

Le rôle du stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires chez les jeunes diabétiques de type 1 : l'étude CARDEA

Numéro de l'offre de stage : No. 15

Équipe de recherche

Mélanie Henderson

Département de pédiatrie, Université de Montréal

CHU Sainte-Justine, axe de recherche Santé métabolique et cardiovasculaire

Coordonnées

melanie.henderson.hsj@gmail.com

Description du projet

L'étude **CARDEA** (*CARdiovascular Disease risk factors in pEdiatric type 1 diAbetes*), en intégrant des technologies novatrices pour identifier les anomalies les plus précocement détectables au niveau des fonctions et structures cardiaques et vasculaires, a été élaborée pour améliorer nos connaissances sur les marqueurs précoces des MCV, leur association avec les habitudes de vie et les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents qui influenceraient le risque de MCV chez les personnes vivant avec le diabète de type 1.

Les marqueurs classiques d'inflammation sont élevés chez les diabétiques de type 1. L'adiponectine est habituellement associée à une meilleure sensibilité à l'insuline, mais au contraire associée à une résistance à l'insuline et un risque accru de MCV chez les diabétiques, chez qui la concentration est élevée. Nous proposons une nouvelle hypothèse mécanistique, basée sur le statut redox, expliquant la présence d'inflammation et du rôle paradoxal de l'adiponectine, menant au développement des MCV dès l'enfance. Notre hypothèse est basée sur un stress oxydatif causé par une modification redox intracellulaire induite par le bris de l'homéostasie d'une molécule oxydante non radicalaire qu'est le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La réactivité de celui-ci avec les groupements thiols de protéines conduit à leur inhibition, ce qui perturbe la sensibilité du récepteur à l'insuline. La réactivation des protéines oxydées par le H_2O_2 est dépendante du niveau cellulaire de glutathion (GSH). Le GSH est le tampon redox de la cellule, régissant l'état d'oxydation des groupements thiols des protéines. Ce phénomène d'oxydation explique aussi l'activation du NF κ B, facteur de transcription essentiel à l'induction et à la maintenance de l'inflammation. L'homéostasie du H_2O_2 est dépendante de sa formation, par la *manganese superoxide dismutase* (MnSOD) de la mitochondrie, et de sa réduction par les glutathion peroxydases (GPx), utilisant le glutathion (GSH) comme



Centre de recherche
CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Université
de Montréal

co-substrat. Ainsi, nous proposons de mesurer les niveaux de MnSOD, GPx et GSH chez les sujets de l'étude. Un débalancement entre les activités de MnSOD, GPx et la concentration de GSH sera donc un excellent marqueur de l'homéostasie du H₂O₂.

Objectifs : 1) Décrire les profils de biomarqueurs inflammatoires et adipokines ainsi que les profils du métabolisme du H₂O₂ chez les adolescents avec DT1 et les témoins en santé ; 2) Vérifier les associations entre les marqueurs traditionnels (bilan lipidique, tension artérielle) et les marqueurs novateurs de MCV (structure cardiaque, fonction endothéliale, oxygénation du myocarde) avec : i) les marqueurs inflammatoires et adipokines et ii) les marqueurs du métabolisme du H₂O₂, tout en tenant compte des habitudes de vie et du niveau d'adiposité, chez les adolescents avec DT1 et les témoins en santé.

Rôle de l'étudiante

1) Mesurer par ELISA les biomarqueurs inflammatoires suivants : leptine, adiponectine, TNF- α , le récepteur soluble TNA- α et interleukine-6, chez des patients atteints de DT1 et des patients témoins qui ne sont pas atteints de DT1. **2)** Mesurer les marqueurs inflammatoires émergents du DT1 suivant : ICAM-1, VCAM-1 et PAI-1, chez les patients atteints de DT1 et les patients témoins. **3)** Isoler des leucocytes à partir du sang des patients, afin de mesurer par immunobuvardage Western la quantité de *manganese superoxide dismutase* (MnSOD) des mitochondries. **4)** Accompagnement de participants lors de visite d'évaluation. **5)** Recrutement de participants. **6)** Entrée de données.

Mots clés

Diabète de type 1, maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, marqueurs inflammatoires, adipokines
