

## Publications

1. Bkaily G, Choufani S, Avedanian L, **Ahmarani L**, Nader M, Jacques D, D'Orléans-Juste P, Al Khoury J. Nonpeptidic antagonists of ETA and ETB receptors reverse the ET-1-induced sustained increase of cytosolic and nuclear calcium in human aortic vascular smooth muscle cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008 Aug;86(8):546-56.
2. Bkaily G, Avedanian L, Al-Khoury J, **Ahmarani L**, Perreault C, Jacques D. Receptors and ionic transporters in nuclear membranes: new targets for therapeutical pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012 Aug 90(8):953-65.
3. Abdel-Samad D, Perreault C, **Ahmarani L**, Avedanian L, Bkaily G, Magder S, D'Orléans-Juste P, Jacques D. Differences in neuropeptide Y-induced secretion of endothelin-1 in left and right human endocardial endothelial cells. *Neuropeptides*. 2012 Dec;46(6):373-82.
4. **Ahmarani L**, Avedanian L, Al-Khoury J, Perreault C, Jacques D and Bkaily G. Whole-cell and nuclear NADPH oxidases levels and distribution in human endocardial endothelial, vascular smooth muscle, and vascular endothelial cells. *Can J Physiol Pharmacol* 01/2013; 91(1):71-79

## Présentations internationales

1. **Ahmarani L**, Perreault C., Bkaily G., Magder S., D'Orléans-Juste P. and Jacques D. 10th International NPY meeting: NEUROPEPTIDE Y RECEPTORS AND NEUROPEPTIDE Y-INDUCED SECRETION ARE DIFFERENT IN LEFT COMPARED TO RIGHT VENTRICULAR HUMAN ENDOCARDIAL ENDOTHELIAL CELLS. 30 Juin-4Juillet 2012.
2. **Ahmarani L**, Mikhail M., Vachon P.H. Bkaily G. Club de Recherches Cliniques du Québec (CRCQ) 2008. RÔLE DE L'ENDOTHÉLINE-1 ET DE CES RÉCEPTEURS ETA ET ETB DANS LA SURVIE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES VASCULAIRES HUMAINES. 2 octobre 2008.



UNIVERSITÉ DE  
**SHERBROOKE**

Études supérieures  
Faculté de médecine et des sciences de la santé

# SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE

**LENA AHMARANI**

LUNDI, LE 14 SEPTEMBRE 2015

13 H 00

LOCAL Z8-1049 - 1<sup>ER</sup> ÉTAGE - PRAC

**NADPH oxidases in human cardiovascular cells: distribution and contribution in the regulation of cytosolic and nuclear reactive oxygen species and calcium**



## Résumé

---

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont produites par la NADPH oxidase (NOX) dans les tissus cardiovasculaires. L'ET-1 en stimulant son récepteur  $ET_A$  active les NOXs qui produisent des superoxydes. Sachant que les récepteurs de l'ET-1 ( $ET_A$  et  $ET_B$ ) sont présents au niveau des membranes nucléaires des cellules du système cardiovasculaire, et sachant le rôle des ROS au niveau pathologique il est important de vérifier si les différents types de NOXs (1-5) existent au niveau des membranes nucléaires et si elles sont activées par l'ET-1.

Dans une première série d'expériences, nos résultats montrent que les niveaux de NOX1 dans la cellule entière comparativement au noyau sont similaires dans les cellules endothéliales vasculaires (hCEV) et les cellules de muscle lisse vasculaires (hCMLV) humaines, mais sont plus faibles dans les cellules endothéliales endocardiques (hCEE) humaines. Le niveau de NOX2 est plus élevé chez les hCEV et plus faible chez les hCMLV. Le niveau de NOX3 est plus élevé chez les hCEV et plus faible chez les hCEE. Les niveaux de NOX4 sont plus élevés chez les hCEV que chez les hCMLV. Le NOX5 est aussi présente dans les trois types de cellules incluant leurs noyaux. Le niveau est plus élevé dans les hCEE, intermédiaire dans les hCMLV et plus bas dans les hCEV. Ces données suggèrent que tous les types de NOXs existent dans les hCEE, les hCEV et les hCMLV tant au niveau de la membrane plasmique qu'au niveau des membranes nucléaires. Cependant, leurs densités et distributions dépendent du type cellulaire.

Nous avons aussi étudié dans ces cellules à l'état basal: les niveaux de calcium, ROS et glutathion. Le niveau basal de ROS est le plus élevé chez les hCEV et le plus faible chez les hCMLV. Le niveau de calcium basal le plus élevé était chez les hCMLV et le plus faible chez les hCEV. La densité des NOXs corrèle plutôt avec le niveau basal de ROS mais pas celui du calcium.

Nos résultats montrent aussi que le  $H_2O_2$  cytosolique est transmis au noyau. L'ajout d'antioxydants comme le glutathion diminue le ROS cytosolique et nucléaire. De plus, l'augmentation de ROS cytosolique induit une augmentation du niveau de calcium nucléaire. Cet effet est diminué par le glutathion cytosolique et non par la chélation du calcium cytosolique. Ces résultats suggèrent que l'augmentation du  $Ca^{2+}$  nucléaire par le ROS est due à la relâche de  $Ca^{2+}$  du reticulum nucléoplasmique. L'augmentation de l'ET-1 extracellulaire augmente le ROS cytosolique et nucléaire dans les cellules. Pour les noyaux isolés également, l'ET-1 cytosolique augmente le niveau nucléaire de ROS. En conclusion les NOXs sont présentes aux membranes plasmique et nucléaire et sont activées par l'ET-1.

## SOUTENANCE DE THÈSE LENA AHMARANI

### Membres du jury

**Pr Fernand-Pierre Gendron**, président de jury  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

**Pr Ghassan Bkaily**, directeur des travaux  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, FMSS

**Pr Danielle Jacques**, codirectrice des travaux  
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, FMSS

**Pr Benoît Paquette**, évaluateur externe au programme  
Département de médecine nucléaire et radiobiologie, FMSS

**Dr Adel Giaid Schwertani**, évaluateur externe à l'Université  
Département de médecine, Division de la médecine expérimentale  
Université McGill

**Pr<sup>e</sup> Gina Bravo**, représentante du doyen  
Département des sciences de la santé communautaire, FMSS