** Une ligature du tronc pulmonaire (LTP) a été réalisée à J0 afin d'induire une MCD chez des rats Wistar (225-275g) mâles et femelles. Les rats Sham n'ont pas reçu de LTP. Dans chaque groupe, la moitié des animaux a reçu une dose quotidienne d'IL-37 (1µg/kg) à partir de J0, 8 heures post-chirurgie, jusqu'à J21 post-chirurgie. Une échocardiographie et une étude électrophysiologique ont été réalisées *in vivo* à J21. Le rôle de l'IL-37 a été évalué *in vitro,* au niveau des fibroblastes et cardiomyocytes auriculaires isolés et traités pendant 24h en condition pro-inflammatoire (IL-18). L'expression de protéines et gènes impliqués dans la FA a été analysée par Western-blot et qPCR.

**Résultats:** À J21 post-LTP, les rats du groupe LTP ont développé une MCD associée à plus de FA que les rats Sham et LTP traités à l'IL-37. Les échocardiographies ont révélé une hypertrophie auriculaire droite chez les rats LTP traités ou pas avec l'IL-37. La cartographie optique a démontré que la MCD réduisait la vitesse de conduction auriculaire droite. L'IL-37 induit une diminution de la fibrose et des marqueurs inflammatoires (IL-1ß, IL-18, IL-6).

**Conclusion:** L'IL-37 pourrait réduire le risque de FA en atténuant l'inflammation auriculaire induite par la MDC.

# 10 - Alterations in normal-appearing white matter microstructure of watershed zones in coronary artery disease and their link to cognition

Ali Rezaei[1, 2, 3], Zacharie Potvin-Jutras[1, 2, 3], Stefanie A. Tremblay[1, 2, 3], Dalia Sabra[1, 2, 4], Safa Sanami[1, 2, 3], Christine Gagnon[2], Brittany Intzandt[5, 6], Lindsay Wright[1, 2, 3], Ilana R. Leppert[7], Christine L. Tardif[7, 8, 9], Christopher J. Steele[3, 10, 11], Josep Iglesies-Grau[2, 12], Anil Nigam[2, 12], Louis Bherer[2, 12, 13], Claudine J. Gauthier[1, 2, 3]

[1]Physics Department, Concordia University, Montreal, [2]Centre Epic and Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, [3]School of Health, Concordia University, Montreal, [4]Department of Biomedical Science, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, [5]BrainLab, Hurvitz Brain Sciences Research Program, Sunnybrook Research Institute, Toronto, [6]Dr Sandra Black Centre for Brain Resilience and Recovery, Sunnybrook Research Institute, Toronto, [7]McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, Montreal, [8]Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, [9]Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montreal, [10]Department of Psychology, Concordia University, Montreal, [11]Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, [12]Department of Medicine, Université de Montreal, Montreal, [13]Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal

**Introduction**: White matter (WM) is especially vulnerable to hypoperfusion, especially in the low perfusion watershed zones. Although lesion burden has long been the standard marker of injury, microstructural changes in normal-appearing WM (NAWM) may also be impacted [1]. Here, we use Quantitative Susceptibility Mapping to probe how coronary artery disease alters magnetic susceptibility (X, which reflects myelin and iron) in watershed NAWM and the link between X and cognition.

**Methods**: The study includes 43 CAD patients (age = 68.2 ± 8.7 years, 8 females) and 36 healthy controls (HC) (age = 64.1 ± 7.8, 10 females). Each participant underwent a cognitive assessment from which composite scores were calculated[2]. MRI data were acquired on a 3T Siemens Skyra at the Montreal Heart Institute. Tissue segmentation was done using BISON [3] and QSM maps were reconstructed using the TGV algorithm[4]. Watershed regions were generated using an arterial territories atlas[5] to calculate average X in each ROI. Linear models were utilized for group comparison and relationship with cognition. P-values were FDR-corrected (0.05).

**Results**: Results show that average X in total and regional watershed regions is significantly higher in CAD. There is a significant negative linear relationship between verbal episodic memory and average X in all watershed zones. No such patterns were observed in non-watershed regions.

**Discussion**: Elevated susceptibility solely occurred in NAWM watershed of CAD likely reflects demyelination mainly occurring in watershed regions, consistent with the effects of lower perfusion in these regions[6]. This lower myelin content is associated with poorer verbal episodic memory, highlighting the vulnerability of NAWM to vascular dysfunction and the need for preventative interventions to preserve brain health in CAD.

**Reference**: [1]Sun, *et al. Neuroimage* (2024). [2]Desjardins-Creau, *et al. J Gerontol*(2014). [3]Dadar, et al. *MRM*(2021). [4]Langkammer, *et al Neuroimage*(2015). [5]Liu, *et al. Sci Data*(2023). [6]Poirier, *et al. JMRI*(2024)

# 11 - Identifier des variants génétiques impactant les complications cliniques chez les patients drépanocytaires

Vanessa Bellegarde[1, 2, 3], Guillaume Lettre[1, 3, 4]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Département de biochimie et médecine moléculaire, [3]Université de Montréal, [4]Département de médecine

L'anémie falciforme (ou drépanocytose) est la principale maladie monogénique sur la planète. Elle se caractérise par la forme en faucille des globules rouges présents dans le sang. Par conséquent, ces globules déformés empêchent l'oxygène d'être transporté efficacement aux organes vitaux du corps humain. De plus, cette forme inhabituelle rend les cellules plus susceptibles à lyser et s'agglomérer dans les petits vaisseaux sanguins, et ainsi bloquer la circulation sanguine, ce qui peut entraîner des complications telles que l'ostéonécrose, l'accident vasculaire cérébral, le priapisme, l'ulcère de jambe et la cholécystectomie. Ces complications peuvent également inclure des crises vaso-occlusives douloureuses ou des syndromes thoraciques aigus pouvant être fatals. Il est important de se questionner si certains variants génétiques qui n'auraient pas été identifiés jusqu'à maintenant pourraient avoir un impact significatif sur ces différentes complications.

J'ai mené des méta-analyses intégrant les cohortes GEN-MOD (379 participants), CSSCD (1279 participants) et Walk-PHaSST (421 participants). Ces analyses, couvrant 22 millions de variants génétiques, avaient pour objectif d'identifier des variants associés aux complications de la drépanocytose. Cette démarche a permis de mettre en évidence des associations significatives, notamment entre le gène UGT1A et la cholécystectomie, une relation déjà rapportée dans la littérature. Par ailleurs, plusieurs autres variants ont franchi le seuil universel des GWAS ($5\times10^{-8}$), mais leur pertinence reste incertaine en raison de la taille limitée de notre méta-analyse, suggérant qu'ils pourraient être des faux positifs. Pour remédier à cette limitation et renforcer la puissance statistique, j'envisage d'inclure une nouvelle cohorte, nommée OMG, dans les analyses futures. Cette intégration pourrait non seulement confirmer les résultats existants, mais aussi permettre l'identification de nouveaux variants génétiques, ouvrant ainsi la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour prévenir ou traiter les complications spécifiques de cette maladie.

# 12 - Intégration de données GWAS et single cell pour la priorisation de SNP dans les maladies cérébro- et cardiovasculaires

Jennifer Zevounou[1, 2], Guillaume Lettre[1, 2]

[1]Université de Montréal, [2]Institut de Cardiologie de Montréal

Les études d'association pan-génomiques (GWAS) ont permis l'identification de milliers d'associations statistiques entre les maladies cérébro-cardiovasculaires (MCCV) et variants génétiques, dont les potentiels effets biologiques doivent encore être confirmés. Or, le nombre d'association étant trop important, il est nécessaire de prioriser les variants les plus susceptibles d'être responsable de ces maladies. De précédents travaux du laboratoire laissent penser que les variants génétiques provoquant les MCCV impactent probablement les fonctions endothéliales.

Une première analyse d'héritabilité partitionnée réalisée pour neuf MCCV (migraine, maladie coronarienne, pression sanguine systolique/diastolique, maladie d'Alzheimer, AVC, varices, diabète de type II, anévrisme), a révélé une contribution importante de la génétique des cellules endothéliales dans l'explication de la variation phénotypique observée chez ces MCCV.

Une fois notre hypothèse de départ validée, nous avons établi une stratégie qui nous a permis de prioriser les variants génétiques associés aux MCCV avec un potentiel impact sur la fonction endothéliale. Grâce à des jeux de données multi-omiques (RNAseq,scRNAseq et scATACseq) nous avons identifié les gènes les plus exprimés dans les cellules endothéliales, et utilisé des modèles de prédiction afin caractériser leurs régions de régulation. Parmi les 146125 variants étudiés, 1735 variants, répartis au sein de 231 loci à travers le génome et ciblant 562 gènes, sont priorisés. Leur impact sur les cellules endothéliales sera ensuite caractérisé au cours d'expérience d'édition du génome comme le base editing. À terme, nous souhaitons caractériser la régulation génétique des fonctions endothéliales, expliquer comment elles sont altérées par les variants génétiques et peuvent mener au développement de MCCV.

# 13 - The effect of the linkage disequilibrium between rs7124442 and rs11030119 variants in the gene coding for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on platelet function

Charlotte Aubin[1, 2], Imane Boukhatem[1, 2], Jessica Blais[1, 2], Samuel Fleury[1, 2], Mélanie Welman[1], Marie-Pierre Dubé[1, 3], Jean-Claude Tardif[1, 3], Georges Jourdi[1, 2, 4, 5], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, [2]Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, [3]Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, [4]Université Paris Cité, INSERM, Therapeutic Optimization in Neuropharmacology, Paris, [5]Biological Hematology Department, Hôpital Lariboisière, Paris

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is primarily known for its role in neuroplasticity and memory preservation, but it is also abundant in platelets, where its release promotes platelet activation, aggregation, and clot stabilization. Its impact on cardiovascular diseases is ambiguous, with some studies suggesting it offers vascular protection, while others indicate it may enhance platelet aggregation and destabilize atherosclerotic plaques.

This project aims to investigate the effects of the BDNF variants rs7124442 and rs11030119, which are linked by linkage disequilibrium, on platelet function.

Participants homozygous for rs7124442 and the rs11030119 variants were recruited from the Montreal Heart Institute Biobank, along with sex- and age (±5 years)-matched controls. Platelet aggregation was assessed by light transmission aggregometry, while ROTEM was used to evaluate the thromboelastic properties of clots.

Carriers of the rs11030119 variant (A/A, n=20) also carried the reference allele for rs7124442 (C/C, n=20), consistent with linkage disequilibrium ($r^2$=0.78). Matching (n=20) on sex (50%) and age (69 [66; 73] vs 67 [61; 70] years) was successful. Carriers of the rs11030119 A/A - rs7124442 C/C genotype had a higher BMI (32 [25; 34] vs 26 [23; 29]) and more often presented with cardiovascular risk factors, e.g. hypertension (53% vs 45%), and dyslipidemia (53% vs 25%). When taken separately, rs11030119 variant carriers displayed increased platelet sensitivity in response to BDNF, which was normalized when accounting for rs7124442 genotype. Moreover, coagulation parameters (PT, INR, PTT) and clot viscoelastic properties were within normal ranges, and similar between genotypes.

The rs7124442 and rs11030119 present a linkage disequilibrium, with carriers of the variant for one SNP also carrying the reference allele of the other. Taken individually, each genotype is associated with modest changes in platelet reactivity. However, when accounting for linkage disequilibrium, no aberrant phenotype in platelet function is discernible.

# 14 - The effect of sex in the genetic architecture of hematuria

Frida Lona Durazo[1, 2], Ian R. Dinsmore[3], Michelle T McNulty[4, 5], Matthew G Sampson[4, 5, 6, 7], Tooraj Mirshahi[3], Alexander R Chang[8, 9], Andrew D Patterson[10, 11, 12], Moumita Barua[12, 13, 14, 15], Sarah A Gagliano Taliun[1, 16, 17]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]Department of Genomic Health, Geisinger, [4]Division of Pedriatric Nephrology, Boston's Children's Hospital, [5]Kidney Disease Initiative, Broad Institute, [6]Division of Renal Medicine, Brigham and Women's Hospital, [7]Department of Pediatrics, Harvard Medical School, [8]Department of Population Health Sciences, Center for Kidney Health Research, [9]Department of Nephrology, Geisinger, [10]Divisions of Epidemiology and Biostatistics, Dalla Lana School of Public Health, [11]Genetics and Genome Biology, Research Institute at The Hospital for Sick Children, [12]Institute of Medical Sciences, University of Toronto, [13]Division of Nephrology, University Health Network, [14]Department of Medicine, University of Toronto, [15]Toronto General Hospital Research Institute, [16]Department of Medicine, Université de Montréal, [17]Department of Neurosciences, Université de Montréal

Sex and gender play important roles in health and disease across complex human traits, including nephrology outcomes. In the case of kidney traits, sex-differential genetic effects, which can be attributed to hormone levels, gene regulation on the sex chromosomes and other factors, have not been thoroughly explored. To begin to fill this gap, we employed in silico approaches to investigate sex-differential genetic associations with hematuria (i.e., blood in the urine), an understudied condition that can be associated with kidney complications. In particular, we performed sex-specific genome-wide association analyses in the white British subset of the UK Biobank for hematuria, with replication in two independent cohorts of European genetic ancestry (Million Veteran Program and Geisinger MyCode). We then assessed sex-differential genetic effects using three computational approaches: 1) sex by genotype interaction analysis of lead variants, 2) case-only genome-wide interaction (COGWI) analysis, and 3) analysis of genome-wide sexually dimorphic effects. We identified significant sex interaction effects (Bonferroni-corrected $p$-value $< 0.0055$) of genetic variants in two collagen type IV genes *(COL4A4* and *COL4A2*), which code for proteins that make up the major structural component of the kidney glomerular basement membranes. Through the COGWI analysis, we identified two signals encompassing the genes *TMC7* (chromosome 16) and *ZDHHC15* (chromosome X) that merit further investigation. Finally, we explored the pleiotropic *COL4A2* region, which has established associations with various traits, focusing on female-specific kidney and cardiovascular traits through Bayesian colocalization analysis, and identified rs55940034 as a candidate causal variant across most traits assessed. Overall, an increased understanding of sex-differing genetic effects associated with hematuria will be important in the development of personalized therapies for kidney outcomes.

