

# Coups de cœur 2018



Ce qui influence les chercheurs  
en hypertension au Québec

# Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom : Denis deBlois



Je n'ai aucun conflit d'intérêt réels ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

# Objectifs d'apprentissage

- Reconnaître quelques-unes des avancées importantes de l'année en recherche fondamentale sur hypertension et maladies associées
- Situer les avancés dans le contexte des tendances lourdes des dernières années dans le domaine

# 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 2018 et pourquoi?



# Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41593-017-0059-z>

nature  
neuroscience

## Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response

Giuseppe Faraco<sup>1</sup>, David Brea<sup>1</sup>, Lidia Garcia-Bonilla<sup>1</sup>, Gang Wang<sup>1</sup>, Gianfranco Racchumi<sup>1</sup>, Haejoo Chang<sup>1</sup>, Izaskun Buendia<sup>1</sup>, Monica M. Santisteban<sup>1</sup>, Steven G. Segarra<sup>1</sup>, Kenzo Koizumi<sup>1</sup>, Yukio Sugiyama<sup>1</sup>, Michelle Murphy<sup>1</sup>, Henning Voss<sup>1</sup> <sup>2</sup>, Joseph Anrather<sup>1</sup> and Costantino Iadecola<sup>1\*</sup>

- En dépit des nombreuses découvertes sur l'axe intestin-cerveau, les mécanismes liant les effets d'une diète riche en sel sur le cerveau demeurent nébuleux.
- Première démonstration liant une diète riche en sel à
  - l'activation du système immunitaire de l'intestin
  - la baisse de débit sanguin cérébral (endothélium)
  - la baisse de performance cognitive

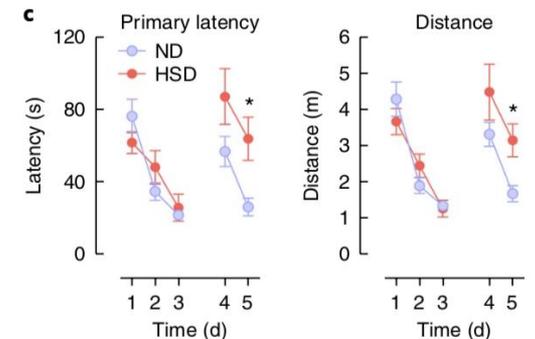
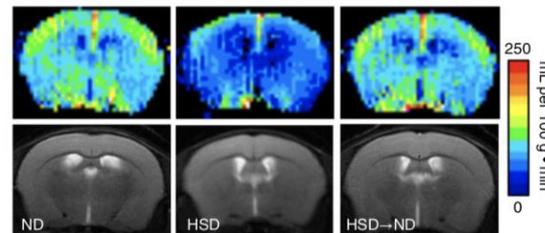
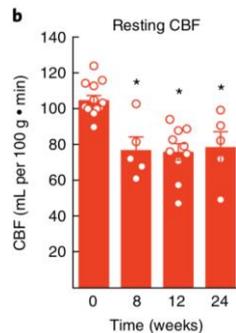
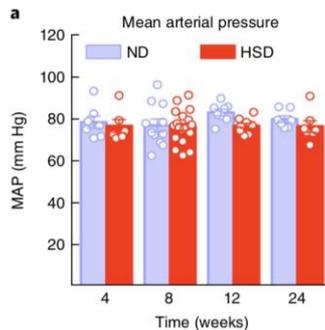
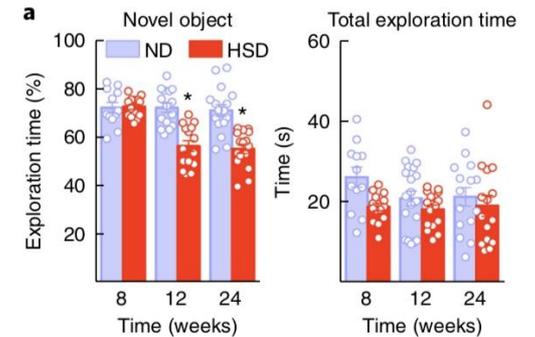
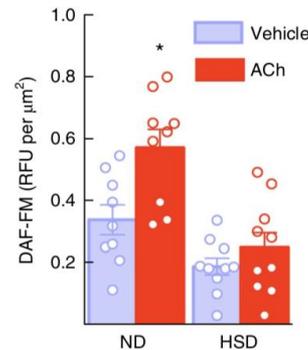
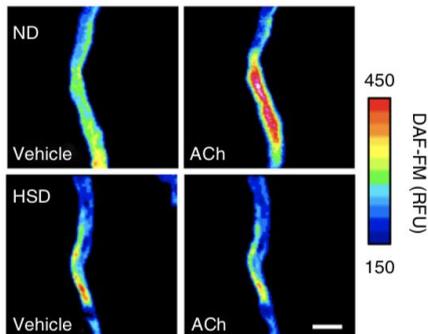


# Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

Même en l'absence d'effet hypertenseur, une di te élevée en sel chez la souris diminue:

- La production endothéliale de NO
- Le flot sanguin c erebral
- La performance cognitive dans des tests de comportement exploratoire

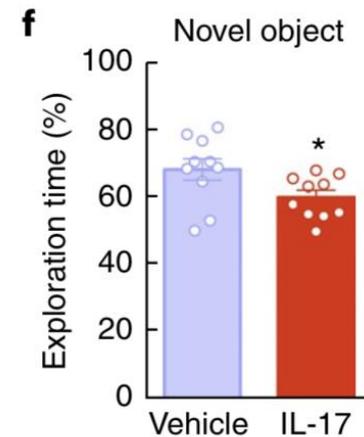
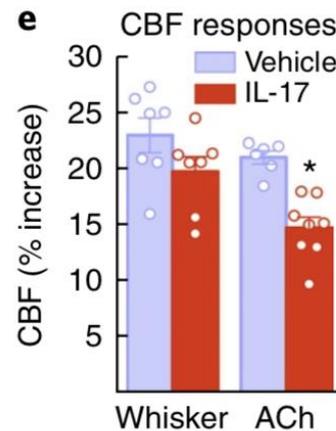
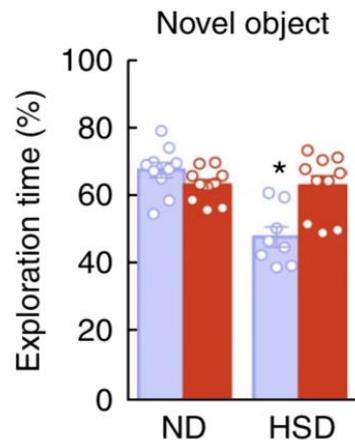
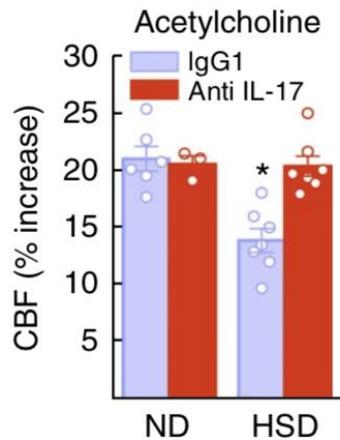
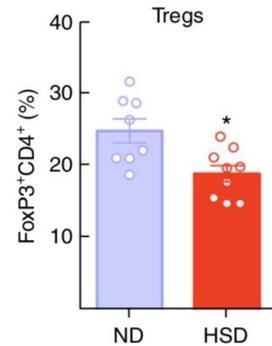
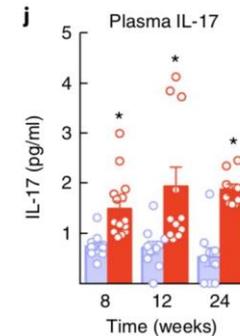
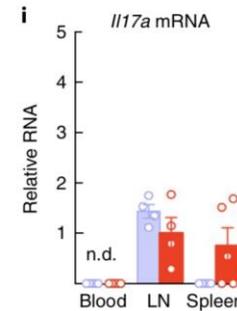
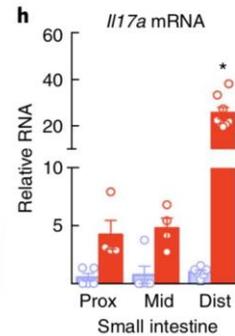
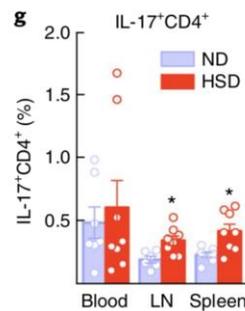
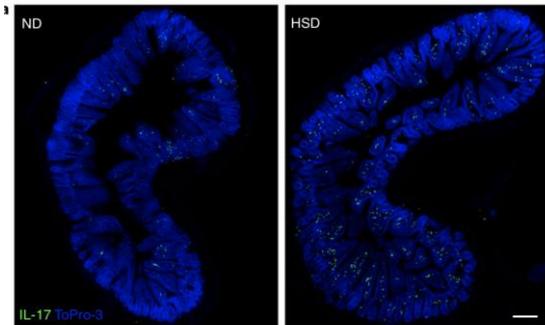




# Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- Ces changements s'accompagnent d'une
  - Réponse inflammatoire intestinale impliquant plusieurs populations de lymphocytes
  - Production accrue d'IL-17 avec un impact négatif sur la performance cognitive.





# Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

**IMPACT**

- Meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies neurovasculaires
- Nouvelles approches thérapeutiques préventives pour la santé vasculaire cérébrale?



# Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

## Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea

Bhanu P. Ganesh, James W. Nelson, Joshua R. Eskew, Arunkumar Ganesan, Nadim J. Ajami, Joseph F. Petrosino, Robert M. Bryan Jr, David J. Durgan

See Editorial Commentary, pp 1078–1080

*(Hypertension. 2018;72:1141-1150)*

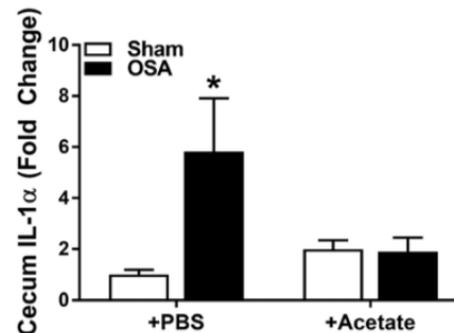
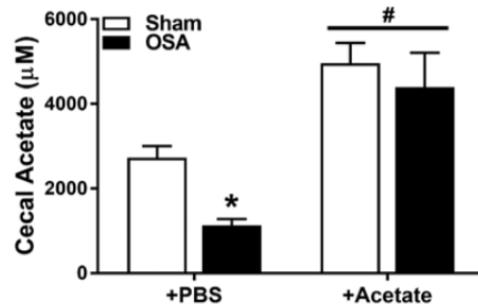
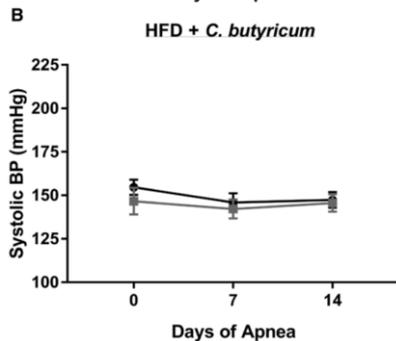
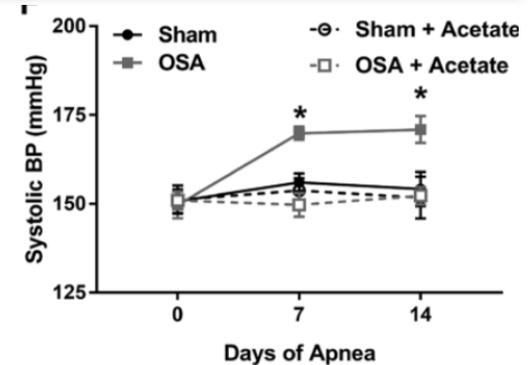
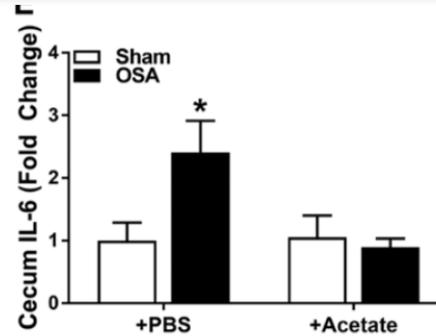
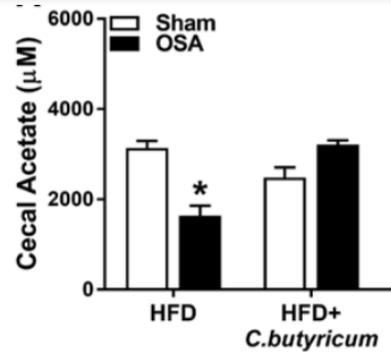
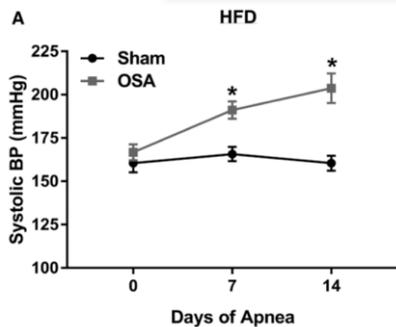
- La flore intestinale contribue à la fermentation des fibres alimentaires qui relâchent des acides gras à chaînes courtes (AGCC).
- Plusieurs études suggèrent qu'une baisse des AGCC est un facteur de risque pour le développement de l'hypertension.
- L'hypertension induite par l'apnée obstructive du sommeil est associée à une:
  - dysbiose intestinale
  - pathologie de la paroi intestinale
  - diminution de la concentration en acétate dans le caecum
  - neuroinflammation
- Ces effets sont-ils prévenus par des interventions nutritionnelles visant la santé du microbiote?



# Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- L'hypertension induite par une diète riche en gras combinée à l'apnée du sommeil peut être prévenue par la prise orale d'un probiotique (*C. butyricum*) ou l'administration caecale d'un prébiotique (acétate).





# Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

## IMPACT

Il s'agit d'une étude qui nous rapproche de plus en plus de l'identification des bactéries qui peuvent avoir un effet sur la pression artérielle. Cet article permet de démontrer que certains AGCC produits par les bactéries ont des effets intéressants sur la pression.

Mangez des légumes  
et des fruits en  
abondance

Consommez des  
aliments protéinés

Faites de l'eau  
votre boisson  
de choix



Choisissez  
des aliments à  
grains entiers



# Mohsen Agharazii

Néphrologie, CHUQ-HDQ, U Laval

## SCIENTIFIC REPORTS

(2018) 8:17926

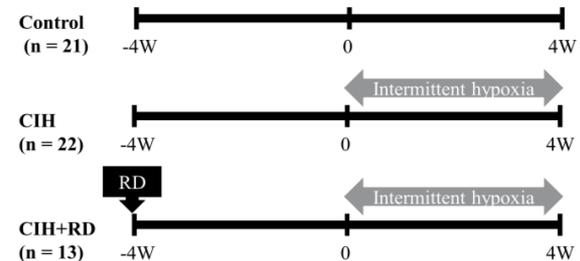
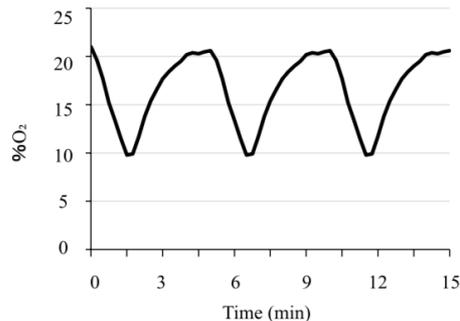
OPEN

### Chronic intermittent hypoxia-mediated renal sympathetic nerve activation in hypertension and cardiovascular disease

Received: 18 March 2018  
Accepted: 14 November 2018  
Published online: 18 December 2018

Keiko Takahashi<sup>1</sup>, Seiji Ueda<sup>1</sup>, Takashi Kobayashi<sup>1</sup>, Akira Nishiyama<sup>2</sup>, Yoshihide Fujisawa<sup>3</sup>, Takeshi Sugaya<sup>4</sup>, Satomi Shiota<sup>4</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>4</sup>, Tomohito Gohda<sup>4</sup>, Satoshi Horikoshi<sup>1</sup> & Yusuke Suzuki<sup>1</sup>

- L'apnée du sommeil est un facteur de risque cardiovasculaire.
- Évaluation de la dénervation sympathique rénale dans un modèle de souris avec apnée sans comorbidité cardiovasculaire.

