

Coups de cœur 2018



Ce qui influence les chercheurs
en hypertension au Québec



Le Mandat

- Sonder les chercheurs en recherche fondamentale
- Aperçu de la recherche récente d'intérêt en hypertension et maladies associées
- Méthodologie
 - Appel aux récipiendaires du Prix Nouveau chercheur de la SQHA
 - Quelle l'étude vous a le plus impressionné en 2017 et pourquoi?



Pedro D'Orléans-Juste

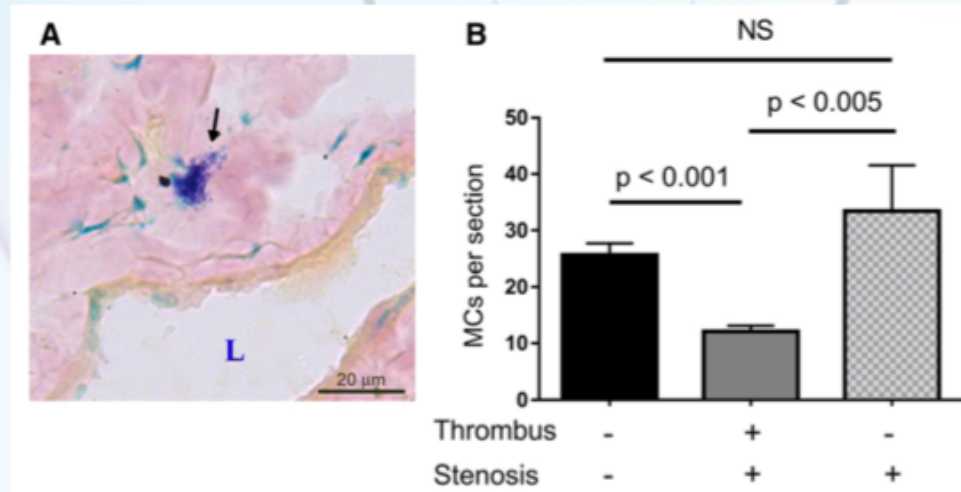
Dept pharmacologie, U Sherbrooke

Integrative Physiology

Circ Res. 2017;121:941-950

Mast Cells Granular Contents Are Crucial for Deep Vein Thrombosis in Mice

Tatyana Ponomaryov,* Holly Payne,* Larissa Fabritz, Denisa D. Wagner, Alexander Brill

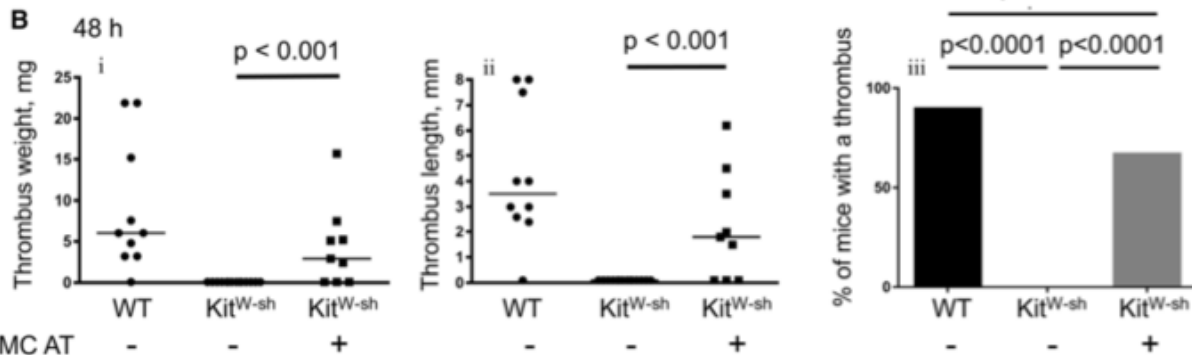
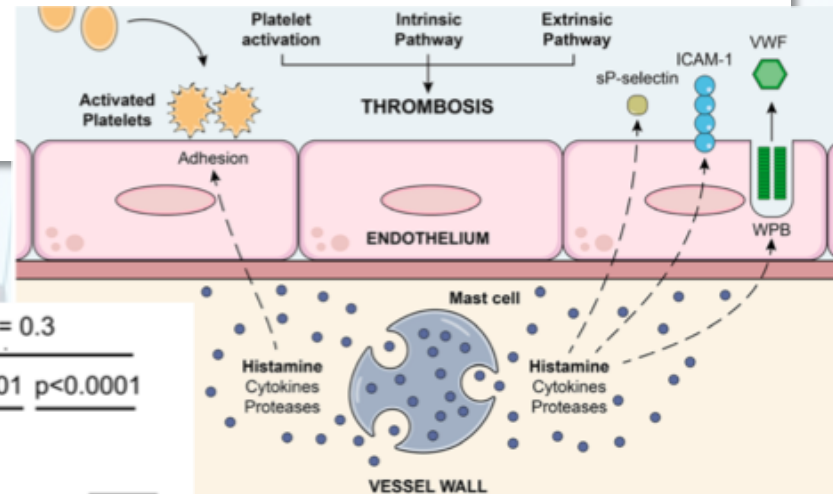




Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

- La thrombose veineuse profonde (TVP) corrèle avec la présence des mastocytes périvasculaires chez la souris (WT vs KO vs KO + greffe de mastocytes).
- Le contenu granulaire des mastocytes augmente :
 - l'expression endothéliale d'intégrine ICAM-1, facteur de von Willebrand et P-sélectine ;
 - le recrutement des plaquettes aux sites de TVP
- Tous ces effets
 - sont reproduits par l'histamine
 - ne sont pas bloqués par un antagoniste H1



MC AT: Mastocyte adoptive transfert



Pedro D'Orléans-Juste

Dept pharmacologie, U Sherbrooke

IMPACT

- Les médicaments ciblant la dégranulation/activité mastocytaire pourraient compléter efficacement l'anticoagulothérapie présentement utilisée en première ligne de traitement des TVP.
- Mon coup de coeur cette année est une question de veine (dans tous les sens du mot) car c'est tout à fait par hasard (i.e surfing sur Google Scholar durant une nuit d'insomnie) que je suis 'tombé' sur cet article.