# 15 - Tendances de prescription de l'acide acétylsalicylique chez les patients souffrant de MCAS subclinique

Laura Catherine Proulx[1], Meriem Lahneche[1], Audrey Feng-Émond[1], Robert Avram[1, 2, 3], Jean-François Tanguay[1, 2], Guillaume Marquis-Gravel[1, 2]

[1]Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, [2]Département de médecine, Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal, [3]HeartWise.AI, Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal

**Introduction**: L'usage de l'acide acétylsalicylique (AAS) en prévention secondaire des maladies coronariennes athérosclérotiques (MCAS) obstructives est bien établi. Toutefois, il n'existe pas de recommandation ou d'évidence justifiant son utilisation en MCAS subclinique (non-obstructive). L'objectif de cette étude est de décrire les tendances de prescription de l'AAS chez cette population.

**Méthodologie**: Une étude observationnelle de cohorte, monocentrique et rétrospective fut effectuée entre le 1er janvier et le 31 décembre 2022 à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Celle-ci incluait les patients ayant subi une coronarographie élective démontrant une MCAS subclinique, définie comme une sténose <50% du tronc commun, <70% des autres territoires ou non-significative avec les outils interventionnels. L'issue primaire était la prescription d'AAS dans les 30 jours post-coronarographie. Les issues secondaires incluaient la prescription d'AAS 31 à 365 jours post-coronarographie et la survenue d'un évènement (syndrome coronarien aigu, revascularisation ou mortalité).

**Résultats**: Sur 1390 dossiers médicaux électroniques révisés, 395 patients, âgés de 68,8 ±10,5 ans, ont été inclus. 53,7% d'entre eux ont subi leur coronarographie pour une évaluation préopératoire, 35,9% pour l'investigation d'une angine stable et 10,3% pour d'autres causes. L'AAS a été prescrit à 13,2% des patients dans les premiers 30 jours et à 23,8% 31 à 365 jours post-coronarographie. 38,7% des patients en prenaient déjà et l'ont poursuivi. Dans l'année suivant leur intervention, 20 patients, dont 18 sous AAS, ont souffert d'un évènement. Les prédicteurs indépendants de prescription d'AAS, identifiés via une régression logistique multivariée, étaient le sexe masculin, les antécédents de dyslipidémie ou d'insuffisance rénale chronique stades 3-5, l'absence de fibrillation/flutter auriculaire, ainsi qu'une angine stable suspectée comme indication de coronarographie.

**Conclusion**: Dans un centre de cardiologie quaternaire, environ 75% des patients souffrant d'une MCAS subclinique prennent ou se font prescrire de l'AAS dans l'année post-coronarographie. Des études randomisées sont nécessaires pour bien définir sa place en MCAS subclinique.

# 16 - Investigation du rôle de la sortiline en tant que co-récepteur du p75NTR dans la biologie et la fonction des plaquettes

Samaan Abiad[1, 2], Samuel Fleury[1, 2], Imane Boukhatem[1, 2], Mélanie Welman[1], Bruce G. Allen[1, 3], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Centre de recherche, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, [2]Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, [3]Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal

**Introduction**: Les plaquettes sont des cellules anucléées bien connues pour leur rôle dans l'hémostase et le maintien de l'intégrité vasculaire. Cependant, des études récentes ont suggéré leur implication dans des processus physiopathologiques, notamment dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. En plus de stocker et de libérer divers neurotransmetteurs, les plaquettes constituent la principale source périphérique de BDNF, un facteur neurotrophique majeur. Les plaquettes expriment également des récepteurs du BDNF, incluant TrkB et $p75^{NTR}$. Ce dernier, en interaction avec la sortiline, un co-récepteur transmembranaire, forme un complexe capable d'induire l'apoptose dans le système nerveux central via la liaison au pro-BDNF. Le rôle de cette interaction dans les plaquettes reste encore peu exploré.

**Objectif:** Cette étude vise à explorer le rôle de la sortiline en tant que co-récepteur du $p75^{NTR}$ dans les plaquettes humaines.

**Méthodologie:** Pour ce faire, nous avons quantifié l'expression de la sortiline dans les plaquettes par immunobuvardage (Western blot) et cytométrie de flux, évalué l'interaction entre la sortiline et $p75^{NTR}$ par co-immunoprécipitation, et analysé les voies de signalisation activées après stimulation au pro-BDNF, en ciblant notamment la voie ERK1/2.

**Résultats:** Les résultats ont confirmé l'expression de la sortiline dans les plaquettes humaines, mais les tests de co-immunoprécipitation n'ont pas permis de démontrer une interaction fonctionnelle entre la sortiline et $p75^{NTR}$. De plus, la stimulation par le pro-BDNF n'a pas induit d'activation nette de la voie ERK1/2 dans les plaquettes.

**Conclusion:** Bien que l'expression de la sortiline ait été confirmée, nos résultats suggèrent que l'interaction fonctionnelle entre la sortiline et $p75^{NTR}$ dans les plaquettes reste à démontrer. Ces observations soulignent la complexité du rôle des neurotrophines en dehors du système nerveux central et encouragent la poursuite d'études supplémentaires pour mieux comprendre les fonctions non-hémostatiques des plaquettes.

# 17 - The impact of the rs2233667 variant of Prohibitin 1 on platelet and megakaryocyte PHB1 and p75NTR levels

Yanitsa Petkova[1, 2], Charlotte Aubin[1, 2], Imane Boukhatem[1, 2], Samuel Fleury[1, 2], Jessica Blais[1, 2], Mélanie Welman[1], Georges Jourdi[1, 2, 3, 4], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Montreal Heart Institute Research Center, Montreal, [2]Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, [3]Paris Cité University, INSERM, Therapeutic Optimization in Neuropharmacology, OTEN U1144, 75006, Paris, [4]Department of Biological Hematology, Lariboisière Hospital, AP-HP. Nord, Paris

**Purpose:** Prohibitin 1 (PHB1) is a multifunctional protein involved in transcriptional regulation, including that of the p75 neurotrophin receptor (p75NTR). Given the association of both genes with cardiovascular diseases, we investigated the impact of the *rs2233667* variant of the PHB1 gene, linked to thrombotic disorders, on PHB1 and p75NTR expression levels, as well as on platelet and megakaryocyte function.

**Methods:** Platelets and hematopoietic stem cells (CD34+) were isolated from whole blood collected from carriers (C/C, n=14) and non-carriers (G/G, n=14) of the *rs2233667* variant, matched for sex and age (± 5 years), recruited from the Montreal Heart Institute Biobank. CD34+ cells were differentiated *in vitro* into megakaryocytes over a period of 14 days. The expression levels of PHB1, p75NTR and platelet activation markers (PAC-1, CD62p, and CD40L) were measured by flow cytometry.

**Results:** Flow cytometry analysis revealed a significantly higher expression of PHB1 (86.3 (77.0; 91.9)% vs. 2.1 (0.7; 3.3)%) and p75NTR (87.7 (58.3; 93.8)% vs. 29.6 (17.8; 37.0)%) in megakaryocytes of carriers compared to non-carriers of the *rs2233667* variant. In platelets, PHB1 was undetectable regardless of genotype, whereas p75NTR receptor expression was significantly higher in non-carriers (18.0 (10.0; 20.6)% vs. 38.5 (21.4; 48.9)%). Platelet count and mean platelet volume were comparable between genotypes, however, in whole blood analyses, carriers of the *rs2233667* variant showed a significantly reduced expression of the platelet activation markers PAC-1 (0.0 (0.0; 0.0)% vs. 1.1 (0.4; 6.5)%), CD62p (19.9 (13.8; 23.5)% vs 34.0 (27.9; 42.8)%), and CD40L (4.5 (0.9; 5.9)% vs 7.4 (4.2; 10.8)%).

**Conclusion:** The *rs2233667* variant modulates the expression of PHB1 and p75NTR in megakaryocytes and platelets. Further studies are underway to characterize the localization of PHB1 in platelets and megakaryocytes, and to better understand the effect of the variant on thrombosis and hemostasis.

# 18 - L’optimisation des traitements de l’insuffisance cardiaque: défis et perspectives pour les pharmaciens communautaires

Christopher Dinh[1], François Tournoux[2], Serge Lepage[3], Normand Racine[4], Denis Brouillette[4], Patrick Prud'Homme[5], François P. Turgeon[1], Yvonne Khamla[1], Simon De Denus[4], Lyne Lalonde[1], Leslie Hausermann[4], Jean-Lucien Rouleau[4], Eileen O'Meara[4]

[1]Université de Montréal, [2]Centre universitaire de santé McGill, [3]Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, [4]Institut de Cardiologie de Montréal, [5]CIUSSS-MCQ

**Introduction:** L’optimisation des thérapies guidées par les lignes directrices (GDMT) est essentielle pour améliorer le pronostic des patients atteints d’insuffisance cardiaque (IC). Une meilleure collaboration entre les pharmaciens communautaires (PCs) et spécialistes en IC pourrait faciliter ce processus alors qu’encore trop d’inertie thérapeutique est observée au Québec. Le but de ce projet était donc d’abord d’identifier les obstacles et défis rencontrés par les PCs et spécialistes en IC à cette potentielle collaboration.

**Méthodes:** Un sondage en ligne (46 questions) a été élaboré pour les PCs et spécialistes en IC au Québec. Ce sondage a été diffusé parmi plusieurs organisations professionnelles au cours du dernier trimestre de 2024. Au total, 104 PCs et 113 spécialistes en IC y ont participé.

**Résultats:** Les PCs souhaitent être plus impliqués dans les soins des patients ICs. Leur disposition à optimiser les GDMT est supérieure à celle de les initier (3,7 vs 2,7 sur une échelle de 5 points). Ceci concorde avec les attentes des spécialistes en IC, préférant voir les PCs se concentrer sur l’optimisation des GDMT plutôt que sur leur initiation (3,7 vs 2,8/5). Les principaux défis auxquels sont confrontés les PCs sont les suivants 1) pouvoir évaluer correctement l'état d'un patient (84% des participants); 2) accéder aux informations médicales des patients comme la fraction d’éjection du ventricule gauche et communiquer efficacement avec l'équipe soignante (66%); et 3) disposer d’outils éducatifs spécifiques (53 %). Pour les spécialistes en IC, l'absence de voies de communication établies entre eux et les PCs reste l’obstacle le plus important (51% des répondants).

**Conclusion:** Globalement, 67% des participants au sondage sont intéressés par l'implication des PCs dans l'optimisation des GDMT, en partenariat avec les spécialistes en IC. Le succès dépendra de l'amélioration de la communication, de l'accès à l'information et du développement de programmes éducatifs.

# 19 - Signature métabolique des patients avec ventricule droit systémique et insuffisance cardiaque

Marilee Demonceaux[1, 2], Caroline Daneault[3], Isabelle Robillard[3], Marie-Alexandre Chaix[2, 4], Matthieu Ruiz[3, 5]

[1]Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Département de médecine, Université de Montréal, [3]Plateforme métabolomique, Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, [4]Centre de cardiopathies congénitales adultes, Institut de Cardiologie de Montréal, [5]Département de nutrition, Université de Montréal

**Objectifs:** Dans la transposition des gros vaisseaux, le ventricule droit (VD) assure le rôle systémique d'une physiologie biventriculaire, avec 60% des patients développant de l'insuffisance cardiaque (IC) avant l'âge de 40 ans. L'hypothèse principale est que le VD systémique (VDs) ne parvient pas à s'adapter à la postcharge accrue, entraînant un remodelage métabolique contribuant à la progression de l'IC. Cette étude vise à (1) identifier les signatures métaboliques associées à l'IC du VDs et (2) les corréler à des paramètres cliniques.

**Méthode:** La cohorte PARACYS-RV incluait 15 patients adultes avec dysfonction modérée à sévère du VDs. L'évaluation initiale comprenait: échocardiographie, NT-proBNP et analyse métabolomique plasmatique par spectrométrie de masse, incluant une quantification ciblée des acides aminés (AA), acides organiques et intermédiaires du cycle de Krebs, ainsi qu'une analyse lipidomique non ciblée. Les 15 patients ont été appariés à 15 individus sains, selon l'âge et le sexe.

**Résultats:** Une signature métabolique distincte a été identifiée chez les patients avec VDs et IC, caractérisée par une diminution significative de 12 AA et 32 lipides, incluant des céramides, phospholipides et sphingomyélines. Plusieurs de ces lipides étaient positivement corrélés ($p < 0.05$) à la fraction de raccourcissement de surface (FAC), suggérant un déséquilibre de l'homéostasie lipidique membranaire pouvant contribuer à l'IC. De plus, une augmentation significative de 7 triglycérides et 3 acylcarnitines, dont Car (18:2) positivement corrélée au NT-proBNP ($p < 0.05$), reflète une perturbation de l'oxydation des acides gras telle que décrite dans l'IC.

**Conclusion:** Cette signature métabolique pourrait refléter des mécanismes spécifiques de l'IC chez les patients avec VDs. De futures études sur des cohortes plus nombreuses sont nécessaires afin de valider ces signatures et évaluer leur potentiel en tant que biomarqueurs pour la détection précoce de l'IC et le développement de thérapies ciblées pour le VDs.

# 20 - Habitudes de vie en cardiopathies congénitales

Juba Sait[1, 2], Marie-Alexandre Chaix[1, 2], Veronique Roy[1], Paul Khairy[1, 2], Annie Dore[1, 2], Blandine Mondésert[1, 2], Francois-Pierre Mongeon[1, 2], Matthieu Ruiz[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal

**Introduction**: Les cardiopathies congénitales (CC) complexes avec insuffisance cardiaque ou à risque d'insuffisance cardiaque ont des impacts sur les habitudes de vie des patients. Une compréhension approfondie des conséquences sur l'activité physique, la nutrition et la santé mentale permettrait d'améliorer la prise en charge des patients atteints de CC complexes.

**Méthodes**: Une étude prospective a été effectuée sur 84 patients avec CC modérées à sévères (31 Tétralogies de Fallot, 26 ventricules droits systémiques avec transposition des gros vaisseaux, 7 Ebsteins et 20 Fontans) recrutés dans le cadre de la biobanque CCP[3]. Chaque patient a une étude des habitudes de vie par auto-questionnaires: (1) **activité physique** évaluée par l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), (2) **nutritionnel** évalué par un score d'adhérence à la diète méditerranéenne, (3) **de santé mentale** évaluée par le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), score d'anxiété et de dépression, et la perception de la maladie évaluée par le Brief Illness Perception Questionnaire (BIPq).