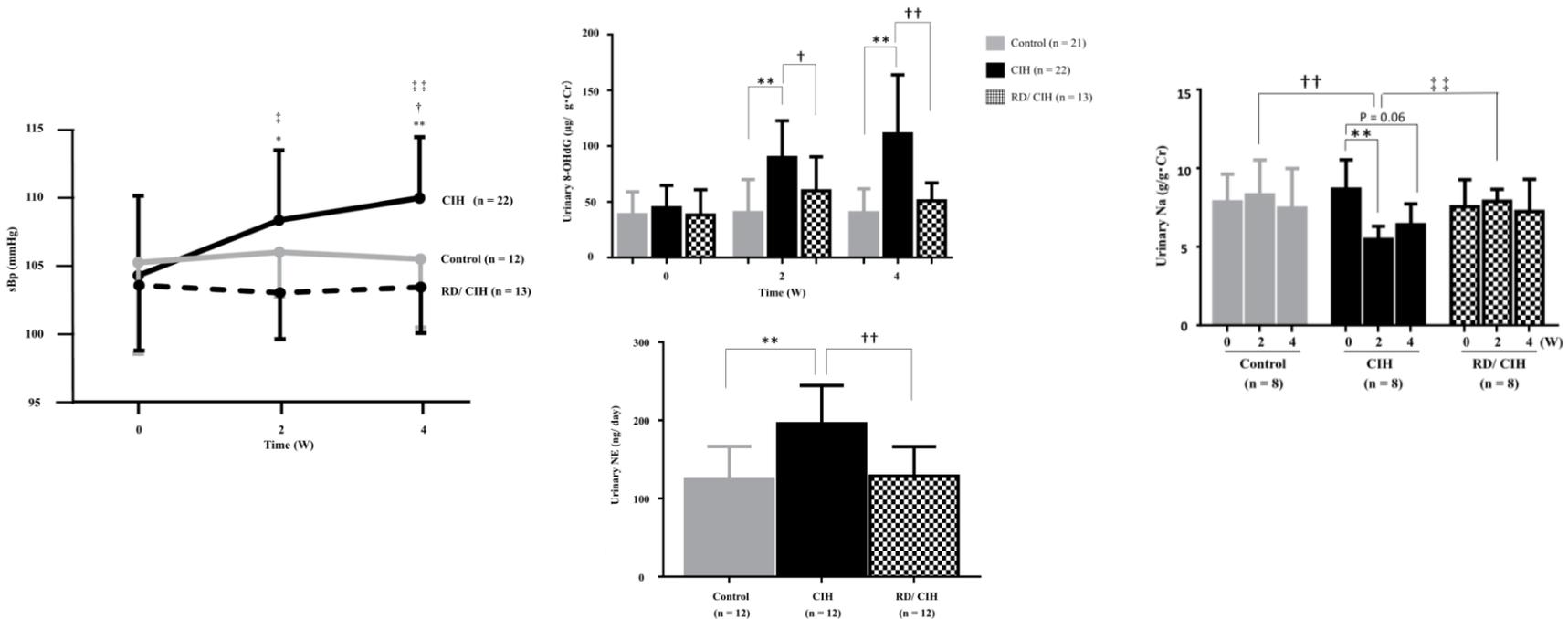




# Mohsen Agharazii

Néphrologie, CHUQ-HDQ, U Laval

- L'apnée chez la souris a causé une
  - augmentation de la pression artérielle
  - augmentation du stress oxydant rénal
  - augmentation de la sécrétion urinaire de norépinéphrine et d'angiotensinogène
  - Diminution de la sécrétion de sel
- Tous ces effets de l'apnée ont été prévenus par la dénervation sympathique rénale .





# Mohsen Agharazii

Néphrologie, CHUQ-HDQ, U Laval

## IMPACT

Le système nerveux sympathique pourrait constituer une cible thérapeutique importante chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil.



# Marc Servant

Faculté pharmacie, UdeM

Circulation

Circulation. 2018;137:750–753.

## RESEARCH LETTER

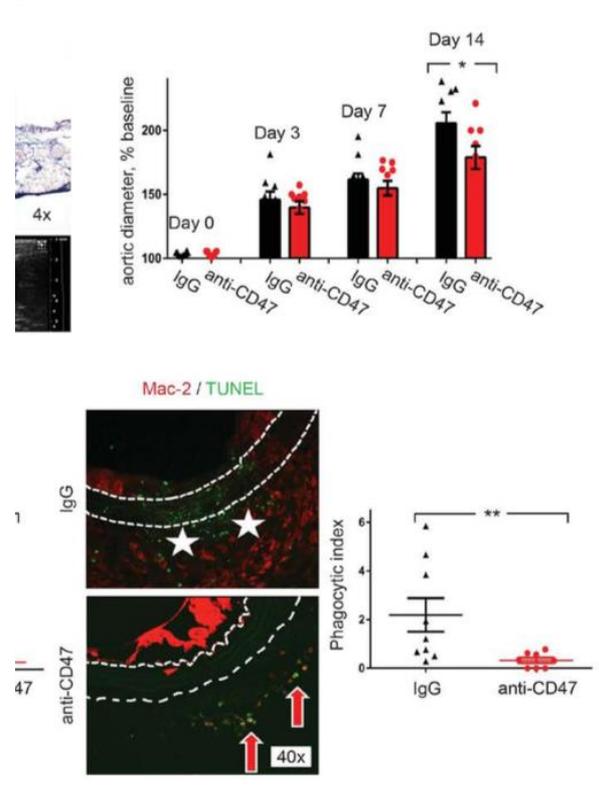
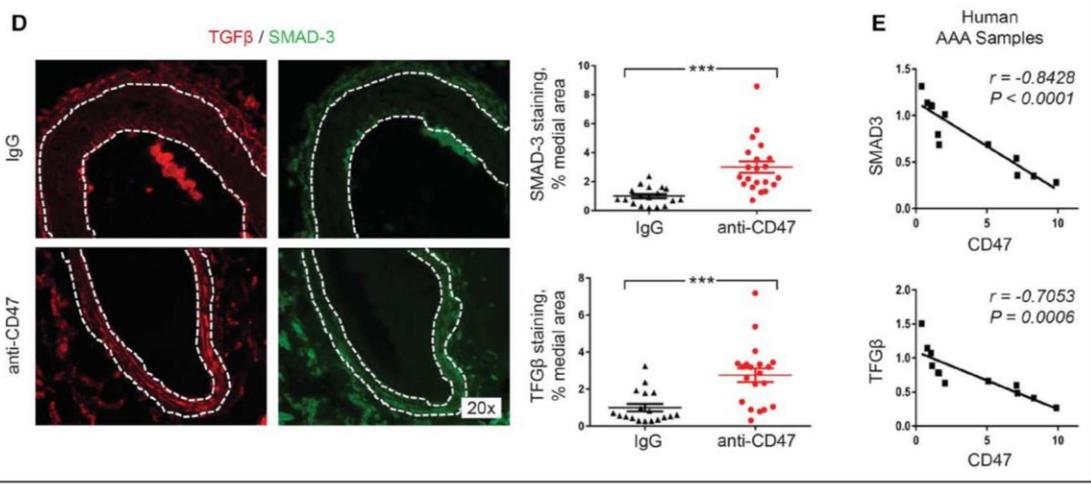
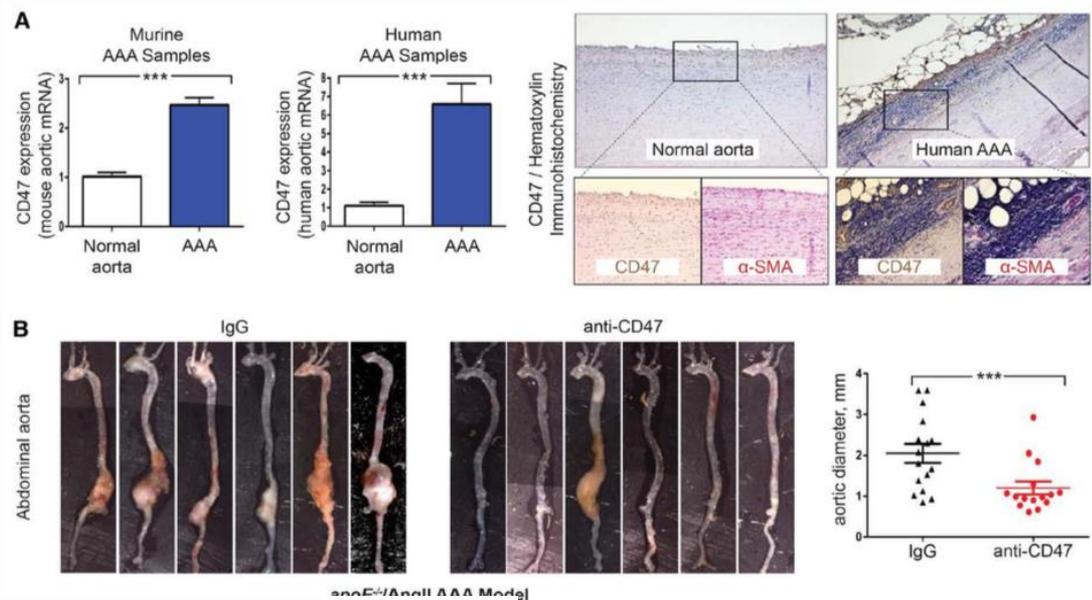
---