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

ARTICLE

nature
International journal of science

Salt-responsive gut commensal modulates T_H17 axis and disease

- La recherche sur les effets délétères d'une diète élevée en sel s'est jusqu'à maintenant concentrée sur le rôle des reins, du système nerveux sympathique et des effets directs sur la vasculature.
- Cet article démontre pour la première fois qu'une diète élevée en sel modifie la composition du microbiote, augmente la production de cellules Th17 pro-inflammatoires et augmente la pression artérielle.

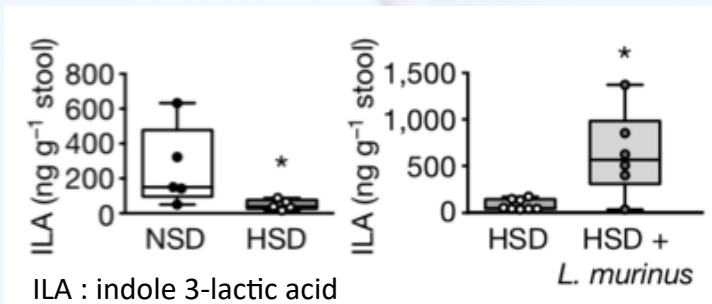
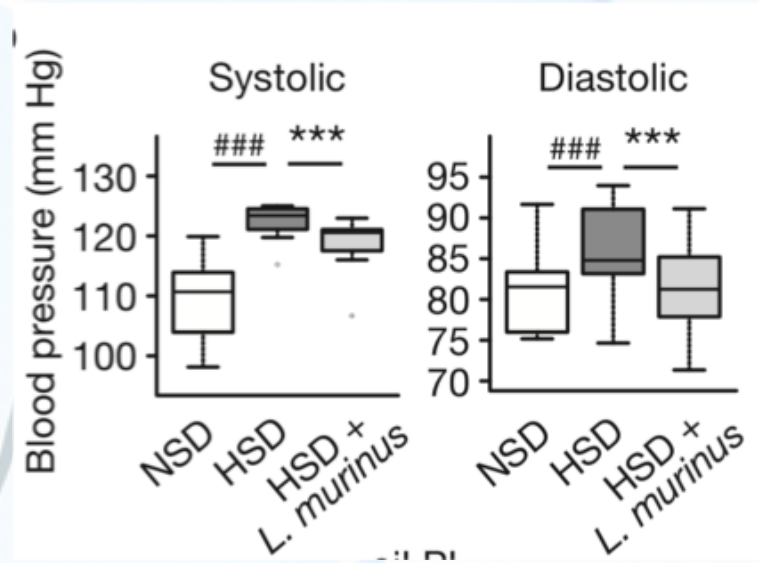
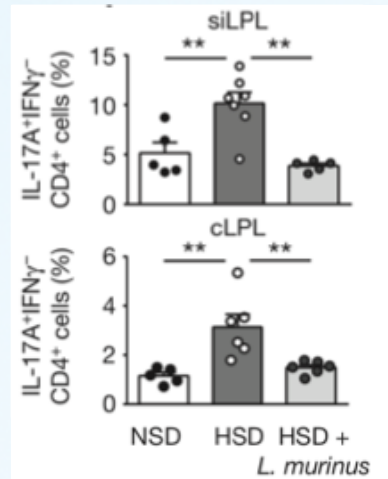
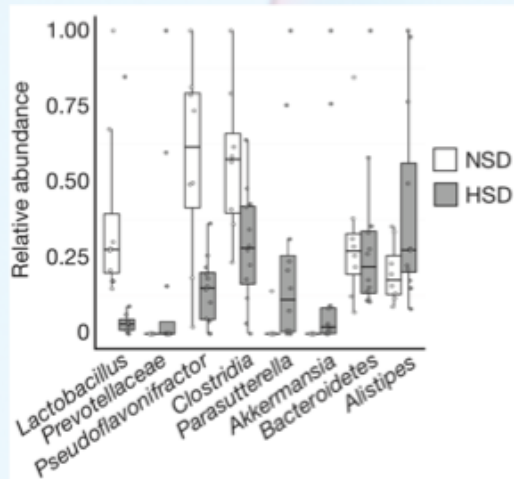


Hélène Girouard

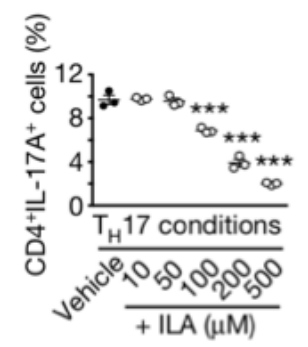
Dépt pharmacologie, UdeM

La di te  lev e en sel

- inhibe la croissance des lactobacilles entériques (mais pas *E. Coli*)
- inhibe la production de ILA (suppresseur de cellules Th17 pro-inflammatoires)
- augmente la pression artérielle



ILA : indole 3-lactic acid

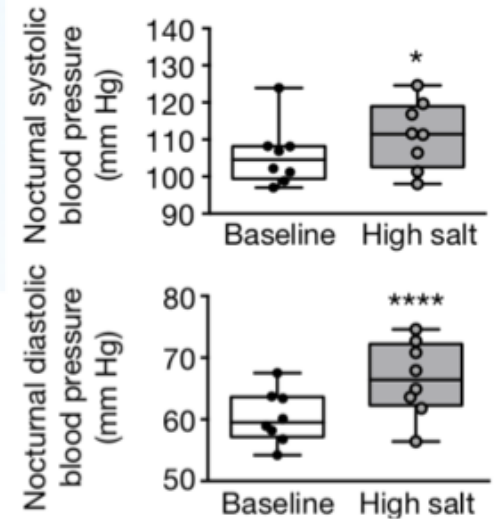
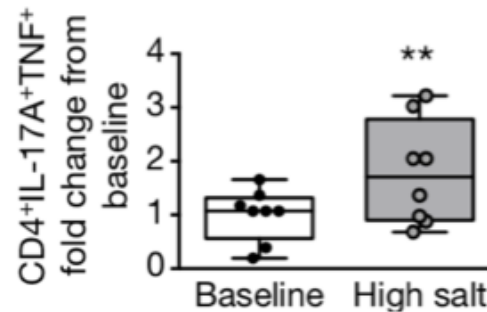
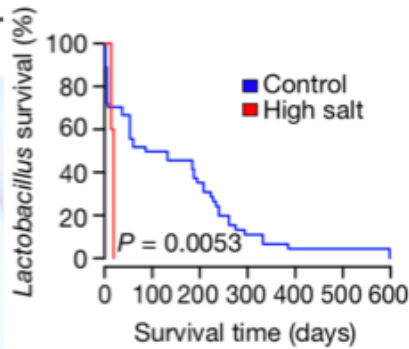
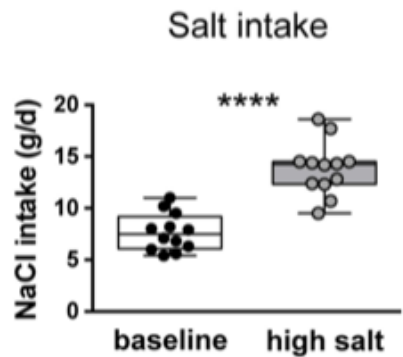




Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- On voit le même phénomène chez l'humain
 - Diète riche en sel
 - Baisse de survie des lactobacilles
 - Augmentation des cellules T pro-inflammatoires (productrices d'IL-17 et TNF)
 - Hypertension



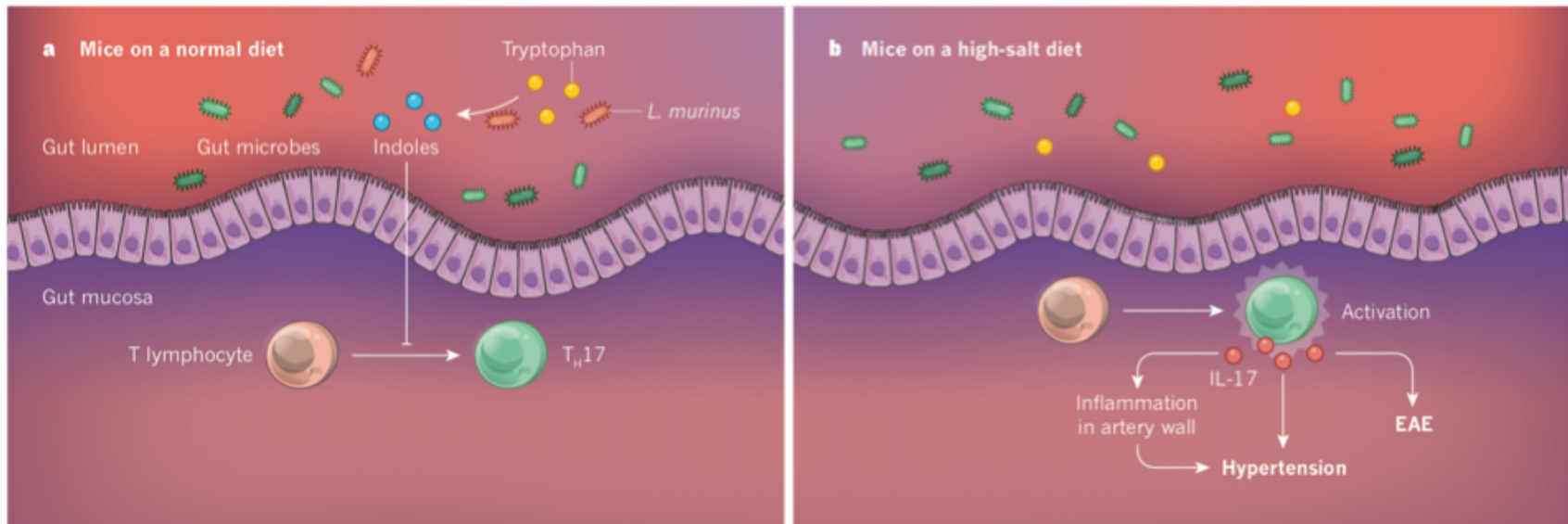


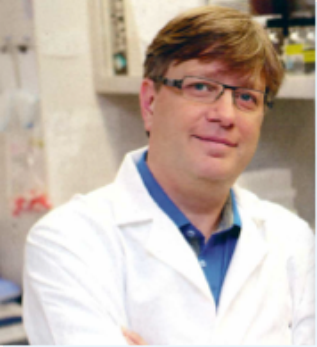
Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

IMPACT

- Un nouveau méchanisme reliant la diète riche en sel et l'hypertension artérielle : le contrôle de l'inflammation par le microbiome





Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

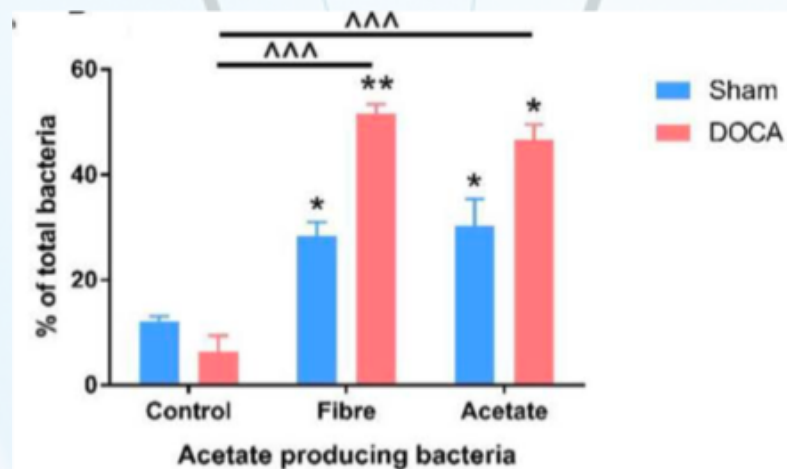
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

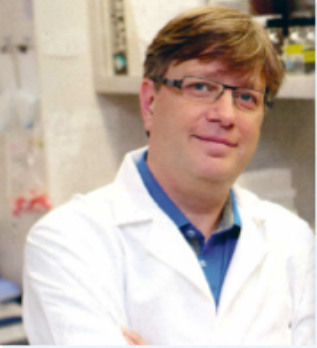
Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Circulation. 2017;135:964–977.

High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice

- Une diète riche en fibres induit des changements dans le microbiote qui joue un rôle protecteur dans les maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension.
- L'acétate serait le candidat pour expliquer ces effets bénéfiques.