**L'objectif** est de déterminer la réponse à ces questionnaires en fonction du type de CC et des données cliniques notamment les antécédents d'insuffisance cardiaque, la présence de tachycardie ventriculaire soutenue, la classe NYHA, la capacité d'effort, la fonction du ventricule systémique et l'hypertension pulmonaire. Les résultats seront présentés en moyenne et intervalles de confiance chez tous les patients et par sous-type de CC, L'association entre les critères et les données cliniques sera examinée avec un test de corrélation ou un test d'indépendance de Khi2 de Pearson.

**Résultats attendus***:* un niveau d'activité physique significativement plus faible chez les patients ayant une circulation de type Fontan comparativement aux autres formes de CC. Par ailleurs, nous anticipons des niveaux élevés d'anxiété, de dépression et de perception de la maladie en cas de la classe NYHA élevée ou d'antécédents d'insuffisance cardiaque.

# 21 - Rôle de la protéine B4GALNT1 dans les perturbations du métabolisme des lipides gangliosides dans les maladies mitochondriales liées à MTFMT

Laura Valentina Mora Gualteros[1, 2], Matthieu Ruiz[1, 2], Caroline Denault[2], Sonia Deschênes[2], Gabriel Ichkan[3]

[1]Département de Nutrition, Université de Montréal, [2]Institut de Cardiologie de Montréal, [3]Université de Montréal

**Problématique**: Les maladies mitochondriales se caractérisent par des mutations génétiques sur des gènes mitochondriaux ou nucléaires incluant notamment le gène MTFMT. Dans le laboratoire, nous avons récemment identifié des dérégulations lipidiques dans des fibroblastes humains ayant la mutation MTFMT (MTFMT-) et plus particulièrement une accumulation des gangliosides GM3 mais une diminution des formes subséquentes dont GM1. Ainsi, les OBJECTIFS de ce projet se basent sur l'identification des acteurs moléculaires responsables de cette dérégulation lipidique et la modulation des niveaux de gangliosides par la forme GM1.

**Méthodologie**: Pour valider l'expression génique et protéique de l'enzyme responsable de la transformation de GM3 en GM1, B4GALNT1, dans les cellules MTFMT-, nous avons utilisé la PCR quantitative et l'immunovubardage. En réponse à un traitement de 24h par une forme purifiée de GM1 (50µM), la lipidomique non-ciblée par spectrométrie de masse a été utilisée pour évaluer la réponse lipidomique à ce traitement.

**Résultats**: Nos résultats démontrent une diminution de 90% et de 50% de l'expression génique et protéique, respectivement, de B4GALNT1 dans la lignée MTFMT-. En réponse au traitement GM1, nous observons une normalisation partielle de certaines classes lipidiques et notamment une diminution des triglycérides et esters de cholestérol, tandis que les phospholipides de type choline sont eux réaugmentés.

**Discussion**: Nous avons donc identifiés dans la lignée humaine MTFMT-, un nouveau mécanisme impliquant une dérégulation des lipides gangliosides de manière B4GALNT1-dépendante. Un traitement de courte durée avec la forme GM1 des gangliosides permet partiellement de renverser les perturbations lipidomiques qui restent à être évaluées sur un temps plus long. En outre, des analyses sont en cours dans le laboratoire pour surexprimer B4GALNT1 en vue de tenter une normalisation de ces perturbations lipidiques.

# 22 - Performance of peptide-HLA predictors in SARS-CoV-2 immunogenic epitope detection

Issam Saadie[1, 2], David Hamelin[1, 2, 3], Jean-Christophe Grenier[1], Fatima Mostefai[1, 2, 3], Julie Hussin[1, 2, 3, 4]

[1]Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, [2]Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, [3]Mila - Quebec AI Institute, Montréal, [4]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal

In this age of ever-advancing technological accomplishments, more and more tools allowing for fast and inexpensive analysis of data have emerged. These tools could be effectively used in the study of the SARS-CoV-2 virus, a topic of most importance in the last years. But despite their immense potential, concerns remain about the accuracy of current tools. Thus, the thorough investigation into their performance is imperative if we aim to implement them in research pipelines. In the context of investigating the effect of mutations of SARS-CoV-2 on its escape to CD8+ T-cells, we look at the interaction of SARS-CoV-2 epitopes with the human leukocytes antigens (HLA) using peptide-HLA (pHLA) predictors.

We hypothesize that using pHLA predictors, we will accurately detect mutations that cause the loss of binding between an epitope and a HLA, preventing the detection of the viral infection by CD8+ T-cells and leading to an immune escape.

Utilizing 3 distinct datasets - a dataset containing SARS-CoV-2 epitopes, a dataset containing meningioma epitopes and a final dataset compiling viral and cancerous epitopes - we evaluated the performance of 3 of the most widely recognized pHLA predictors: NetMHCpan, MHCFlurry, MixMHCpred, and a novel tool, promising HLA equity, MHCGlobe, using a simple but comprehensive benchmarking pipeline.

The tools showed comparable results among each other when evaluated within the same benchmarking dataset. We found, however, that the performance of the tools decreases greatly when evaluating viral epitopes in contrast to the almost ideal performance with cancerous epitopes. We found that a major imbalance of data availability in public repositories has led to suboptimal training of current tools. Our results also highlight the need for closer collaboration between experimental scientists and bioinformaticians.

# 23 - Le rôle du variant rs1187325, situé sur le gène codant pour la tyrosine kinase B, dans la fonction plaquettaire

Jessica Blais[1, 2], Imane Boukhatem[1, 2], Mélanie Welman[1], Marie-Pierre Dubé[1, 3], Jean-Claude Tardif[1, 3], Georges Jourdi[1, 2], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Faculté de pharmacie, Université de Montréal, [3]Faculté de médecine, Université de Montréal

**Introduction:** Le gène codant pour le récepteur kinase B de la tropomyosine (TrkB), qui lie le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), contient plusieurs variants. Le polymorphisme rs1187325 (C>G) se trouve dans la région promotrice. Il a été associé à des niveaux d'expression plus élevés de TrkB dans les cellules endothéliales et à un risque réduit de maladie coronarienne. L'objectif est de déterminer l'effet de la variation rs1187325 (C>G) sur la fonction plaquettaire.

**Méthodologie:** Les participants ont été recrutés à partir de la Biobanque de l'ICM. Les niveaux d'expression de TrKB ont été mesurés par cytométrie, qPCR et Western Blot et la fonction plaquettaire dans les plaquettes lavées par lumi-agrégométrie.

**Résultats:** La fréquence de l'allèle mineur G dans la Biobanque de l'ICM était de 44,6% permettant de recruter et d'apparier sur le sexe et l'âge (±5 ans), 7 femmes et 7 hommes homozygotes pour l'allèle G et l'allèle de référence C. Les porteurs GG avaient des niveaux d'ARNm environ deux fois plus haut, mais les niveaux de la protéine de TrkB étaient similaires entre les deux groupes par immunobuvardage. Par cytométrie en flux, la proportion de plaquettes positives pour TrkB était légèrement inférieure chez les porteurs CC (75.5[69.0;79.9] vs 85.4 [80.1;90.3]%, p=0,04). Néanmoins, ces derniers avaient une sensibilité plaquettaire accrue au BDNF, formant des agrégats plaquettaires plus rapidement et à des concentrations inférieures.

**Conclusion:** Les porteurs du génotype GG semblaient avoir une expression marginalement accrue du récepteur TrkB, mais présentaient néanmoins un phénotype en termes de réponses fonctionnelles au BDNF sous forme d'agrégation plaquettaire, comparativement aux porteurs du génotype de référence.

# 24 - L'effet du variant rs2072446 du gène codant pour le récepteur pan-neurotrophique p75NTR sur la réponse plaquettaire au BDNF.

Anne-Sophie Marceau[1, 2], Samuel Fleury[1, 2], Jessica Blais[1, 2], Florence Lipp[1, 2], Imane Boukhatem[1, 2], Mélanie Welman[1], Marie-Pierre Dubé[1, 3], Jean-Claude Tardif[1, 3], Georges Jourdi[1, 2], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]1 Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, [2]2 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, [3]3 Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal

**Introduction**: Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) induit l'agrégation plaquettaire lorsqu'il interagit avec son récepteur (TrkB). Le récepteur pan-neurotrophique (p75NTR) ayant aussi pour ligand le BDNF est également présent dans les plaquettes et pourrait contribuer à ce phénomène. Le polymorphisme rs2072446 (17:49510457C>T) du gène codant pour p75NTR engendre la substitution de la sérine pour une leucine dans une région importante pour la glycosylation du récepteur. On pose l'hypothèse que le variant rs2072446 impacte le profil de modifications post-traductionnelles et les niveaux du récepteur p75NTR, ainsi que l'agrégation plaquettaire en réponse au BDNF.

**Méthodes**: Quatorze sujets (7 hommes et 7 femmes) portant le variant rs2072446 et 14 contrôles appariés sur l'âge et le sexe ont été recrutés de la Biobanque. Les plaquettes ont été isolées du sang complet par centrifugation différentielle. La masse de p75NTR a été analysée par immunobuvardage. Les niveaux d'agrégation plaquettaire au BDNF et aux agonistes classiques ont été mesurés par agrégométrie optique. Les niveaux d'expression membranaires et totaux ont été mesurés par cytométrie en flux et par ELISA.

**Résultats**: Une bande de masse légèrement plus élevée était présente par immunobuvardage chez les porteurs du variant rs2072446 comparativement aux porteurs de l'allèle de référence. Les niveaux d'expression membranaires (14,6 [10;19]% vs 9,3 [7,5;25,8]%, p=0,77) et intracellulaires (19,6 [5,3;40,4]% vs 18,6 [14,2;43]%, p=0,82) de p75NTR étaient semblables entre les 2 génotypes, ce qui a été confirmé par ELISA (124,4 ± 34,6 vs 123,6 ± 39,4 pg/2,5 x108 plaquettes, p=0,96). Les courbes concentration-réponse au BDNF étaient comparables entre les groupes.

**Conclusion**: Le variant rs2072446 semble entraîner une modification de la structure immature de p75NTR, mais ne semble pas affecter les niveaux membranaires et totaux du récepteur dans les plaquettes ni l'agrégation plaquettaire au BDNF.

# 25 - Chromatin landscape and enhancer-gene interaction differences between three cardiac cell types

Yonglin Zhu[1, 2], Jean-Christophe Grenier[2], Raphaël Poujol[2], Olivier Tastet[2], Chang Jie Mick Lee[3, 4], Svenja Koslowski[2], Marouane Benzaki[1, 2], Roger Foo[3, 4], Julie Hussin[1, 2, 5], Chukwuemeka George Anene-Nzelu[1, 2]

[1]Département de Biochimie et Médecine Moléculaire, Université de Montréal, Montréal, [2]Research Centre, Montreal Heart Institute, Montréal, [3]Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, [4]National University Heart Centre, Singapore, [5]Mila - Quebec Artificial Intelligence Institute, Montréal

Genome-wide association studies (GWAS) have identified single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that are associated with a specific phenotype. One limitation for the identification of disease-relevant genes from GWAS results is that most of the SNPs identified are non-coding. Mapping non-coding SNPs to enhancers is a known approach to relate the non-coding variant to a disease-relevant gene. While previous focusing on cardiac diseases using this approach has been carried out for the contractile and predominant cell type in the heart -cardiomyocytes (CMs), the involvement of other non-CM cell types has not been looked at.

We hypothesized that characterizing cell-type-specific enhancer-gene interactions (EGIs) for these non-CMs, namely cardiac fibroblasts (CFs), endothelial cells (ECs), and smooth muscle cells (SMCs), followed by mapping cardiac-disease-associated non-coding SNPs to those enhancers could lead to disease-relevant gene identification and provide insights for future mechanistical research.

We have employed the activity-by-Contact (ABC) model, which integrates assay for transposase-accessible chromatin sequencing (ATAC-seq), H3K27ac chromatin immunoprecipitation with sequencing (ChIP-seq), and high-throughput chromosome conformation capture with H3K27ac immunoprecipitation (H3K27ac HiChIP) data for the three non-CMs.

We have identified the landscape of cell-type specific EGIs in cardiac cells. Furthermore, a higher similarity of the chromatin accessibility profile (ATAC-seq) between CF and SMC compared to CF and EC, and SMC and EC was observed. Finally, overlapping identified EGIs with cardiac-disease-associated non-coding variants has allowed to identify a QT-interval-associated SNP that has been mapped to the enhancer regions of an EC-specific EGI.

# 26 - Phénotype biochimique et comportemental d'un modèle murin du syndrome de Leigh franco-canadien porteur de la mutation Lrpprc A354V

Marie-Flore Fourn[1, 2], Valentin Clapatiuc[2], Sonia Deschênes[2], Solène Boitard[3], Marie-Ève Higgins[2], Sylvie Lesage[4], Matthieu Ruiz[1, 2]

[1]Département de nutrition, Université de Montréal, [2]Institut de Cardiologie de Montréal, [3]Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, [4]Centre de Recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosement

**Problématique**: Le syndrome de Leigh franco-canadien est une maladie génétique causée par la mutation A354V du gène *Lrpprc*. Ceci entraine une désorganisation des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale tissu-dépendante affectant la fonction du foie, du muscle squelettique (MS) et du cerveau.

Notre **objectif** est de caractériser un modèle murin exprimant la mutation A354V selon l'hypothèse qu'elle entrainera un défaut d'expression de LRPPRC avec un remodelage mitochondrial tissu-spécifique perturbant la fonction de nos organes d'intérêt.

**Méthodologie**: Notre modèle murin est un knock-in (KI) inductible au tamoxifène (TAM) permettant l'excision d'un seul allèle de *Lrpprc*, l'allèle restant portant la mutation A354V. Pendant 8 semaines, la prise alimentaire, le poids et la glycémie ont été suivis. Au sacrifice, l'expression protéique de LRPPRC et des complexes de la chaîne respiratoire est évaluée par immunobuvardage dans chacun de nos organes d'intérêt. L'activité et la température sont suivis par télémétrie. Des tests comportementaux (*Open Field Test, Elevated Plus Maze*) sont utilisés pour renseigner du comportement anxiogène et de l'activité locomotrice.