### Proefferocytic Therapy Promotes Transforming Growth Factor- $\beta$ Signaling and Prevents Aneurysm Formation

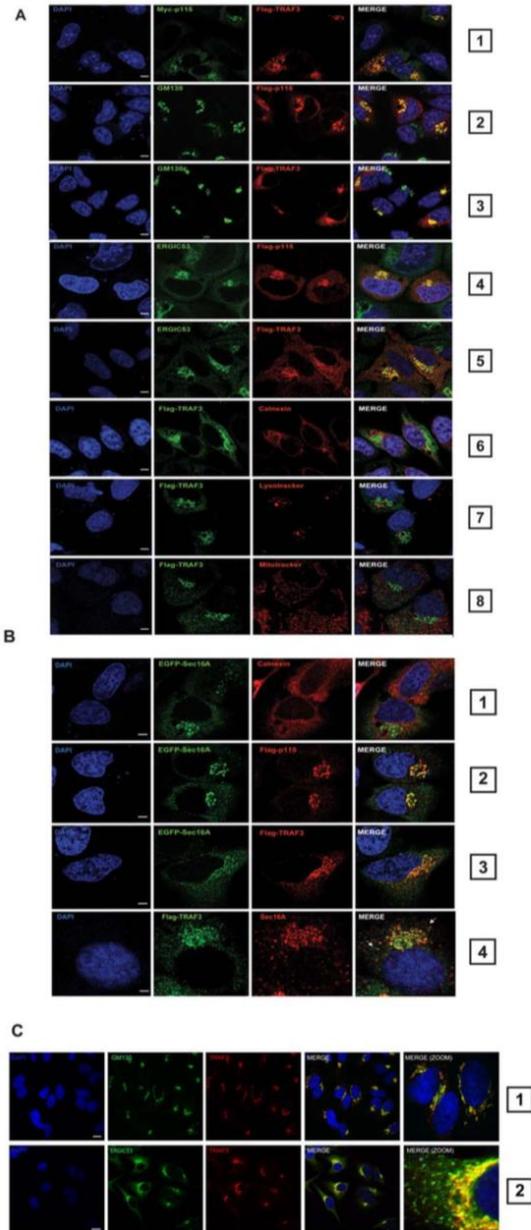
“**F**fferocytosis” (Greek: to carry the dead to the grave) is the term used to describe the phagocytic removal of apoptotic cells. Impaired effe-

Yoko Kojima, MD, PhD  
Norna Werner, MD

- Il n'existe pas de traitement pharmacologique des anévrismes aortiques abdominaux (AAA).
- *Efferocytose* (tiré du grec : « porter le corps en terre ») :
  - Mécanisme de phagocytose des corps apoptotiques.
- On sait que la déficience en efferocytose stimule l'athérosclérose.
- Hypothèse: l'efferocytose pourrait contribuer à l'AAA.