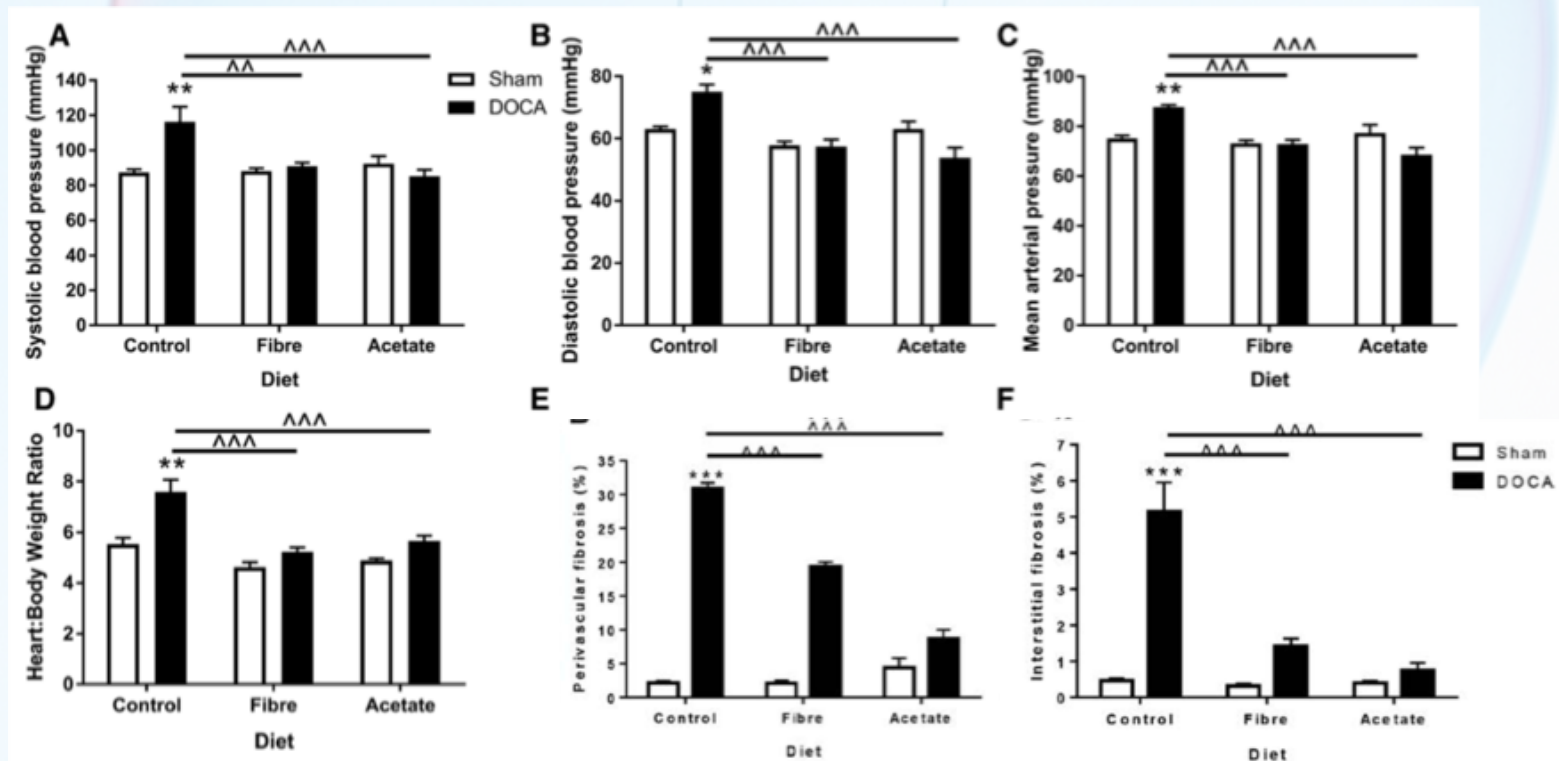




Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Dans un modèle de rat hypertendu DOCA-sel, la diète riche en fibre ou en acétate réduit l'hypertension et les atteintes aux organes-cibles.





Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

IMPACT

Ces résultats suggèrent que le microbiote peut avoir un effet même dans la régulation de la pression dans certaines conditions.

Photo avec un sarrau propre...



Marc Servant

Faculté pharmacie, UdeM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 13, 2017

VOL. 377 NO. 2

Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

- *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)* :
 - L'expansion clonale de cellules hématopoïétiques sans potentiel déterminé (*CHIP*) augmente avec l'âge.
 - **Hypothèse**: association avec la maladie coronarienne ?