Nos **résultats** montrent que 8 semaines post-TAM, les souris KI présentent une perte de poids >20%, malgré une prise alimentaire inchangée, ainsi qu'une glycémie diminuée. L'expression de LRPPRC est diminuée dans le foie (-80%), le MS (-40%) et le cerveau (-10%). Ceci est associé à une diminution de l'expression des complexes I et IV dans le foie et le MS tandis que le cerveau présente une altération de l'ensemble des complexes. Les analyses de télémétrie révèlent une activité et une température réduites et les tests comportementaux montrent une diminution de l'activité locomotrice mais un comportement moins anxiogène.

**Discussion**: Ce modèle KI reproduit les atteintes biochimiques et fonctionnelles retrouvées chez les patients, il est donc pertinent pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et éventuellement tester de nouvelles approches thérapeutiques ou nutritionnelles.

# 27 - A high containing menaquinone-4 diet mitigates inflammation in 16-month-old male mice subjected to vascular calcification

Lisa Monteschio[1, 2], Clémence Lafon[1, 2], Guylaine Ferland[1, 2]

[1]Montreal Heart Institute, [2]Université de Montréal

La vitamine K (VK), bien que principalement connue pour son rôle dans la coagulation sanguine, est également impliquée dans la fonction cérébrale et la cognition. En particulier, la forme cérébrale de VK, la ménaquinone-4 (MK-4), possède des propriétés anti-inflammatoires. L'inflammation étant un facteur clé dans le développement de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, il est essentiel d'explorer le rôle potentiel de MK-4 dans la modulation de l'inflammation cérébrale et périphérique.

Notre étude visait à évaluer les effets d'une supplémentation en MK-4 sur l'inflammation et la cognition dans un modèle de vieillissement et de rigidité artérielle. Des souris mâles C57Bl/6 âgées de 3 et 16 mois ont été nourries soit avec une alimentation enrichie en phylloquinone (K1, 0,1 mg/Kg, condition contrôle), soit avec un régime supplémenté en MK-4 (100 mg/Kg). La rigidité artérielle a été induite par l'application de chlorure de calcium (CaCl2) sur la carotide droite, tandis que les groupes témoins ont reçu du chlorure de sodium (NaCl).

L'inflammation périphérique a été évaluée par la quantification des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires dans le sérum, tandis que l'inflammation cérébrale a été mesurée dans l'hippocampe par immunomarquage des protéines GFAP et AIF-1. Chez les souris âgées traitées au CaCl2, la supplémentation en MK-4 a significativement réduit les niveaux circulants d'IL-6, IL-22, IL-17F, MIP-2 et MIP-3a ($p<0,05$), ainsi que l'expression hippocampique de GFAP et AIF-1 ($p<0,05$). Aucun effet de la diète n'a été observé chez les jeunes souris.

Ces résultats suggèrent que la MK-4 pourrait atténuer l'inflammation induite par la rigidité artérielle et ainsi favoriser la préservation de la cognition au cours du vieillissement.

Cette étude a été financée par les IRSC.

# 28 - Impact de la vitamine K sur les protéines Matrix Gla Protein et Gas6 dans un modèle de rigidité artérielle - protocole de recherche chez des souris femelles âgées de 3 mois

Inès Giangiordano[1], Anaëlle Labrie[1], Bouchra Ouliass[1], Guylaine Ferland[1, 2]

[1]Montreal Heart Institute Research Centre, Montreal, QC, Canada, [2]Département de Nutrition, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

La vitamine K (VK) est un cofacteur essentiel de l'enzyme gamma-glutamyl carboxylase (CGCX) qui catalyse la réaction d'activation de certaines protéines appelées « vitamine K-dépendantes » (VKDPs). Parmi celles-ci, *Matrix Gla Protein* (MGP) est une protéine spécifiquement exprimée dans les tissus sujets à la calcification tels que les artères et le cartilage. Lors de son activation, MGP se lie au calcium et limite la calcification contribuant ainsi à l'intégrité vasculaire. *Growth arrest-specific 6* (*Gas6*), une autre protéine de la famille des VKDPs, est exprimée de manière ubiquitaire dans l'ensemble des tissus. Dans le système cardiovasculaire en particulier, *Gas6* contribue également, bien que de manière plus indirecte, à prévenir la calcification des gros vaisseaux. **Objectif.** Mesurer l'impact du statut en vitamine K de souris femelles âgées de 3 mois sur l'activation des VKPDs *Matrix Gla Protein* (MGP) et *Gas6*. **Devis expérimental.** Ce projet utilise un modèle murin de rigidité artérielle induite par l'application de $CaCl_2$ sur l'artère carotide, reproduisant ainsi le phénomène observé lors du vieillissement normal. Le groupe contrôle est traité avec du NaCl. Des souris femelles (C57BL/6) de 3 mois sont nourries avec l'une des quatre diètes suivantes: phylloquinone ($VK_1$) - diète pauvre (0.1 mg/kg diète), normale (1 mg/kg diète) ou enrichie (10 mg/kg diète) - et MK-4 enrichie (100 mg/kg diète). **Mesures**. L'activation des VKDPs *Matrix Gla Protein* (MGP) et *Gas6* sera quantifiée avec la technique biochimique du *Western blottin*g, en mesurant et comparant les expressions des formes actives et non-actives de ces protéines dans le tissu artériel provenant des différents groupes de souris femelles de 3 mois. Projet financé par les IRSC.

# 29 - Assessment of global and local genetic correlations between kidney-related traits and late-onset neurodegenerative diseases

Sadaf Gawhary[1], Le Chang[2, 3], Lyza Maameri[2], Frida Lona-Durazo[2, 3], Sarah Gagliano Thaliun[3]

[1]Faculty of Medicine, Université de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]Montréal Heart Institute

The two most prevalent late-onset neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), implicate millions of individuals worldwide, resulting in substantial burdens to affected individuals, their caregivers and healthcare systems. Epidemiological data suggest links between chronic kidney disease and metrics of kidney function and neurodegenerative diseases. However, the genetic underpinnings influencing both kidney health and neurodegeneration remain unclear. To fill this gap, we assessed global and local genetic correlations between six kidney-related traits and AD or PD to shed light on the shared genetic contributors.

Powered by large-scale genome-wide association study (GWAS) summary statistics for AD and PD as well as for six kidney-related traits, we systematically estimated pairwise global and local genetic correlations to understand shared genetic contributions between kidney function and neurodegeneration. We also comprehensively interrogated the impact of the inclusion of proxy cases within the neurodegenerative disease GWAS as well as possible sex-differential effects. Finally, we conducted gene-set enrichment analysis evaluating the protein-coding genes within the identified correlated loci to pinpoint possible mechanisms driving the correlations.

We observed significant or suggestive global genetic correlations between PD and at least one of the tested kidney-related traits, but none for AD. Local correlations were observed between PD or AD and various kidney-related traits. Both global and local correlation results were affected by the inclusion of proxy cases and by sex-stratification. Gene-set enrichment analyses highlighted potential pathways linking kidney health and neurodegeneration, including hippocampal volume and body fat distribution metrics.

In summary, our findings suggest promising directions for future research into the potential relationship between kidney-related traits and late-onset neurodegenerative diseases. A better understanding of the role of kidney function in neurodegeneration can elucidate new mechanisms or targets to reduce the burden of late-onset neurodegenerative diseases, and thereby present future implications for a systemic approach to improving brain health.

# 30 - ETO de sauvetage: aller au cœur de l'apprentissage

Magdalena Krawiec[1], Issam Tanoubi[1, 2], André Denault[1, 3]

[1]Université de Montréal, [2]CAAHC, [3]Institut de Cardiologie de Montréal

L'échographie transoesophagienne (ETO) de sauvetage est un outil diagnostique essentiel qui permet d'évaluer le cœur lorsque la superficie du thorax n'est pas disponible, d'investiguer la cause d'instabilité hémodynamique ou d'évaluer l'efficacité de la réanimation cardiaque.

L'acquisition des compétences en ETO de sauvetage passe par une maitrise de l'anatomie en 3D du cœur et/ou des autres organes. Cependant, les cours existants n'explicitent pas comment intégrer cette spécificité au sein d'un cours de développement de compétences en ETO.

Quoi de plus, les ressources technologiques et professionnelles nécessaires au fonctionnement des cours existants sont un frein à leur distribution étendue (Nazarian et al., 2020; Arntfied et al., 2015; Swerdlow et al., 2024).

L'objectif de recherche est donc de proposer et d'évaluer la faisabilité d'une intervention pédagogique pour l'enseignement d'un atelier d'apprentissage multi-source en ETO de sauvetage.

Un cours d'ETO de sauvetage à trois modules sera développé, comprenant un module asynchrone, un module synchrone sur simulateur en ligne et une journée en présentiel sur simulateur. Il sera fondé sur un alignement pédagogique rigoureux assurant le développement de l'ensemble des compétences nécessaires en ETO de sauvetage, en particulier les relations anatomiques.

Il sera évalué auprès de résidents en anesthésiologie et des *fellows* de soins intensifs naïfs à l'ETO. En effet, après complétion du cours, ils seront demandés de réaliser trois séquences sur un simulateur présentant différentes pathologies. L'acquisition des images seront évalués par deux experts à l'externe de manière anonyme. La capacité d'identifier la pathologie, le temps requis pour réaliser la séquence ainsi que le niveau de confiance seront pris en notes. La quantité de ressources (nombre de tuteurs et simulateurs) sont examinés également.

# 31 - Combinaison de vasodilatateurs pulmonaires inhalés en chirurgie cardiaque: un examen de la portée

Leah Soto[1], Arianne Lareau[1], Marie-Phillip Ducharme[1], Mahsa Elmi-Sarabi[1], Stéphanie Jarry[1], André Denault[1]

[1]Département d'anesthésiologie, Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

**Contexte**: L'hypertension pulmonaire est un facteur de risque de morbidité et mortalité accrues en chirurgie cardiaque. L'utilisation d'une combinaison d'agents vasodilatateurs inhalés peut avoir un meilleur effet sur la résistance vasculaire pulmonaire en chirurgie cardiaque sans l'effet secondaire systémique de l'hypotension observée avec les agents intraveineux. Dans cet examen de la portée, nous décrivons et synthétisons la littérature disponible sur l'utilisation d'une combinaison d'agents vasodilatateurs inhalés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire et/ou de dysfonction ventriculaire droite chez les adultes et les enfants subissant une chirurgie cardiaque.

**Méthodologie**: Nous avons recherché les bases de données MEDLINE, EMBASE et CENTRAL pour toutes publications antérieures à mars 2024 examinant des patients adultes ou pédiatriques subissant une chirurgie cardiaque et recevant une combinaison de thérapies inhalées pour l'hypertension pulmonaire et/ou une dysfonction ventriculaire droite.

**Résultats**: Nous avons identifié 20 études incluant 429 patients. Les combinaisons de thérapies inhalées rapportées dans la littérature étaient l'oxyde nitrique ou la milrinone combinée avec des analogues de la prostacycline. Sur les 20 études, 15 ont rapporté des bienfaits hémodynamiques des thérapies, notamment la diminution de l'hypertension pulmonaire et l'amélioration de la fonction ventriculaire droite. On a également observé une diminution d'utilisation de vasopresseurs et/ou d'inotropes en période intra-opératoire et postopératoire. L'impact des résultats cliniques, tels que la difficulté dans le sevrage de la circulation extracorporelle et la durée du séjour aux soins intensifs, ont mené à des résultats contradictoires et aucune étude n'a rapporté un impact sur la mortalité, la durée du séjour à l'hôpital, ou d'autres complications intra-opératoires ou postopératoires.

**Conclusions**: Les thérapies combinées sont des alternatives thérapeutiques prometteuses pour le traitement de l'hypertension pulmonaire et/ou de la dysfonction ventriculaire droite en chirurgie cardiaque, mais plus d'études sont requises afin de pouvoir déterminer leur effet systémique et leur impact sur les résultats cliniques.

**Mots-clés**: Hypertension pulmonaire; ventricule droit; chirurgie cardiaque; circulation extracorporelle; unité des soins intensifs; oxyde nitrique; milrinone; prostacycline

# 32 - APPEASED: Assessing Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of daily Enteric- coated Aspirin in patients with StablE Diabetes

Cassandra Kezouh[1, 2], Florence Lipp[1, 2], Catherine Roy[1, 2], Marie-Ève Newberry[1, 2], Samara Bloom[1, 2], Mélanie Welman[1], Guillaume Marquis-Gravel[1, 2], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Institut de cardiologie, [2]Université de Montréal

**Purpose:** Diabetes is a significant cardiovascular risk factor, increasing 2- to 4-fold the risk of myocardial infarction or death. Aspirin is recommended to reduce thrombotic risk in patients with cardiovascular disease. However, its effectiveness in primary cardiovascular prevention for diabetic patients remains uncertain. The APPEASED trial aims to assess the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of response to aspirin in patients with diabetes, and to evaluate the feasibility of conducting a larger-scale trial investigating the potential benefits of alternative aspirin dosing regimens.

**Methods:** Diabetic subjects with no documented cardiovascular disease were eligible. Platelet activity was measured on day 0, before any aspirin intake, and on day 7 after six days of daily intake of 81 mg enteric-coated aspirin. During the second visit, blood samples was collected before and after ingestion of the last tablet (24 hours and 2 hours post-dose). Platelet aggregation was assessed with light transmission aggregometry (LTA) in response to arachidonic acid (AA). Thromboxane B2 (TxB2) levels were measured by ELISA, and COX-1 acetylation was evaluated by western blotting. Feasibility parameters included rates of recruitment, completion of study visits and adhesion to all doses.

**Results:** Ten participants (20%) showed insufficient inhibition of platelet function in response to AA 24 hours after aspirin intake. However, 2 hours after intake, all subjects displayed adequate inhibition. Aspirin reduced TxB2 levels and acetylated COX-1, confirming its pharmacological efficacy. Recruitment rates were low, suggesting a multi-centre study would be required, but other feasibility parameters were met for a larger trial.