**Figure Continued.** AngII via minipumps were protected from AAA disease when treated with 200 μg of anti-CD47 Ab (top). Similar findings were observed for C57BL/6 mice in the elastase model, effect at the terminal end point (MOPC-21, BioXcell, N=9/condition; bottom). **C**, SHP1 (CD47's downstream effector molecule) was significantly reduced in IgG; Abcam ab131500). Colocalization studies revealed that anti-CD47 antibody indicated by TUNEL staining; Roche Cell Death Detection Kit) to those colocalizing (BD-550292), indicative of an increase in the phagocytic index (stars indicate free, arrows indicate associated AB). The overall burden of AB and adventitial macrophages was also reduced ( $P < 0.01$  and  $0.05$ , respectively). **D**, Medial staining for the key antianeurysmal factors, TGFβ (red, Proteintech #18978-1) and SMAD-3 (green, Proteintech #25494-1), were significantly increased by proinflammatory anti-CD47 Ab therapy. **E**, CD47 and TGFβ are inversely correlated in human AAA samples. AAA indicates abdominal aortic aneurysm; QOD, every other day; and TGFβ, transforming growth factor-β. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.03$ ; \*\*\* $P < 0.01$  via 2-tailed Student *t* tests. Error bars represent the standard error of mean.



## Proteomic Profiling of the TRAF3 Interactome Network Reveals a New Role for the ER-to-Golgi Transport Compartments in Innate Immunity

Wendy J. van Zuylen<sup>1\*</sup>, Priscilla Doyon<sup>1\*</sup>, Jean-François Clément<sup>1\*</sup>, Kashif Aziz Khan<sup>1</sup>, Lisa M. D'Ambrosio<sup>2</sup>, Florence Dô<sup>1</sup>, Myriam St-Amant-Verret<sup>1</sup>, Tasheen Wissanji<sup>1</sup>, Gregory Emery<sup>3,4</sup>, Anne-Claude Gingras<sup>2</sup>, Sylvain Meloche<sup>3,5</sup>, Marc J. Servant<sup>1\*</sup>

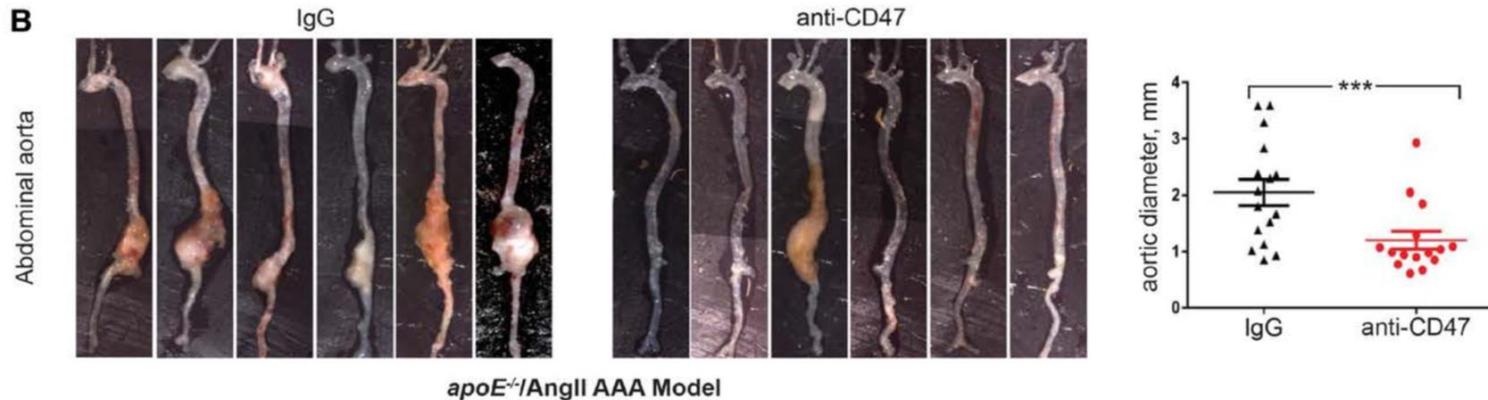
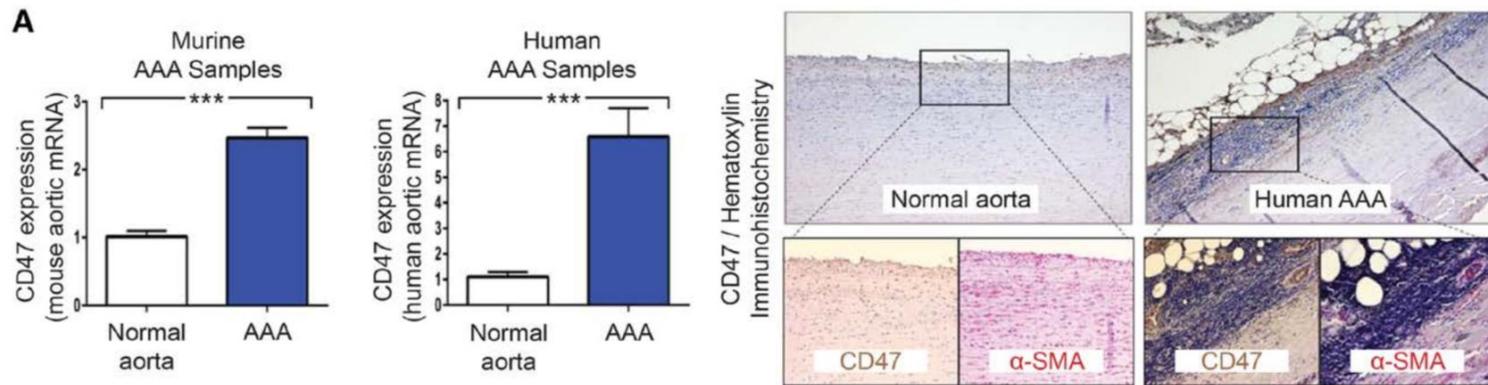
Si une image vaut mille mots, alors il y a 58 000 mots dans cette figure.