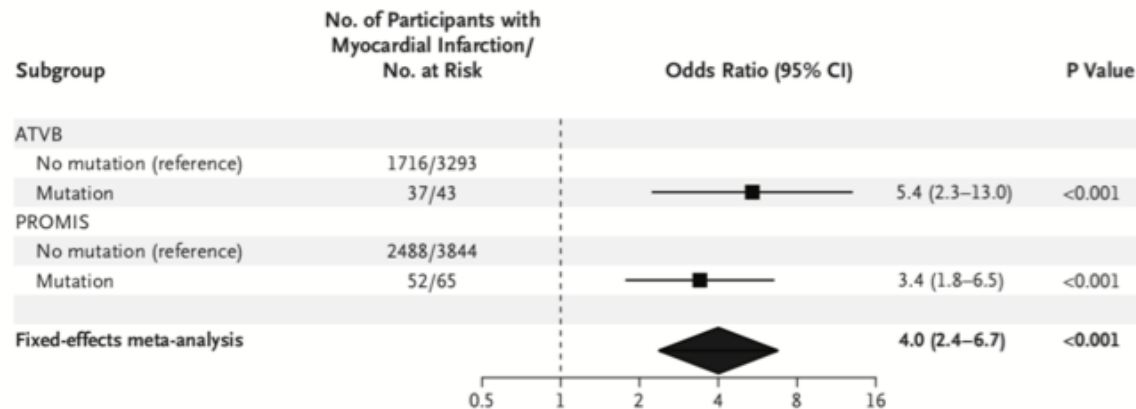


Marc Servant

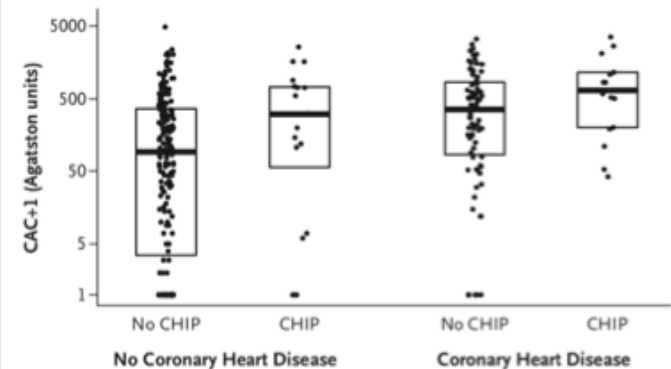
Faculté pharmacie, UdeM

- *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)* :
 - Associée aux événements coronariens (risque : 4X)
 - Associée à la calcification coronarienne

B CHIP and Early-Onset Myocardial Infarction



A Coronary-Artery Calcification (CAC) Scores, According to CHIP Status



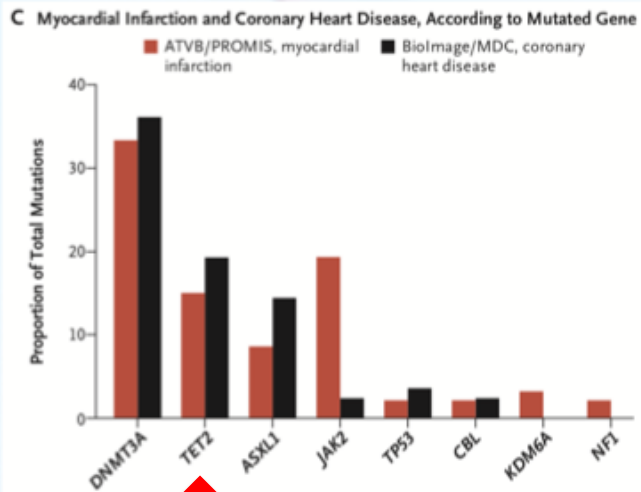


Marc Servant

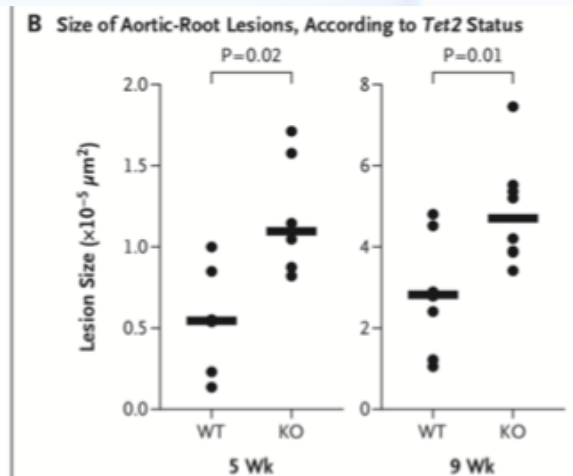
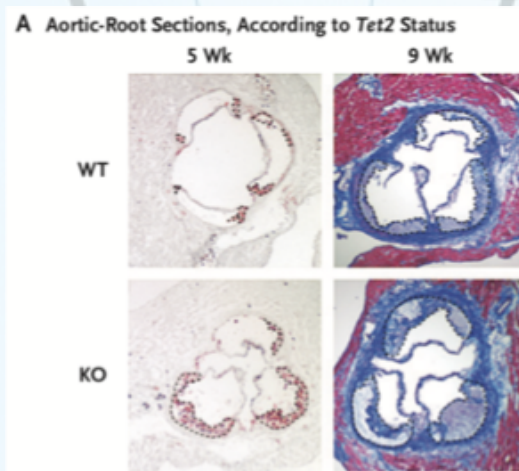
Faculté pharmacie, UdeM

- Chez l'humain, CHIP est souvent associée à la perte de fonction du gène Tet2 impliqué dans la modification épigénétique (méthylation) de l'ADN.
- Chez la souris LDL $-/-$, le KO de Tet2
 - Est pro-inflammatoire (surtout macrophages)
 - Accélère le développement des lésions athérosclérotiques

Humain



Souris





Marc Servant

Faculté pharmacie, UdeM

IMPACT

- La production de clones de cellules hématopoïétiques sans potentiel déterminé (CHIP) représente un nouveau facteur de risque cardiovasculaire.



Fabrice Mac-Way

Faculté médecine, U Laval

basic research

www.kidney-international.org

Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy



Ming Chang Hu^{1,2}, Mingjun Shi², Nancy Gillings², Brianna Flores², Masaya Takahashi^{3,4}, Makoto Kuro-o^{2,5} and Orson W. Moe^{1,2,6}

Kidney International (2017) **91**, 1104–1114;

