

Article original

Variabilité des concentrations plasmatiques de l'angiotensinogène et risque d'hypertension artérielle chez le rat transgénique

Variability of plasma angiotensinogen levels and risk of hypertension in a transgenic rat model

B. Gudo^a, J. Nussberger^b, J. Bohlender^{a,c,d,*}

^a Faculté de médecine, université Otto-von-Guericke, Leipziger Str. 44, 39120 Magdebourg, Allemagne

^b Département de médecine, centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), avenue Pierre-Decker 5, 1011 Lausanne, Suisse

^c KMG Klinikum Havelberg, Domherrnstr. 10, 39350 Havelberg, Allemagne

^d Institut de biologie cellulaire, université de Berne, Baltzerstrasse 4, 3012 Berne, Suisse

Reçu le 11 avril 2014 ; accepté le 15 avril 2014

Disponible sur Internet le 30 avril 2014

Résumé

But de l'étude. – Certains polymorphismes génétiques de l'angiotensinogène humain sont associés à une augmentation de ses taux plasmatiques et de la tension artérielle jusqu'à 5 mmHg. L'importance de cette variabilité dans la genèse de l'hypertension artérielle humaine est inconnue. L'angiotensinogène plasmatique élevé pourrait sensibiliser à d'autres facteurs de risque.

Méthodes. – Des rats transgéniques mâles avec une concentration d'angiotensinogène plasmatique neuf fois augmentée et des rats non transgéniques âgés de 10 semaines ont été traités ou non par NG-nitro-L-arginine méthyl ester dans l'eau potable pendant 3 semaines ($n = 3/\text{groupe}$). Ont été déterminés la tension artérielle systolique, le poids corporel et du ventricule gauche, et l'expression ventriculaire de l'acide ribonucléique messager de l'enzyme de conversion et du procollagène $\text{I}\alpha 1$.

Résultats. – Les différences de base entre rats transgéniques et non transgéniques pour la tension artérielle et le poids corporel étaient +18 mmHg et -8% ($p < 0,05$), sans changement pendant l'étude ($p > 0,05$). Le traitement par NG-nitro-L-arginine méthyl ester augmentait la tension artérielle et le poids ventriculaire absolu et relatif au poids corporel des rats transgéniques de +41 %, +17,6 % et +18,6 % ($p < 0,05$) et des non transgéniques de +25 %, +5,3 % et +6,7 % ($p > 0,05$) comparé aux rats non traités respectivement. Aucune différence n'était détectée pour l'expression des marqueurs cardiaques ($p > 0,05$).

Conclusion. – Des concentrations plasmatiques de l'angiotensinogène génétiquement élevées semblent sensibiliser aux stressors circulatoires exogènes. Ces résultats préliminaires sont en faveur d'un rôle indépendant de l'angiotensinogène dans la genèse de l'hypertension humaine et du dommage associé aux organes cardiovasculaires.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Angiotensinogène ; Plasma ; Hypertension artérielle ; Cœur ; Rat ; Transgénique ; Gène ; Angiotensine ; Monoxyde d'azote ; L-NAME

Abstract

Aim. – Genetic polymorphisms of the human angiotensinogen gene are frequent and may induce up to 30% increase of plasma angiotensinogen concentrations with a blood pressure increase of up to 5 mmHg. Their role for the pathogenesis of human arterial hypertension remains unclear. High plasma angiotensinogen levels could increase the sensitivity to other blood pressure stressors.

Methods. – Male transgenic rats with a 9-fold increase of plasma angiotensinogen concentrations and male non-transgenic rats aged 10 weeks were treated or not with NG-Nitro-L-arginine-methyl ester for 3 weeks in their drinking water ($n = 3/\text{group}$). Systolic blood pressure and body weight were measured at baseline and at the end of the study when left ventricular weight and ventricular expression of angiotensin I-converting enzyme and procollagen $\text{I}\alpha 1$ were determined (polymerase chain reaction).

Results. – At baseline, transgenic rats had +18 mmHg higher blood pressure and -8% lower body weight compared to non-transgenic rats ($P < 0.05$) without significant changes for the vehicle groups throughout the study ($P > 0.05$). NG-Nitro-L-arginine-methyl ester increased blood

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : juergen.bohlender@bluewin.ch (J. Bohlender).

pressure, left ventricular weight and left ventricular weight indexed for body weight by +41%, +17.6% and +18.6% ($P < 0.05$) in transgenic and +25%, +5.3% and +6.7% ($P > 0.05$) in non-transgenic rats compared to untreated animals, respectively. Cardiac gene expression showed no differences between groups ($P > 0.05$).