**Conclusion:** One fifth of diabetic patients were non-responders to aspirin 24 hours after the last dose, while 0% were non-responders 2 hours after intake, pointing at pharmacodynamics rather than pharmacokinetic causes of poor response. This variability in responses suggests an alternative mechanism of platelet activation in a high proportion of diabetic patients on aspirin.

# 33 - Sirop d'érable et endurance cycliste: maximisation de l'oxydation des glucides et de la performance

Philippe Parent[1, 2], Jonathan Tremblay[1, 2]

[1]Centre EPIC, [2]Université de Montréal

L'exercice prolongé d'endurance nécessite un apport continu en glucides (CHO) afin de maintenir la performance. Toutefois, l'absorption intestinale peut devenir limitante, en particulier au-delà de 60 g/h ou à des intensités supérieures à 75 % du $VO_2$max. Le transporteur SGLT1, responsable de l'absorption du glucose, peut être saturé à haute dose, limitant l'oxydation exogène. Le saccharose, combinant glucose et fructose, permet une absorption simultanée via les transporteurs SGLT1 et GLUT5, optimisant ainsi l'utilisation des CHO. Le sirop d'érable, riche en saccharose (~97 % de ses CHO), représente une source naturelle, peu transformée et potentiellement bien tolérée de CHO à absorption rapide. Cette étude vise à identifier la dose optimale de sirop d'érable permettant de maximiser l'oxydation exogène des CHO et la performance en cyclisme. Trente cyclistes masculins compléteront sept visites en laboratoire. Les deux premières permettront de mesurer la tolérance au glucose, le $VO_2$max et la puissance maximale (PPO). Une visite de familiarisation au test jusqu'à épuisement (TTE) précédera quatre essais randomisés : ingestion d'un placebo (eau sucrée) ou d'une solution de sirop d'érable apportant 60, 80 ou 100 g/h de CHO, au cours de 90 minutes de cyclisme à 65 % de PPO, puis d'un TTE à 75 % de PPO. L'oxydation des substrats sera mesurée par calorimétrie indirecte respiratoire combinée au traçage isotopique au $^{13}C$. Des échantillons sanguins et de gaz expirés permettront d'évaluer les métabolites, l'enrichissement isotopique et les contributions hépatiques et musculaires à la fourniture de glucose. Des questionnaires mesureront l'inconfort gastro-intestinal, la perception de l'effort, la palatabilité et la douleur musculaire. En plus de valider l'efficacité du sirop d'érable comme alternative aux boissons sportives commerciales, cette recherche soutient le développement de produits issus de l'industrie acéricole canadienne.

# 34 - Effect of age on physiological heat strain during hot and humid heat exposure- The Human Heat Stress Project

Soha Sardar[1, 2], Adèle Mornas[1, 2], Thomas Deshayes[1, 2], Daniel Gagnon[1, 2]

[1]Montreal Heart Institute, [2]Université de Montréal

**Introduction:** A direct consequence of climate change is an increased frequency, intensity, and duration of extreme heat events posing heightened health risks globally. Aging is associated with a greater risk of heat-related hospitalization and mortality. However, it remains unclear how if these greater health risks are due to greater physiological heat strain.

**Objective and hypothesis:** This study investigates the effect of age on physiological strain during hot and humid heat exposure. We hypothesized that older adults would experience a greater increase in core temperature and heart rate, and greater dehydration.

**Methodology:** 8 older (65-88 years, 6F), 6 middle-aged (40-64 years, 4M), and 10 young (18-39 years, 7F) healthy adults were exposed to a 38ºC environment with 60% humidity for 4 hours. To simulate activities of daily living, participants performed 10 minutes of treadmill walking every hour at an energy expenditure of ~3.5 METs. Participants could drink water ad libitum. Rectal temperature and heart rate were recorded continuously. Dehydration was calculated as the relative change in nude body mass from pre- to post-exposure. Data are reported as mean ± standard deviation.

**Results:** Rectal temperature increased by 0.6 ± 0.2ºC in older adults , 0.5 ± 0.4ºC in middle-aged adults, and 0.4 ± 0.3ºC in young adults. Heart rate increased by 11 ± 5 bpm in older adults, 14 ± 7 bpm in middle-aged adults, and 9 ± 6 bpm in younger adults. Dehydration was -0.64 ± 0.86 % in older adults, -0.17 ± 0.83% in middle-aged adults, and -0.69 ± 0.27% in young adults.

**Conclusion:** These preliminary results suggest that thermal and cardiac strain during hot and humid heat exposure do not differ markedly as a function of age in healthy adults. However, younger adults appear to experience greater dehydration.

**Funding:** Canadian Institutes of Health Research

# 35 - Développement de PheWeb 2.0 pour le partage des résultats d'analyses d'associations génétiques stratifiés du ÉLCV

Justin Bellavance[1], Sarah Gagliano-Taliun[1]

[1]Université de Montréal

Avec le développement de la recherche génomique, les études d'association pangénomique (GWAS) stratifiées sont de plus en plus utilisées pour analyser l'influence génétique spécifique au sexe et à l'ancestralité sur les maladies complexes. Cependant, les outils web actuels manquent de fonctionnalités adéquates pour explorer ces résultats, ce qui entrave leur interprétation clinique et translationnelle.

Mon projet de maîtrise, PheWeb 2.0, est une version améliorée et entièrement réécrite de la plateforme PheWeb, et conséquemment optimisée pour les GWAS stratifiés. Elle permet la comparaison interactive des résultats par sexe et par ancestralité, l'exploration des interactions gène-sexe et le filtrage dynamique des associations. Une API publique facilite l'intégration avec d'autres outils et bases de données.

L'application de PheWeb 2.0 aux résultats de GWAS stratifiés par sexe, tirés de l'étude canadienne longitudinale sur le vieillissement (ÉLCV), met en évidence son potentiel clinique pour identifier des déterminants génétiques spécifiques. Cette mise à jour améliore l'accessibilité des données et soutient la médecine de précision en facilitant l'interprétation des GWAS intégrant des facteurs d'ascendance et de sexe.

# 36 - Étude du cargo protéique des vésicules extracellulaires plasmatiques pour l'identification précoce des patients à hauts risques de maladies cardiovasculaires.

Mona Mesples[1], Nolwenn Tessier[2], Elizabeth Lacroix[1], Andreea Milasan[3], Marion Pilard[3], Abira Sathasivan[1], Guillaume Marquis-Gravel[1], Jean-Claude Tardif[1], Catherine Martel[1, 3]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Nantes, [3]Université de Montréal

Les vésicules extracellulaires (VE) sont des entités circulantes libérées par les cellules activées ou en apoptose. Elles transportent divers biomolécules (ARN, protéines, lipides) et jouent un rôle clé dans la communication intercellulaire. Les VE sont un biomarqueur idéal pour de nombreuses pathologies, notamment par leur capacité à refléter l'état de leurs cellules d'origine et par leur méthode de prélèvement non-invasive. L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique responsable de l'élévation des niveaux sanguins de cholestérol associé aux lipoprotéines à basse densité. Elle mène à une athérosclérose précoce, principal facteur de risque cardiovasculaire. Au Québec, 1 personne sur 270 est atteinte de HF, mais moins de 10 % sont diagnostiquées, et souvent après l'apparition de pathologies cardiovasculaires. Il est donc primordial de pouvoir identifier ces patients à hauts risque précocement, avec des méthodes fiables et accessibles. Nous posons l'hypothèse que les VE des individus atteints de HF présentent une signature protéique spécifique liée à leur mutation génétique, ce qui permettrait une détection plus précoce et précise de la maladie, tout en identifiant les patients à risque de complications cardiovasculaires. Notre laboratoire a constitué une cohorte comprenant des individus atteints de HF (traités par thérapies hypolipidémiantes ou non) ainsi que des sujets sains avec ou sans antécédents familiaux. Les VE plasmatiques ont été triées par cytométrie en flux puis analysées LC-MS/MS pour en étudier le contenu protéique entre les différents groupes. Les résultats montrent notamment que certaines protéines impliquées dans l'inflammation et le transport lipidique diffèrent chez les individus avec HF non traitée et chez les personnes saines avec antécédents, et demeurent inchangées pour les participants avec HF traitée. Ultimement, l'identification de protéines affectées contenues dans les VE pourrait mettre en lumière des biomarqueurs potentiels pour améliorer la détection de la HF et mieux comprendre l'impact du fardeau génétique sur le profil protéique.

# 37 - Brain-derived neurotrophic factor enhances megakaryocyte maturation and promotes proplatelet formation

Imane Boukhatem[1, 2], Izabella Andrianova[3], Abigail Ajanel[3], Mélanie Welman[1], Robert Campbell[3], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Faculté de pharmacie, Université de Montréal, [3]Department of Emergency Medicine, Washington University School of Medicine

**Purpose:** Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is a neurotrophin with essential functions in the central nervous system and a growing role in cardiovascular homeostasis. Platelets serve as the primary peripheral reservoir of BDNF, containing concentrations up to 1000-fold higher than neurons. However, the origin of platelet-derived BDNF remains unclear, with emerging evidence suggesting megakaryocytic synthesis. This study investigates the megakaryocytic origin of BDNF and its role in megakaryopoiesis.

**Methods:** Human $CD34^+$ progenitor cells were differentiated into megakaryocytes in vitro. Western blotting, flow cytometry, and confocal microscopy assessed BDNF and TrkB expression. The effects of BDNF (200 ng/ml) on megakaryocyte maturation were evaluated via ploidy analysis and proplatelet formation assays. TrkB inhibitors (GNF5837, 1 µM; Cyclotraxin B, 10 µM) and a BDNF-neutralizing antibody (10 µg/ml) were used to block BDNF action. CRISPR-Cas9-mediated BDNF knockdown assessed its role in megakaryocyte development. BDNF release was quantified over 14 days, and internalization of extracellular BDNF by mature megakaryocytes was examined.

**Results:** BDNF and TrkB were confirmed in megakaryocytes and proplatelet extensions. Exogenous BDNF enhanced megakaryocyte ploidy and proplatelet formation, whereas TrkB inhibition or BDNF neutralization significantly reduced these processes. BDNF knockdown impaired megakaryocyte maturation and proplatelet formation, highlighting its role in thrombopoiesis. BDNF levels in culture supernatants increased significantly on day 14, coinciding with proplatelet formation. Intracellular BDNF was present at days 7 and 14, but release occurred primarily at the final stage, indicating regulated secretion. Mature megakaryocytes rapidly internalized extracellular BDNF, suggesting an active mechanism for modulating BDNF availability.

**Conclusion:** This study provides direct evidence that megakaryocytes produce platelet BDNF and establishes BDNF as a key regulator of megakaryocyte maturation. The findings highlight the dynamic interplay between BDNF secretion and uptake, offering insights into its role in hematopoietic regulation. Future research should explore its broader implications in platelet function and thrombotic disorders.

# 38 - Le récepteur p75NTR contribue à l'agrégation plaquettaire médiée par le brain-derived neurotrophic factor sans affecter l'apoptose et l'inflammation

Samuel Fleury[1, 2], Imane Boukhatem[1, 2], Jessica Blais[1, 2], Anne-Sophie Marceau[1, 2], Yanitsa Petkova[1, 2], Mélanie Welman[1], Bruce G. Allen[1, 3], H. Uri Saragovi[4, 5], Marie Lordkipanidzé[1, 2]

[1]Centre de recherche, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, [2]Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, [3]Departments of Biochemistry and Molecular Medicine, Pharmacology and Physiology, and Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, [4]Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, Montréal, [5]Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montréal

**Introduction:** Le récepteur aux neurotrophines p75 ($p75^{NTR}$) a été découvert au cerveau, où il lie le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et son précurseur le proBDNF. En présence de BDNF, $p75^{NTR}$ s'associe au récepteur TrkB afin de stimuler la survie et la croissance neuronale. Toutefois, en présence de proBDNF, $p75^{NTR}$ interagit avec la sortiline pour induire la production d'espèces oxygénées réactives (ROS) et l'apoptose. Étonnamment, ces protéines sont aussi retrouvées dans les plaquettes, où le BDNF induit l'agrégation plaquettaire via l'activation de TrkB. Bien que $p75^{NTR}$ soit aussi présent dans les plaquettes, son rôle physiologique dans ces cellules reste inconnu.

**Objectif:** Déterminer le rôle physiologique de $p75^{NTR}$ dans la biologie plaquettaire en investiguant l'effet de ses ligands sur l'apoptose, la production de ROS et l'agrégation plaquettaire.

**Méthodologie:** Les plaquettes lavées ont été isolées du sang complet prélevé de volontaires sains par centrifugation. La production de ROS a été quantifiée par cytométrie avec la sonde $H_2$DCFDA. L'apoptose plaquettaire a été mesurée par cytométrie par double marquage pour l'annexine V et les caspases 3 et 7 clivées. L'agrégation plaquettaire en présence d'antagonistes de $p75^{NTR}$ (THX-B et TAT-pep5) a été monitorée par agrégométrie optique. Les voies signalétiques ont été investiguées par immunobuvardage.

**Résultats:** Le BDNF et son précurseur n'induisent pas la production de ROS ni l'apoptose dans les plaquettes. Tandis que le proBDNF n'induit pas l'agrégation plaquettaire, l'agrégation au BDNF est partiellement inhibée par les antagonistes de $p75^{NTR}$, suggérant que l'implication de $p75^{NTR}$ repose sur son interaction avec TrkB. La phosphorylation STAT3 induite par le BDNF n'était toutefois pas diminuée par ces antagonistes.

**Conclusion:** Les résultats suggèrent une implication de $p75^{NTR}$ dans l'agrégation plaquettaire au BDNF, mais pas dans l'apoptose ni la production de ROS. Des études supplémentaires sont requises pour mieux comprendre les voies de signalisation régulées par $p75^{NTRE}$ dans les plaquettes humaines.