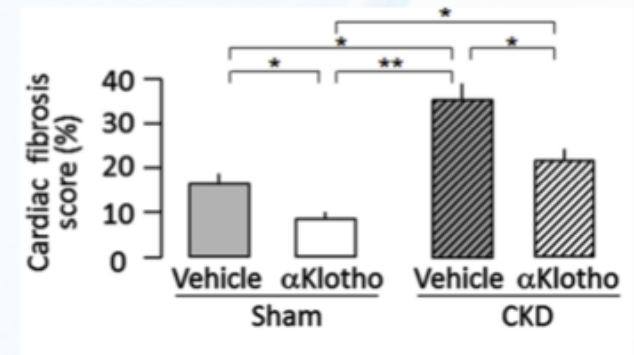
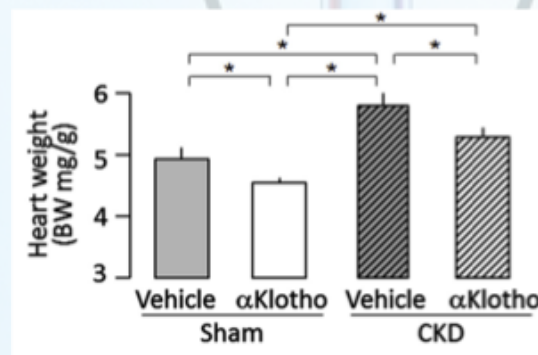
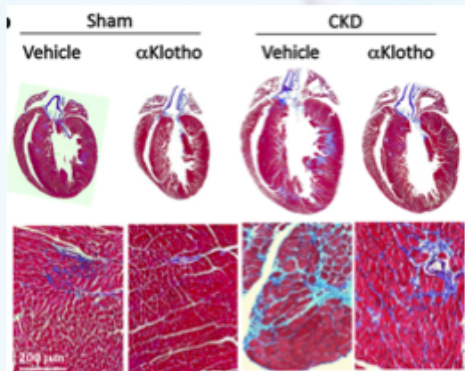
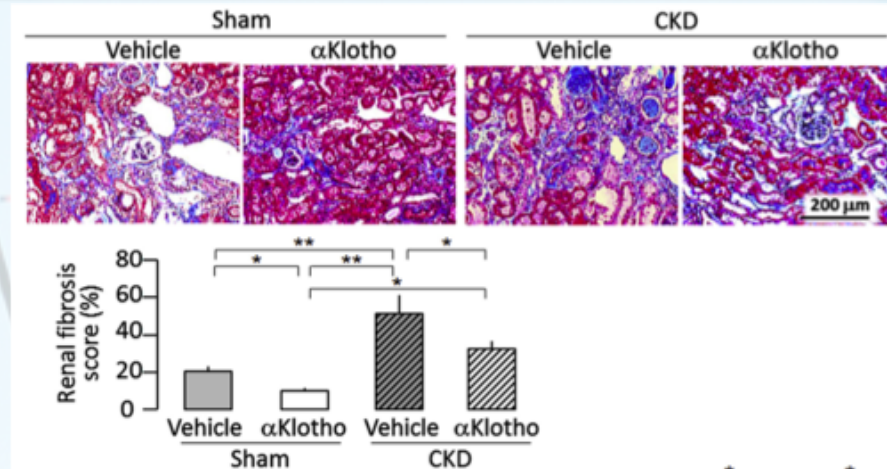
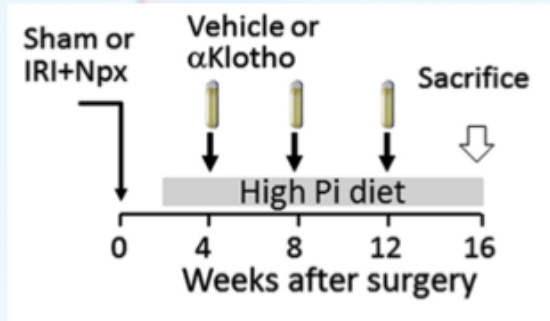
- La "déficience" en alpha-Klotho en insuffisance rénale chronique (IRC) a été associée au développement des troubles cardiovasculaires (rigidité, calcification, remodelage) et cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche).
- **Hypothèse:** un traitement avec alpha-Klotho est protecteur en IRC.



Fabrice Mac-Way

Faculté médecine, U Laval

- C'est la première étude in vivo sur le traitement d'alpha-Klotho recombinant chez un modèle animal d'IRC (*CKD: chronic kidney disease*).
- Cette étude chez la souris montre une protection cardiaque et rénale significative.





Fabrice Mac-Way

Faculté médecine, U Laval

IMPACT

- Les complications cardio-vasculaires demeurent la première cause de mortalité chez les patients IRC.
- Cette étude suggère une thérapie potentielle future pour améliorer la condition cardiaque et vasculaire de ces patients.



Darren Richard

Faculté de médecine, Université Laval

RESEARCH

Science
AAAS

PREGNANCY

ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice

, *Science* 357, 707-713 (2017)

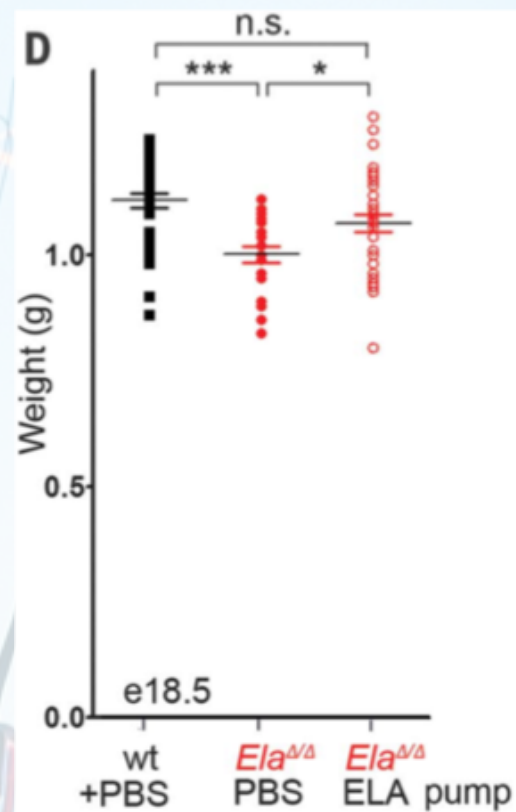
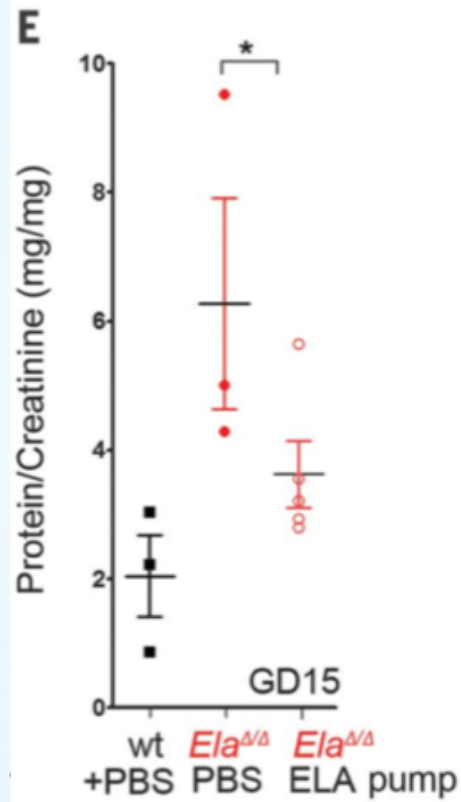
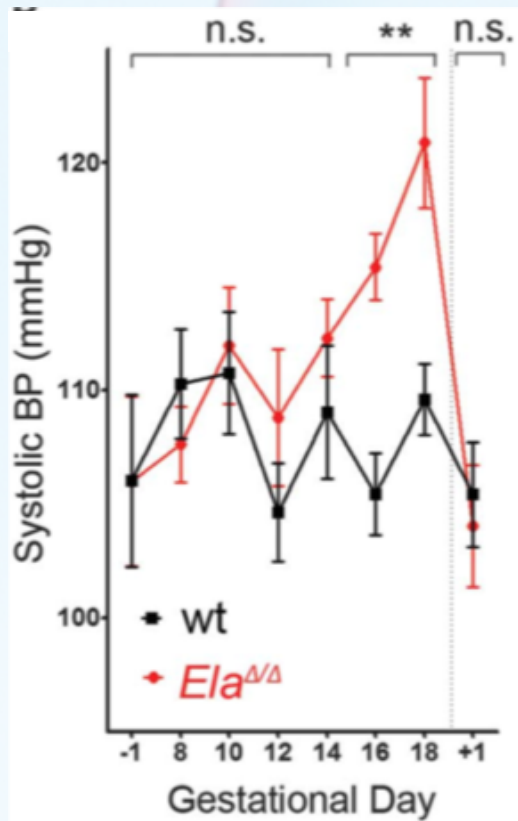
- Le mécanisme de la prééclampsie demeure mal connue et son contrôle un besoin clinique non comblé important.
- Cette étude démontre que le ligand ELABELA et son récepteur, le récepteur de l'apeline, sont impliqués dans la prévention de la prééclampsie.