Conclusion. – Increased plasma angiotensinogen levels may sensitize to additional blood pressure stressors. Our preliminary results point towards an independent role of angiotensinogen in the pathogenesis of human hypertension and associated end-organ damage.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Angiotensinogen; Plasma; Hypertension; Experimental; Heart; Rat; Transgenic; Gene; Angiotensin; Nitric oxide; L-NAME

1. Introduction

L'angiotensinogène est le précurseur macromoléculaire de l'angiotensine (Ang) II, peptide central du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) [1]. L'Ang II peut induire une vasoconstriction, une rétention sodée par les reins et inhiber la sécrétion rénale de la rénine. Elle peut aussi stimuler par ses récepteurs une réaction cellulaire de type inflammatoire, hypertrophique ou apoptotique. Une activation inadéquate du système SRAA peut se manifester enfin par le développement d'une hypertension artérielle (HTA) et le dommage dégénératif des organes cibles dont le cœur, les vaisseaux et les reins [2].

L'angiotensinogène plasmatique est dans sa quasi-totalité le résultat d'une production et sécrétion hépatiques. Chez l'homme, les taux plasmatiques de cette protéine connaissent une variabilité d'environ 30 % suscitée par certains polymorphismes de son gène et associée à une augmentation de la tension artérielle de 3 à 5 mmHg [3,4]. Une concentration élevée de l'angiotensinogène plasmatique entraîne une augmentation de la production d'Ang I par la rénine plasmatique, puis des concentrations plasmatiques élevées de l'Ang II qui freinent la synthèse et la sécrétion de rénine [5]. Du fait de ces réajustements et de la multiplicité des autres facteurs favorisant l'élévation de la pression artérielle, l'importance des concentrations plasmatiques hautes de l'angiotensinogène dans la genèse de l'HTA essentielle humaine et le phénotype des organes cardiovasculaires reste toujours peu claire. Dans ce contexte, l'interaction de l'angiotensinogène plasmatique génétiquement élevé avec d'autres facteurs exogènes ou endogènes pourrait jouer un rôle important [6].

Pour mieux comprendre ces mécanismes physiopathologiques, nous avons utilisé le modèle du rat transgénique (RTG) avec des concentrations de l'angiotensinogène plasmatique augmentées, suite à une manipulation du gène de l'angiotensinogène permettant au foie de produire jusqu'à 20 fois plus de cette protéine, substrat de la rénine par comparaison au rat non transgénique [5]. Pour stresser le système cardiovasculaire des RTG et des rats non transgéniques, nous avons ensuite bloqué leur production endogène de NO par le NG-nitro-L-arginine méthylester (L-NAME) [7]. L'hypothèse était que le RTG devenait plus sensible au L-NAME que le rat non transgénique quant à l'augmentation de la tension artérielle et les dommages cardiaques.

2. Méthodes

2.1. Expérimentation animale

Six RTG mâles hétérozygotes et 6 rats mâles non transgéniques normotendus Wistar-Hannovre (CTR) âgés de 10 semaines ont été utilisés. Les caractéristiques des RTG ont été publiées récemment [5]. Les concentrations moyennes de l'angiotensinogène plasmatique chez les RTG mâles hétérozygotes étaient ~9 fois plus hautes que celles des rats non transgéniques. Les animaux recevaient une nourriture de rongeur (0,5 % NaCl) avec libre accès à l'eau du robinet. Au début de l'expérience, leur poids corporel (PC) a été mesuré avec une prise de la tension artérielle systolique (TA) à la queue par sphygmomanométrie (anesthésie à l'éther). Ensuite, 3 RTG et 3 rats CTR recevaient du L-NAME (30 mg/kg par jour) dans l'eau potable pendant 3 semaines tandis que les autres 3 RTG et 3 rats CTR ne le recevaient pas. À la fin de l'expérience, le poids et la TA ont été mesurés et les rats tués par décapitation sous anesthésie. Le poids du ventricule gauche (VG) a été mesuré et du tissu VG prélevé et congelé dans de l'azote liquide avant d'être analysé. Toutes les expérimentations animales ont été effectuées avec les autorisations officielles requises.

2.2. Dosage d'ARN messenger

L'extraction de l'ARN messenger cardiaque a été effectuée à l'aide du réactif TRIzol[®] (Life Technologies) avec contrôle de sa pureté par spectrophotométrie. Après transcription inverse de l'ARN messenger dans de l'acide désoxyribonucléique complémentaire, l'analyse quantitative de l'expression des gènes a été effectuée par réaction de polymérase en chaîne sur un thermocycleur LightCycler[®] (Roche Applied Science) et avec des réactifs commerciaux. Les gènes analysés étaient : l'enzyme de conversion de l'Ang I (CE), le procollagène type I α 1 et la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) comme gène de contrôle interne.

2.3. Statistiques

Les valeurs moyennes avec déviation standard sont présentées. La comparaison entre les groupes a été effectuée par une analyse de variance et un test de Tukey avec correction selon

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2868808>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2868808>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)