# 39 - Prospection et investigation des contributions du LINC01629 dans la fonction cardiaque

Marouane Benzaki[1, 2], Mick Lee[3, 4], Svenja Koslowski[1, 2], Yonglin Zhu[1, 2], Talal Fawaz[1, 2], Stanley Nattel[1, 2], Guillaume Lettre[1, 2], Chukwuemeka George Anene-Nzelu[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]Genome Institute of Singapore, [4]National University of Singapore

Le développement du cœur est un processus caractérisé par une métamorphose cellulaire complexe aboutissant vers des cardiomyocytes fonctionnellement spécifiques à chaque compartiment. Au niveau moléculaire, il s'agit surtout de l'expression des gènes nécessaires au développement et à la fonction cardiaques. Les ARNs longs non codants (lncARNs) constituent une catégorie remarquable dans ce sens dans la mesure où leurs fonctions acquises gravitent autour de la régulation des processus géniques propres à chaque espèce, tissu et cellules, éclusant certains dans les catégories d'intervenants essentiels à la fonction des compartiments cardiaques chez l'humain. Les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) s'érigent dorénavant en plateforme de choix pour l'étude de ces processus. Afin donc d'étudier la contribution des lncARNs dans la fonction cardiaque, nous avons entrepris le séquençage de CSEh à huit différents moments durant et après leur différenciation en cardiomyocytes. LINC01629 apparait parmi les gènes les plus exprimés à partir du 5$^{e}$ jour du développement cardiaque *in vitro* et demeure manifeste en permanence par la suite. Nous avons par ailleurs d'avantage appuyé l'implication du LINC01629 dans la fonction cardiaque par imputation pangénomique en fibrillation auriculaire. Nous avons en outre établi des lignées de CSEh invalidées du LINC01629 et avons démontrés des dérégulations importantes des flux calciques et de l'état bioénérgétique des cardiomyocytes, appuyés en plus par des analyses des profils transcriptionnels, les différences morphologiques, et des caractéristiques fonctionnelles, notamment sur les plans électrophysiologique et métabolique. Nous ambitionnant imminemment d'élucider les partenaires et les mécanismes par lesquels LINC01629 intervient dans les différents compartiments cardiaques, dans la finalité d'aboutir vers une meilleure compréhension des processus physiopathologiques du développement et de la fonction cardiaques.

# 40 - Les modifications post-traductionnelles du complexe SK/CaM via CK2

Madeleine M. Labonté[1, 2], Juan Zhao[1], Marlena Broszczak[1], Rémy Sauvé[2], Lucie Parent[1, 2]

[1]Centre de recherche, Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, Département de pharmacologie et physiologie

**Abrégé**: L'insuffisance cardiaque se caractérise entre autres, par une augmentation de la fuite de $Ca^{2+}$ diastolique et une réduction de la teneur en $Ca^{2+}$ dans le réticulum sarcoplasmique. Les petits canaux potassiques SK1-SK4 activés par le $Ca^{2+}$ lie à la calmoduline ($Ca^{2+}$- CaM) représentent une cible thérapeutique inédite. Étant activés par l'augmentation $Ca^{2+}$- CaM intracellulaire, les canaux SK peuvent compenser la perte de réserve de repolarisation associée à la maladie. Les mécanismes qui régulent l'activité des canaux SK en conditions physiologiques et pathologiques dans les cardiomyocytes restent mal compris. Nous proposons que SK2 contribue négativement au remodelage électrophysiologique. Une augmentation de l'expression de SK2 dans les cardiomyocytes ventriculaires, suite à une exposition aiguë à un agoniste β-adrénergique, a été rapporté chez les lapins femelles. Cette observation demeure toutefois controversée dans d'autres espèces. Nos résultats préliminaires obtenus dans des cellules HEKT et dans des cardiomyocytes de rats, démontrent que les variants qui affectent la phosphorylation de la CaM ne change pas le niveau total de protéine SK2. La fonction de SK2 semble être toutefois modulée par l'état de phosphorylation de la CaM. En effet, la densité de courant, mesurée en cellule entière par la méthode du patch-clamp, augmente significativement suite à la transfection de siRNA ciblé contre la caséine kinase 2 (CK2) qui contrôle l'état de phosphorylation de la CaM. Ces résultats suggèrent que la fonction du canal SK2 serait principalement modulée par l'état de phosphorylation de la CaM médié par CK2, avec un impact minimum sur l'expression protéique totale de SK2. Le rôle du sexe biologique comme déclencheur d'arythmies sera évalué dans un modèle de rat soumis à une constriction aortique transverse. Les cardiomyocytes ventriculaires et atriaux seront isolés. La fonction sera étudiée par patch-clamp et l'expression des protéines sera documentée avec des méthodes biochimiques.

# 41 - A subpopulation of 7-day old neonatal rat ventricular cardiomyocytes retains the inherent ability to re-enter the cell cycle delineated by the de novo nestin expression

Adrien Aubry[1, 2], Patrice Naud[1], Louis Villeneuve[1], Charles-Alexandre Leblanc[1], Angelino Calderone[1, 2]

[1]Montreal Heart Institute Research Center, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, [2]Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

**Introduction:** Studies have reported that injury to the 7-day-old neonatal rodent heart fails to elicit a regenerative response. It remains unknown whether this is due to an inherent loss of ventricular cardiomyocytes' ability to re-enter the cell cycle.

**Objective:** To examine whether 7-day-old neonatal rat ventricular cardiomyocytes can re-enter the cell cycle and express genes associated with cardiac regeneration.

**Methods:** Ventricular cardiomyocytes (NNVMs) were isolated from 7-day-old Sprague-Dawley rats and treated for 3 days with phorbol 12,13 dibutyrate (PDBu; 100 nM) with or without the p38α/β MAPK inhibitor SB203580 (10 μM). S-phase re-entry was assessed by 5-bromo-2′-deoxyuridine nuclear incorporation and G2-M phase by phosphorylated histone 3 (serine10) staining. Gene expression was analyzed by QPCR and RNA sequencing. Partial apex resection was performed, and hearts were analyzed 3 days later.

**Results:** 80% of untreated 7-day-old NNVMs were mononucleated. PDBu treatment failed to induce cell cycle re-entry but triggered hypertrophy, marked by Nppa and Nppb upregulation. SB203580 administration enabled cell cycle re-entry, characterized by nuclear 5-bromo-2′-deoxyuridine incorporation and phosphorylated histone 3 staining in a subset of NNVMs expressing nestin, confirmed by Western blot and QPCR. This nestin(+) population exhibited increased glycolytic enzyme mRNAs (PDK3, PFKP, PKM, Slc2a1) and reduced fatty acid oxidation enzymes (Cpt1b, Sdha, Acsl1). Three days post-apical resection, nestin(+) NNVMs adjacent to the injury site significantly re-entered the S-phase and G2-M phase.

**Conclusion:** A subset of 7-day-old neonatal rat ventricular cardiomyocytes can re-enter the cell cycle in vitro and in vivo, marked by the selective expression of the intermediate filament protein nestin.

# 42 - Unraveling the molecular landscape of hypertrophic cardiomyopathy: a comparative study of sarcomere-positive and sarcomere-negative patients

Pegah Hejazi[1, 2], Rafik Tadros[1, 2], Guillaume Lettre[1, 2]

[1]Research Center, Montreal Heart Institute, Montréal, [2]Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal

**Introduction**: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by thickening of the left ventricular wall of the heart, often leading to obstructive blood flow. Historically, HCM was considered a Mendelian disease associated with rare pathogenic variants in cardiac sarcomere genes. However, approximately seventy percent of patients do not carry the common pathogenic variants identified to date.

**Methods**: Our study analyzed 14 septal tissue samples (9 from HCM patients obtained during surgical myectomy and 5 controls). Genetic screening via Illumina Infinium GSA-24 v3.0 in six HCM samples revealed pathogenic variants in three patients, while four tested negative. Sequencing libraries were prepared using 10X Genomics, targeting ~10,000 cells per sample. Downstream analysis leveraged CellRanger for data alignment, Seurat for single-cell processing, DESeq2 for differential gene expression, and GSEA with the Hallmark database to identify enriched pathways, providing insights into HCM molecular mechanisms at cellular resolution.

**Results**: The differential gene expression analysis revealed 49 significant genes (adjusted p-value $\leq 0.05$) notably, the downregulation of MYLK3 suggests potential alterations in contractile function and regulation in HCM cardiomyocytes with pathogenic variants. The Gene Set Enrichment Analysis revealed that activated pathways primarily reflect issues related to cellular metabolism and cellular stress responses.

**Conclusion**: Our study reveals significant differences in cardiomyocyte behavior and molecular landscapes within septal samples of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients carrying common pathogenic variants compared to those without showing the complex interplay of metabolism, stress, and growth signaling in HCM development.

# 43 - Approches bio-informatiques pour étudier la génétique des maladies chroniques dans la cohorte CARTaGENE

Rose Laflamme[1, 2], Guillaume Lettre[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal

La population du Québec est **vieillissante** et souffre de **maladies chroniques** comme les maladies cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité dans le monde. Étudier la génétique des maladies chroniques dans la population du Québec est important pour aider leur **prévention**, mais aussi le développement de marqueurs génétiques et de traitements. Pour ce faire, nous utilisons les données génétiques de la cohorte **CARTaGENE** qui regroupe 43,000 participants, dont 2,173 participants pour lesquels des données de séquençage de génome entier (WGS) sont disponibles.

L'objectif du projet est d'identifier des variants génétiques impliqués dans la **susceptibilité** aux maladies chroniques dans la population québécoise. Nous nous penchons sur les **variants structuraux** (SVs), des variants d'au moins 50 pb d'ADN telles que les délétions et les insertions. Les SVs ont été moins étudié que les petits variants (ex. SNPs), même s'ils contribuent plus à la diversité génétique populationnelle et ont des impacts fonctionnels plus importants sur le génome. Pour identifier des SVs, nous utilisons des approches bio-informatiques modernes, soit des **approches pangénomiques**, pour répondre aux problèmes liés à l'utilisation de la référence linéaire traditionnelle (ex. hg19, hg38) dans les analyses des données génétiques. Ces approches consistent à utiliser un **pangénome** de référence. Un pangénome est un **graphe** qui représente les séquences génomiques partagées et différentes chez les individus d'une population. Il est formé de plusieurs haplotypes assemblés et les SVs sont inclus, comparativement à la référence traditionnelle qui ne représente qu'un haplotype et ne contient pas de SVs. Nous avons génotypé 318,000 SVs, d'un pangénome de référence publique chez les 2,173 participants de CARTaGENE avec des données de WGS. Nous allons maintenant tester l'**association** entre ces SVs et des phénotypes cliniques (ex. traits sanguins) et moléculaires (ex. expression génique) afin d'identifier des SVs impliqués dans la susceptibilité aux maladies chroniques.

# 44 - Effects of a cardiovascular rehabilitation program in myocardial infarction patients with type 2 diabetes and normoglicemics

Jamila Silva[1], Sarah de Oliveira Poma[1], Renato Lopes Pelaquim[1], Raquel Freitas Zambonatto[1], Flávio Gomez Faria[1], Tauanne Lohana de Oliveira[1], Mariana Mendes de Almeida[1], Eliane Borges da Silva[1], Marcos Yoshinaga[1], Juliana de Freitas Germano[2], Mario Hiroyuki Hirata[3], Sonia de Quateli Doi[1], Laureane Nunes Masi[1], Renata Gorjão[1], Sandro Massao Hirabara[1], Adriana Cristina Levada-Pires[1], Angela Rubia Cavalcanti Neves Fuchs[4], Rui Curi[1], Tania Cristina Pithon-Curi[1], Elaine Hatanaka[1]

# 45 - Exploration de la relation entre le Score de risque de Framingham et les fonctions exécutives chez des personnes âgées

Flavie Gaudreau-Majeau[1, 2], Christine Gagnon[1], Pierre-Olivier Magnan[1, 3], Anil Nigam[1], Tudor Vrinceanu[1], Thomas Vincent[1], Juliana Breton[1], Mathieu Gayda[1, 3], Louis Bherer[1, 3, 4]

[1]Centre de recherche et Centre ÉPIC, Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Département de psychologie, Université de Montréal, [3]Département de médecine, Université de Montréal, [4]Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

**Contexte:** En raison du vieillissement mondial de la population, une hausse de la prévalence des troubles neurocognitifs (TNC) est attendue. La littérature suggère un lien entre les facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex. l'hypertension) et un risque accru de développer des TNC. Parallèlement, il a été proposé que le suivi des fonctions exécutives (FE) pourrait contribuer à la détection du déclin cognitif précoce. Cependant, les connaissances quant au lien entre les facteurs de risque cardiovasculaire et les FE restent insuffisantes. Devant l'absence de traitement curatif contre les TNC, la compréhension du lien entre les facteurs de risque cardiovasculaire et les FE devient une cible importante.

**Objectif:** Examiner la relation entre le Score de facteurs de risque cardiovasculaire Framingham et les performances à des tâches qui évaluent les FE.

**Méthode:** 140 aînés de 60 ans et plus ont été recrutés au Centre ÉPIC de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les participants ont réalisé une visite médicale et une évaluation neuropsychologique.

**Résultats:** Les analyses de régression indiquent une relation positive entre le Score Framingham et le temps de complétion de la condition inhibition à la tâche Stroop. Elles démontrent également une relation négative entre le Score Framingham et la performance à la condition noms de garçon de la fluence verbale de la D-KEFS.

**Retombées:** Les résultats suggèrent que le Score Framingham est lié à certaines performances exécutives. Le suivi conjoint de ces performances et des facteurs de risque cardiovasculaire pourrait possiblement participer à la prévention des TNC.