Darren Richard

Faculté de médecine, Université Laval

- Le KO de ELABELA cause la prééclampsie et le petit poids à la naissance chez la souris

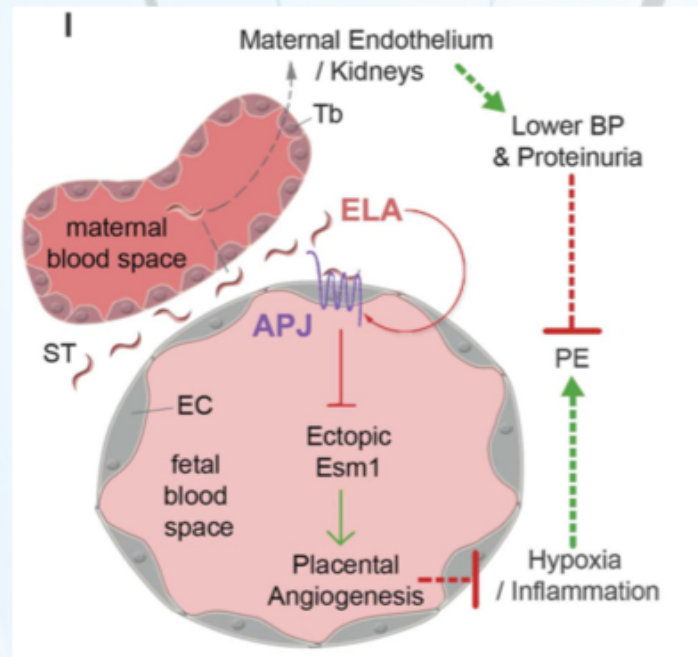




Darren Richard

Faculté de médecine, Université Laval

- L'action de ELABELA serait double.
 - Sa libération dans la circulation maternelle empêcherait le développement de la prééclampsie.
 - Essentiel pour la vascularisation (angiogenèse) et développement du placenta par un effet paracrine sur les cellules endothéliales. Cet effet n'est pas obtenu avec l'apeline elle-même!





Darren Richard

Faculté de médecine, Université Laval

IMPACT

- L'axe ELABELA – récepteur à l'apeline : une cible prometteuse pour le contrôle de la prééclampsie.



Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

Integrative Physiology

Intravenously Delivered Mesenchymal Stem Cells

Systemic Anti-Inflammatory Effects Improve Left Ventricular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Cardiomyopathy

Circ Res. 2017;120:1598-1613.

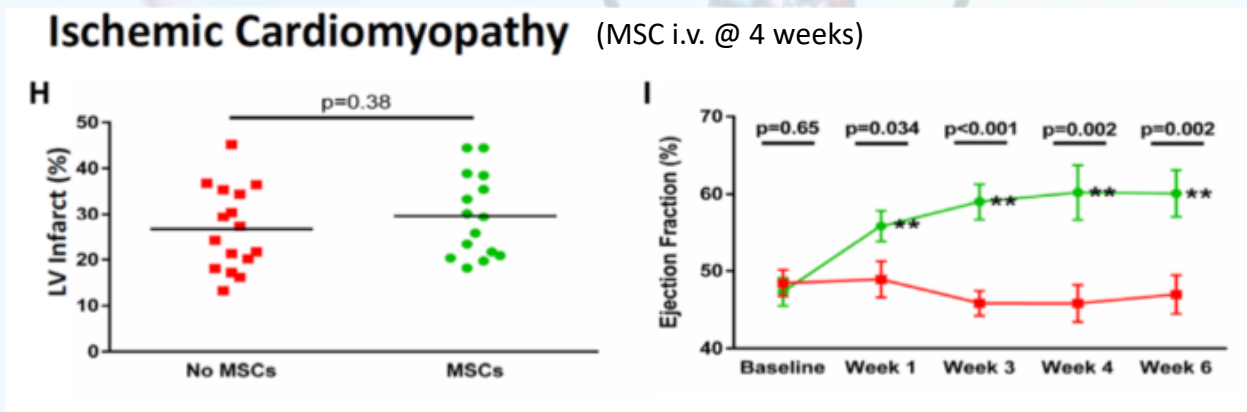
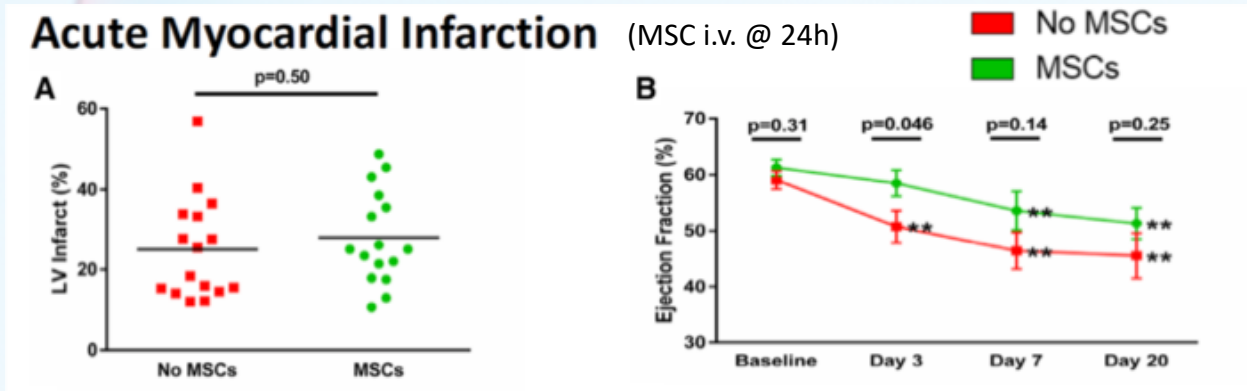
- La thérapie basée sur l'administration de cellules souches a toujours assumé que l'implantation des cellules dans l'organe-cible était une condition *sine qua non* de la thérapie.
- Or, il semble que non. Et c'est une bonne nouvelle.



Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

- L'injection de cellules souches mésenchymales humaines chez la souris a un effet cardioprotecteur indépendant de l'implantation dans l'organe-cible.

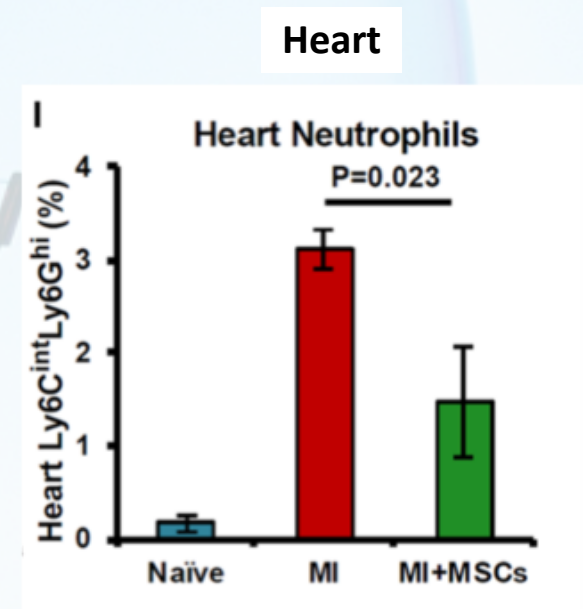
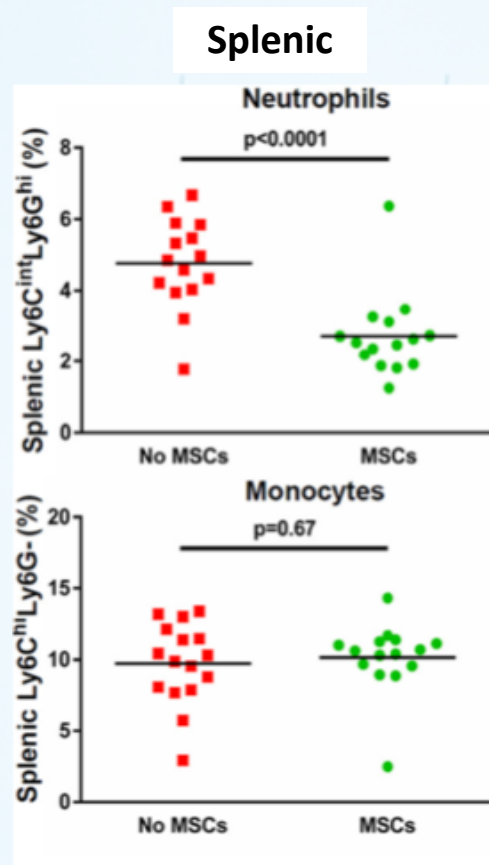
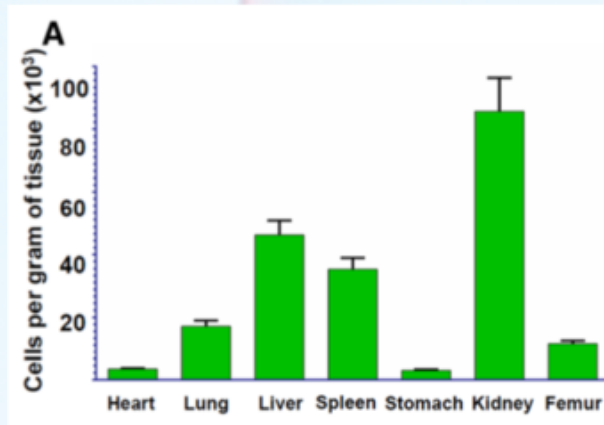




Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

- L'injection de cellules souches mésenchymales humaines chez la souris a un effet anti-inflammatoire sur les neutrophiles (et cellules NK) mais pas les monocytes.





Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

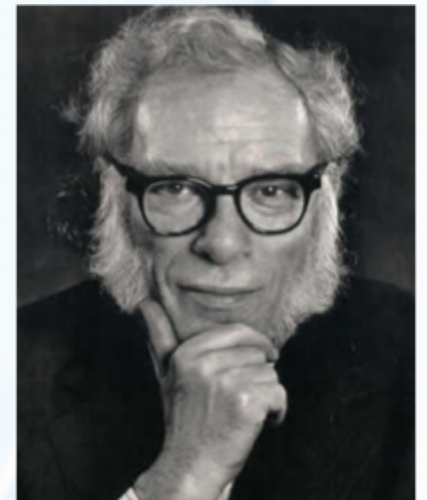
IMPACT

- L'effet anti-inflammatoire systémique des cellules souches mésenchymales : une nouvelle approche pour la protection des organes cibles ?

Expect the unexpected

« The most exciting phrase to hear in science,
the one that heralds the most discoveries, is not
« Eureka! »
but rather
« Uh? That's funny... »

Isaac Asimov





Bonne année 2018

Du succès dans vos études!