# 46 - Multivariate white matter microstructure alterations in older adults with coronary artery disease

Zacharie Potvin-Jutras[1, 2, 3], Stefanie A. Tremblay[1, 2, 3], Dalia Sabra[1, 2, 4], Ali Rezaei[1, 2, 3], Safa Sanami[1, 2, 3], Christine Gagnon[2], Brittany Intzandt[5, 6], Amélie Mainville-Berthiaume[7], Lindsay Wright[1, 2, 3], Ilana R. Leppert[8], Christopher J. Steele[3, 7, 9], Josep Iglesies-Grau[2, 10], Anil Nigam[2, 10], Louis Bherer[2, 10], Claudine Gauthier[1, 2, 3]

[1]Physics Department, Concordia University, [2]Centre ÉPIC and Research Center, Montreal Heart Institute, [3]School of Health, Concordia University, [4]Department of Biomedical Science, Faculty of Medecine, Université de Montreal, [5]BrainLab, Hurvitz Brain Sciences Research Program, Sunnybrook Research Institute, [6]Dr Sandra Black Centre for Brain Resilience and Recovery, Sunnybrook Research Institute, [7]Department of Psychology, Concordia University, [8]McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, [9]Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, [10]Department of Medicine, Université de Montreal

Individuals with coronary artery disease (CAD) face an increased risk of cognitive impairment[1], dementia[2], and stroke[3]. White matter (WM) lesions are commonly reported in patients with CAD.[4] However, the effects of CAD on WM microstructure remains unclear. This study aimed to investigate WM microstructure alterations in CAD and their links to cognition. 43 patients with CAD and 36 healthy controls (HCs) aged 50 and older underwent comprehensive neuropsychological testing and multi-modal 3T MRI. A novel multivariate approach - the Mahalanobis distance (D2) - was used to quantify WM abnormalities as the amount of deviation from the HC reference group.[5] D2 integrates multiple MRI-derived diffusion-weighted imaging (DWI), R1 relaxometry, and magnetization transfer imaging (MTI) metrics, while accounting for covariance between metrics. Additionally, the associations between WM D2 and cognitive performance (processing speed & executive function) were evaluated. Patients with CAD demonstrated higher D2 values compared to HCs in the whole WM ($p=0.009$) and in the territories right anterior, bilateral middle, and right posterior cerebral artery territories ($p<0.05$). Myelin-sensitive metrics, particularly R1 relaxation rate and MT saturation (MTsat), were the most important contributors to D2. Processing speed was positively associated with greater R1 in both the whole WM and left middle cerebral artery territory. These findings suggest that greater WM microstructural alterations observed in patients with CAD were mainly driven by differences in myelin content, as R1 and MTsat were the most important contributors. These alterations may contribute to a heightened risk of cognitive impairment. (References: 1. Zhen et al., 2012. *JAGS*; 2. Kovacic et al., 2012. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 3. Olesen et al., 2017. *EJCI;* 4. Johansen et al., 2021. *Stroke*; 5. Tremblay et al., 2024. *Aperture Neuro*.)

# 47 - Efficacité physiologique de l'alternance travail/repos en environnement chaud pour une charge de travail modérée

Hsen Hsouna[1, 2], Thomas Deshayes[1, 2], Nicolas Pamart[1, 2], Amine Dahhak[1, 2], Philippe Gendron[3], Daniel Gagnon[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]Université du Québec à Trois-Rivières

**Introduction:** L'exposition à la chaleur au travail menace la santé et la sécurité (SST) par l'augmentation excessive des réponses (astreintes) physiologiques des travailleurs. Les principales organisations en SST recommandent des alternances travail/repos afin d'éviter que la température interne ($T_{interne}$) ne dépasse 38°C ou n'augmente de ≥1°C.

**Objectifs et hypothèse:** Cette étude vise à (i) déterminer la durée minimale de repos requise pour limiter l'élévation de la $T_{interne}$ lors d'un travail d'intensité modérée en environnement chaud représentatif du Québec, (ii) évaluer si les alternances travail/repos réduisent les astreintes cardiovasculaires. Nous émettons l'hypothèse qu'une alternance travail/repos de 50/10 min sera suffisante pour minimiser les astreintes physiologiques.

**Méthodes:** Neuf participants (3 femmes, 28 ± 3 ans) non acclimatés à la chaleur ont réalisé aléatoirement 4 conditions comprenant 4h de marche sur un tapis roulant (300 kcal/h, 31°C et 40 % d'humidité). Les conditions variaient par le temps de repos horaire: 0, 5, 10 ou 15 min (CON [60/0], 55/5, 50/10, 45/15 min). La température rectale (Trec) et la fréquence cardiaque (FC) ont été mesurées en continu. Les changements entre les valeurs de repos et les valeurs maximales ont été calculés (ΔTrec, ΔFC).

**Résultats:** L'analyse statistique n'a révélé aucune différence entre les conditions pour ΔTrec (CON: 0,68 ± 0,41 °C; 55/5: 0,68 ± 0,32 °C; 50/10: 0,71 ± 0,41 °C; 45/15: 0,60 ± 0,36 °C; p = 0,93) et ΔFC (CON: 30 ± 14 bpm; 55/5: 27 ± 8 bpm; 50/10: 26 ± 10 bpm; 45/15: 24 ± 7 bpm; p = 0,67).

**Conclusion:** Ces résultats préliminaires suggèrent que, en moyenne, les recommandations des organisations en SST contrôlent efficacement l'élévation de l'astreinte physiologique.

# 48 - Description of the prevalence of actionable pharmacogenetic variants in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort

Marc-Olivier Pilon[1, 2, 3], Jessica Hindi[1, 2, 3], Essaïd Oussaïd[2, 3], Farida Amani[4], Marie-Christyne Cyr[2, 3], Ian Mongrain[2, 3], Johanna Sandoval[2, 3], Louis-Phillipe Lemieux Perrault[2, 3], David Busseuil[2], Jean-Claude Tardif[2, 3, 4], Grégoire Leclair[1], Marie-Pierre Dubé[2, 3, 4], Simon de Denus[1, 2, 3]

[1]Faculty of pharmacy, Université de Montréal, Montreal, [2]Montreal Heart Institute, Montreal, [3]Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre, Montreal, [4]Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal,

**Background:** Pharmacogenomics enables pharmacological treatments to be tailored to individual genetic profiles, optimizing therapeutic efficacy and minimizing adverse effects. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) classifies gene-drug pairs based on the strength of supporting evidence. Level A and B pairs are considered *actionable*, meaning that the prescriber **should** (Level A) or **could** (Level B) bring action to the therapy, for example, by selecting an alternative agent or modifying the dosage. This study aimed to assess the prevalence of actionable CPIC variants in the Montreal Heart Institute (MHI) Hospital Cohort.

**Methods:** Genotyping was performed at the Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre of the MHI using Agena's MassARRAY technologies (Sequenom iPLEX® ADME PGx Pro, VeriDose® Core, and VeriDose® CNV CYP2D6) as well as Illumina's Infinium Global Screening Array v3-MD. The following CPIC level A or B genes were analyzed: *DPYD, UGT1A1, ABCG2, HLA-A, HLA-B, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, SLCO1B1, VKORC1, TPMT, CYP4F2, CYP2B6,* and *CYP2D6*. Analyses were conducted in 10,082 participants from a large cross-sectional study evaluating serum concentrations of 47 drugs in the MHI Hospital Cohort.

**Results:** Participants had an average of 3.9 genes with actionable genetic variants. Nearly all (99.7%) carried at least one actionable variant, and about one-third had actionable variants in five or more *pharmacogenes*. Among the 65 Level A or B gene-drug pairs evaluated, 57 involved medications taken by at least one participant. Nearly half the participants (44.9%) had at least one actionable gene-drug pair — that is, they were taking a medication for which they carried an actionable genetic variant — with the proportion of carriers across gene-drug pairs ranging from 0% to 89.8% (warfarin).

**Conclusion:** This study highlights the high prevalence of actionable genetic variants and supports the implementation of preemptive pharmacogenomics in Quebec patients with or at high risk of cardiovascular disease in hospital settings.

# 49 - Limites environnementales pour la pratique sécuritaire d'activité physique à la chaleur par des adultes vivant avec une maladie cardiaque: Température de l'air.

Nicolas Pamart[1, 2], Katia Oubouchou[1, 2], Thomas Deshayes[1, 2], Adèle Mornas[1, 2], François Simard[1], Josep Iglesies-Grau[1], Daniel Gagnon[1, 2]

[1]Institut de cardiologie de Montréal, [2]École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal

**Introduction:** Les adultes vivant avec une maladie cardiaque sont plus à risque d'évènements cardiovasculaires lors d'activités physiques à la chaleur. Cependant, les limites exactes auxquelles l'astreinte cardiaque (i.e. fréquence cardiaque) est exacerbée restent inconnues. Établir cette limite permettrait de mieux encadrer la pratique d'activité physique chez les adultes vivant avec une maladie cardiaque dans un contexte de changement climatique.

**Objectif et hypothèse:** Cette étude vise à déterminer l'effet de la température ambiante sur l'astreinte cardiaque de personnes vivant avec une maladie coronarienne lors d'un exercice à la chaleur. L'hypothèse est que l'astreinte cardiaque sera plus important lorsque l'exercice est effectué à des températures de l'air $\geq$ 30°C.

**Méthodes:** Dix-huit adultes vivant avec une maladie coronarienne et 18 adultes vivant sans maladie coronarienne seront recrutés pour réaliser 5 visites en laboratoire à différentes températures: 18°C, 27°C, 30°C, 35°C et 40°C avec une humidité absolue qui sera fixée à ~0.020 kg/m$^3$, car l'évaporation de la sueur dépend de l'humidité absolue. Lors des visites, les participants réaliseront un exercice de marche d'intensité légère (250 watts de production de chaleur métabolique) de 60 minutes sur tapis roulant. L'astreinte cardiaque sera quantifiée par des mesures continues de la fréquence cardiaque. De plus, des mesures de morphologie et de fonction cardiaque par échographie cardiaque ainsi que des mesures thermorégulatrices seront réalisées avant, pendant et après l'exercice.

**Retombées:** Les résultats permettront d'identifier une température au-delà de laquelle l'astreinte cardiaque est exacerbée à l'exercice physique, et, à long terme, contribuer à l'élaboration de recommandations d'activité physique à la chaleur, spécifiques aux populations cardiaques.

# 50 - Nouveau modèle bioénergétique de la performance en course à pied

Jérémy Briand[1, 2], Guy Thibault[1], Jonathan Tremblay[1, 2]

[1]Université de Montréal, [2]Institut de cardiologie de Montréal

L'évaluation de la dépense énergétique et la compréhension de la contribution des différentes voies métaboliques lors de l'exercice sont essentielles pour approfondir l'analyse et la compréhension de la performance. À l'aide d'une méthode proposée par di Prampero et al., qui estime la puissance métabolique produite à partir de la vitesse instantanée en sprint, et de données issues des championnats du monde d'athlétisme de 2009, nous avons élaboré un modèle bioénergétique du sprint. Ce modèle décrit les contributions aérobie et glycolytique à l'aide de fonctions exponentielles, et anaérobie alactique à l'aide d'une fonction log-normale, lors de sprints de 100 à 400 m. Le modèle explique fortement la variance observée dans les données ($R^2$ : 0,94-0,98) et fournit des estimations raisonnables des contributions métaboliques, en accord avec la littérature scientifique. Les contributions métaboliques selon la durée de course ont été modélisées afin d'estimer les capacités maximales des métabolismes anaérobie alactique (328 et 259 J/kg) et glycolytique (1460 et 1318 J/kg), respectivement pour des athlètes masculins et féminins hypothétiques, réalisant les meilleures performances mondiales sur 100, 200 et 400 m. En simulant les performances de ces athlètes sur des courses allant de 60 à 400 m, notre modèle suggère qu'un athlète doté des capacités physiologiques nécessaires pour réaliser les records du monde de Bolt sur 100 et 200 m aurait pu courir le 60 m en 6,29 s, surpassant le record du monde actuel de 6,34 s. Nous travaillons actuellement à étendre l'approche utilisée dans le sprint à toutes les distances de course à pied, jusqu'au marathon. Ce nouveau modèle bioénergétique apporte un éclairage nouveau sur les contributions métaboliques en course à pied, améliorant notre compréhension de la performance sur diverses distances. Cette compréhension de la performance est au cœur de l'élaboration de programmes d'entraînements adaptés.

# 51 - Des approches intégrées de génétique et de protéomique identifient de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter l'hypertension artérielle.

Arnaud Chignon[1], Guillaume Lettre[1]

[1]Montreal Heart Institute

L'hypertension artérielle (HTN) est un facteur de risque cardiovasculaire majeur touchant 30 % de la population mondiale. Malgré les traitements disponibles, environ 10 % des individus présentent une HTN résistante. Les cibles thérapeutiques identifiées par la génétique ont un taux de succès 2,6 fois supérieur à celles qui ne le sont pas. Nous proposons ici une stratégie intégrant l'expression de protéines plasmatiques et les données génétiques pour identifier de nouvelles cibles pour traiter l'HTN.

Nous avons utilisé les résultats d'études d'association pangénomique (GWAS) pour la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) mesurées chez plus d'un million d'individus, ainsi que ceux de GWAS pour 4,717 protéines plasmatiques mesurées chez 35,559 individus. Par randomisation mendélienne (RM), nous avons identifié des protéines causales candidates associées à la PAS et la PAD. Ces protéines ont ensuite été intégrées dans une analyse bayésienne pour recalibrer les associations génétiques pour la PAS et la PAD, définissant un protéome causal (PC) pour la pression artérielle composé de 7 protéines. Un score génétique pour l'expression du PC a été calculé, puis son association testée pour 795 phénotypes chez 500,000 individus de la UK Biobank, révélant une forte association du PC avec l'HTN (p=10e-35), l'infarctus du myocarde (p=10e-15) et l'insuffisance rénale chronique (IRC) (p=10e-9). L'impact des niveaux plasmatiques du PC sur l'incidence d'HTN et des maladies associées a ensuite été évalué par régression de Cox multivariée, ajustée pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, à partir des données cliniques prospectives de la UK Biobank. Cela a permis d'identifier certaines protéines du PC, comme CLMP, NCAN et PLXNB2, associées à l'incidence d'HTN, d'athérosclérose, d'IRC ou encore au décès.

Notre stratégie de priorisation a ainsi permis d'identifier plusieurs protéines plasmatiques soutenues par la génétique comme nouvelles cibles candidates pour traiter l'HTN et les maladies associées.

# 52 - Sex-dependent effects of tamoxifen-induced cre recombination in a conditional gene knockdown mouse model

Reshma S. Nair[1], Sophie Neblai[2], Bruce G. Allen[3]

[1]Montreal Heart Institute, Montréal, and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Université de Montréal, [2]Montreal Heart Institute, Montréal, [3]Montreal Heart Institute, Montréal, Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Department of Pharmacology and Physiology, Department of Medicine Université de Montréal

The tamoxifen-inducible Cre/loxP recombination system is one of the predominant approaches for conditional gene manipulation, largely due to its ability to provide both spatial and temporal control over gene expression patterns when inserted downstream of an appropriate promoter. The efficacy of Cre-mediated recombination varies considerably depending on target tissue and tamoxifen concentration. Currently, there is no standardized protocol for tamoxifen dosage and delivery methods that ensure optimal Cre recombinase. Moreover, potential sex-dependent effects on recombination efficiency remain poorly described. This study investigated the effect of sex on the efficacy of ERK3/MAPK6 gene knockdown using a TCF21$^{MerCreMer/+}$-loxP system in adult mice. Tamoxifen (300 mg/kg) was administered three times by gavage on alternate days to 10-week-old male and female ERK3- TCF21$^{MerCreMer/+}$:ERK3$^{fl/fl}$ C57BL/6 J mice. After a two-week washout period cardiac fibroblasts were isolated and the abundance of ERK3 immunoreactivity determined by immunoblot assay. Sex-dependent differences in knockdown efficiency were observed. ERK3 immunoreactivity was no longer detected in cardiac fibroblasts from tamoxifen-treated female mice. In contrast, ERK3 immunoreactivity was only reduced by 61% in tamoxifen-treated male littermate mice. High BMI in males, off-target effects of tamoxifen, as well as hormonal or metabolic differences between the sexes might alter the effectiveness of tamoxifen. Sex-specific differences in recombination efficiency could lead to misinterpretation of experimental results if not properly recognized and addressed. Since there is no clear guideline regarding how to adjust dosing between male and female mice, it is recommended the protocol for tamoxifen treatment be independently optimized for males and females using target immunoreactivity as an experimental endpoint to ensure the abundance of the target protein has been reduced to similar levels.

# 53 - Étude du rôle de l'ARN long non-codant LIPTER (LINC00881) dans les cardiomyopathies

Svenja Koslowski[1, 2], Marouane Benzaki[1, 2], Talal Fawaz[1, 2], Yonglin Zhu[1, 2], Wei Rui Zhang[3], Chukwuemeka Anene-Nzelu[1, 2, 3]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]National University of Singapore

Le ARN long non-codant (ARNlnc) *LINC00881* ou *LIPTER* a récemment attiré une attention accrue dans le contexte des dysfonctionnements cardiaques. Il a été démontré que cet ARNlnc fortement exprimé dans le cœur est régulé à la baisse dans les cœurs de patients souffrant de cardiomyopathie ischémique et non-ischémique. *LIPTER* a en outre été identifié comme un régulateur en amont des canaux calciques impliqués dans la contraction cardiaque et joue un rôle direct dans le transport des gouttelettes lipidiques vers les mitochondries.

Nous avons généré des lignées cellulaires de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) présentant knock-out (KO) constitutif et un KO inductible de *LIPTER*. Nos résultats préliminaires indiquent que lors de leur différentiation en cardiomyocytes (CSEh-CM), les cellules *LIPTER* KO présentent non-uniquement une accumulation de gouttelettes lipidiques, mais également des défauts structuraux au niveau des sarcomères.

En addition, utilisant des données ATAC-seq acquises dans des cardiomyocytes dérivés de cellules souches embryonnaires humaines et issues de bases de données publiques, nous avons identifié un amplificateur de *LIPTER* spécifique aux cardiomyocytes. Nos résultats préliminaires obtenus par injection de constructions amplificateur-rapporteur utilisant un vecteur AAV9 chez des souris confirment l'activité sélective de l'amplificateur dans le cœur *in vivo*. Notre équipe a également généré des lignées CSEh présentant un KO de cette région amplificatrice, ainsi qu'une lignée dans laquelle cette région est inhibée par blocage stérique (CRISPRi).

À l'aide de nos divers modèles cellulaires, notre projet vise à élucider 1) le rôle de *LIPTER* dans la mise en place et le maintien des éléments structurels cellulaires ; ainsi que 2) les caractéristiques de cet amplificateur afin de déterminer s'il pourrait constituer une cible appropriée pour une approche de thérapie génique.

# 54 - Effect of activating intracellular endothelin receptors on the phosphoproteome in adult rat cardiac Fibroblasts

Fatiha Sahmi[1], Juliana Dallagnol[1], Soheib El-Harrache[2], Sidhanth Chirukandath[1], Olivia Muscadin[2], Mikhail Volkovich[1], Reshma Nair[1], Sophie Neblai[1], Louis Villeneuve[1], David Chatenet[3], Bruce G.Allen[1]

[1]Institut Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal, [3]Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie

Pathological cardiac remodeling involves both fibrosis and hypertrophy. Hypertrophy is characterized by increased myocyte size, whereas fibrosis results from fibroblast activation and the production of extracellular matrix proteins. Endothelin-1 (ET1) is a potent pro-hypertrophic and pro-fibrotic peptide. Endothelin receptors (ETRs) are G protein-coupled receptors (GPCRs), traditionally located on the plasma membrane, but more recently been identified on endomembranes including the nuclear membrane, in cardiac cells. The physiological role of endomembrane-localized ETRs (eETRs) remains unclear; however, they are known to modulate nuclear second messengers such as IP3, Ca2+, and NO.

This study employs a caged ET1 analog (cET1) to investigate the effects of eETR activation in intact adult rat atrial and ventricular myofibroblasts. cET1 allows controlled intracellular release of ET1 upon UV irradiation. While RNA sequencing (RNAseq) revealed that eETR activation did not significantly alter the transcriptome, phosphoproteomic analysis showed changes in the phosphorylation status of numerous proteins.

In atrial cells, a total of 488 phosphorylation sites were initially detected, but only 247 were considered relevant for analysis. Among these, 176 sites exhibited increased phosphorylation, while 71 showed decreases. In ventricular cells, 328 sites were initially identified, but 185 were retained for analysis. Of these, 156 sites exhibited increased phosphorylation and 29 were decreased. These results indicate a global shift in the signaling landscape following intracellular ETR activation.

Notably, phosphorylation of protein kinase C alpha (PKCα) increased in atrial fibroblasts, while phosphorylation of protein kinase N2 (PKN2) was observed in ventricular fibroblasts. These findings suggest that activation of endomembrane ETRs influences distinct signaling pathways and may affect fibroblast function. Therefore, eETRs represent potential therapeutic targets to modulate fibrosis in cardiac diseases. Further studies are warranted to explore their functional implications.

# 55 - A review of the relationship between kidney health and neurodegenerative diseases

Melody Zuo[1]

[1]Université de Montréal

**Background:** Neurodegenerative diseases, including dementia, are multi-faceted disorders influenced by and affecting more organs than just the brain and nervous system. Given the challenges in targeting the brain, alternative avenues of treatment focused on other biological systems may delay or prevent dementia onset. Emerging evidence suggests the role of kidney health on neurodegeneration, including dementia, Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

**Methods:** We performed a review of published work that either support or do not support an association between kidney health and neurodegeneration. These studies employed various designs and methods. We also carried out computational analyses assessing genetic correlations between kidney traits and Alzheimer's or Parkinson's disease at loci of interest.

**Results:** We found evidence for both kidney traits and neurodegenerative diseases sharing common pathophysiological pathways, including vascular dysfunction, among others. One of the most common theories that may explain the relationship between kidney health and neurodegenerative diseases is the vascular hypothesis. The high prevalence of cardiovascular risk factors, such as hypertension and diabetes, can contribute to both kidney health as well as dementia, as they lead to vascular and microvascular damage often found in individuals affected by chronic kidney disease. The strain-vessel theory is another possible route linking kidney function and neurodegenerative outcomes. This theory focuses on the anatomical and physiological similarities between these two organs that make them more susceptible to blood pressure fluctuations and hypertensive injuries. Our genetic correlation results did not identify significant associations between the tested kidney traits and neurodegenerative diseases at the loci of interest, but analyses in larger samples are warranted.

**Conclusions:** We conclude our review with a summary of current gaps and provide ways forward to overcome them in future research. In doing so, our goal is to encourage further exploration of the relationship between these two biological systems to better improve brain health.

# 56 – Optimisation de petites molécules inhibitrices de PCSK9 pour le développement d'un nouveau médicament hypocholestérolémiant à prise orale

Elyna Philavong[1], Priscilla Doyon[1], Yasemin Altuntas[1], Sasmita Tripathy[2], Anne Marinier[2], Gaetan Mayer[1]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Institut de Recherche en Immunologie et en Cancérologie, Université de Montréal

**Objectifs:** La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est une enzyme qui se lie au récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) et qui induit sa dégradation dans les lysosomes. Les molécules anti-PCSK9 empêchent cette liaison et la dégradation du récepteur, permettant d'augmenter la quantité de LDLR disponible pour la clairance du LDL cholestérol (LDLc) sanguin, grand responsable de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires. Le projet consiste à évaluer la fonction inhibitrice d'analogues de la molécule A02, une molécule anti-PCSK9 découverte par intelligence artificielle.

**Matériels et méthodes:** Le criblage des analogues de la molécule A02 a été effectué 1- en évaluant leur capacité à inhiber la liaison PCSK9/LDLR dans un essai compétitif *in vitro*, 2- en quantifiant le niveau d'expression du LDLR dans des hépatocytes humains en culture et 3- en évaluant leur cytotoxicité par un test de viabilité cellulaire.

**Résultats:** Des composés analogues de A02 ont inhibé la liaison PCSK9/LDLR jusqu'à 51% dans l'essai compétitif *in vitro,* avec un IC50 de 2,7 µM. Ces molécules ont aussi causé une augmentation allant jusqu'à 98% des niveaux d'expression du LDLR dans les hépatocytes humains. Dans l'essai de viabilité cellulaire, certains analogues ont démontré une faible cytotoxicité similaire à la molécule A02, tandis que d'autres se sont montré plus toxique pour les cellules de foie.

**Conclusion:** Les nouveaux analogues de la molécule A02 ont des propriétés anti-PCSK9 puissantes capables d'augmenter significativement le LDLR dans les hépatocytes humains. L'optimisation de ces composés par relation structure-activité se poursuit et mènera à des essais pré-cliniques *in vivo* nécessaires au développement d'une petite molécule antagoniste de PCSK9 à prise orale.

# 57 - Exploring shared pathways between neurodegenerative diseases and cardiovascular traits

Rimma Pyatkovskaya, Dr. Sarah Gagliano-Taliun.

Cardiovascular and neurodegenerative conditions are often studied separately. However, recent research suggests the existence of shared molecular mechanisms between them. This project aims to explore the biological overlap between neurodegenerative diseases and cardiovascular or lipid-related traits by identifying shared coding sequences and the biological pathways in which the corresponding proteins are implicated. The analysis was based on significant genomic regions shared across various neurodegenerative diseases and cardiovascular traits. Protein-coding sequences were extracted and functionally annotated using the Functional Mapping and Annotation tool (FUMA), followed by pathway enrichment analysis with the R package pathfindR.

Although the broader analysis included multiple neurodegenerative conditions, Alzheimer's and Parkinson's disease were only available as proxy cases. Therefore, we focused the presentation on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and high-density lipoprotein (HDL) as a representative disease-trait pair. This focused analysis allowed the identification of shared enriched pathways and the protein-coding genes involved, suggesting potential common molecular mechanisms between neurodegenerative and cardiovascular traits.

# 58 - Le savoir-faire de la plateforme de métabolomique de l'Institut de Cardiologie de Montréal

Isabelle Robillard Frayne[1], Caroline Daneault[1], Annick Forest[1], Bertrand Bouchard[1], Christine Des Rosiers[1, 2], Matthieu Ruiz[1, 2]

[1]Institut de Cardiologie de Montréal, [2]Université de Montréal

**Objectifs**: Les applications de la métabolomique sont nombreuses; par exemple pour i) la recherche médicale afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs spécifiques à la progression de maladies, ii) l'évaluation de la réponse à un médicament ou iii) le suivi d'interventions nutritionnelles. La plateforme de métabolomique de l'Institut de Cardiologie de Montréal offre le dosage d'une panoplie de métabolites provenant de cellules, fluides biologiques ou tissus par chromatographie (liquide ou gazeuse) couplée à la spectrométrie de masse (quadripôle simple, triple ou avec temps de vol). Plus de 150 projets en recherche fondamentale et clinique à ce jour ont été réalisés émanant de chercheurs provenant de différentes institutions tant au niveau national qu'international.

**Méthodes et Résultats**: La plateforme de métabolomique de l'Institut de Cardiologie de Montréal offre deux types d'approches d'analyse de métabolites, soit ciblée et non-ciblée. Pour l'approche ciblée, laquelle est quantitative, plusieurs méthodes sont disponibles en routine pour mesurer les sous-classes suivantes de métabolites soit : i) les acylcarnitines (reflet de l'oxydation des acides gras), ii) les sucres phosphatés (dérivés de la glycolyse et de la voie des hexosamines), iii) les acides aminés, iv) les acides organiques et v) les acides gras libres et liés aux phospholipides et aux triglycérides et dont le nombre de carbones varie de 14 à 26, incluant les acides gras polyinsaturés n-3 et n-6. Pour l'approche non-ciblée, laquelle est semi-quantitative mais a un haut potentiel de découverte, une méthode de lipidomique, sous-section de la métabolomique se concentrant sur l'analyse des lipides, a été développée et validée laquelle permet l'analyse plus de 41 sous-classes de lipides. Découlant de cette approche, la plateforme de métabolomique de l'Institut de Cardiologie de Montréal peut aussi utiliser une stratégie d'analyse de données «semi-ciblée», axée sur une/des classe(s) d'intérêt (e.g.: céramides et sphingomyélines, phospholipides dont les plasmalogènes, cardiolipines, cholestérol et dérivés, etc.) selon une base de données interne comprenant, à ce jour, plus de 515 lipides annotés, incluant les chaînes acyles. Au-delà des analyses des échantillons, le personnel de la plateforme peut vous accompagner dans votre projet, afin d'en assurer le succès en vous conseillant sur le devis adapté à la métabolomique, la collecte d'échantillons, l'analyse et l'interprétation des données.

**Conclusion**: La plateforme de métabolomique de l'Institut de Cardiologie de Montréal vous propose son expertise laquelle s'adapte à vos besoins pour l'avancement de la recherche par le biais de collaborations.