# Marc Servant

Faculté pharmacie, UdeM

- La protéine CD47 est une protéine dite « *don't eat me* »: inhibitrice d'efferocytose
- L'expression de CD47 est augmenté dans les lésions AAA (souris, humain)
- Un anticorps neutralisant CD47 réduit les lésions AAA chez la souris

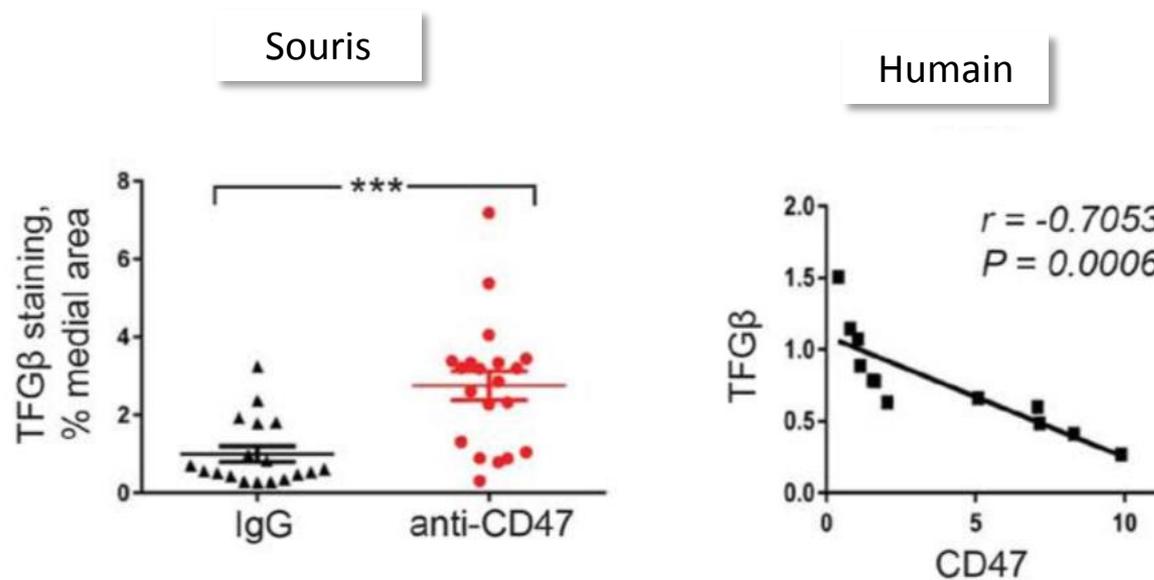




# Marc Servant

Faculté pharmacie, UdeM

- La neutralisation de CD47 augmente l'expression de la molécule anti-inflammatoire et pro-fibrotique TGF-beta dans la paroi vasculaire.





# Marc Servant

Faculté pharmacie, UdeM

## IMPACT

- L'inhibition de l'efférocytose représente une nouvelle approche non chirurgicale pour la maladie aortique.



# Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

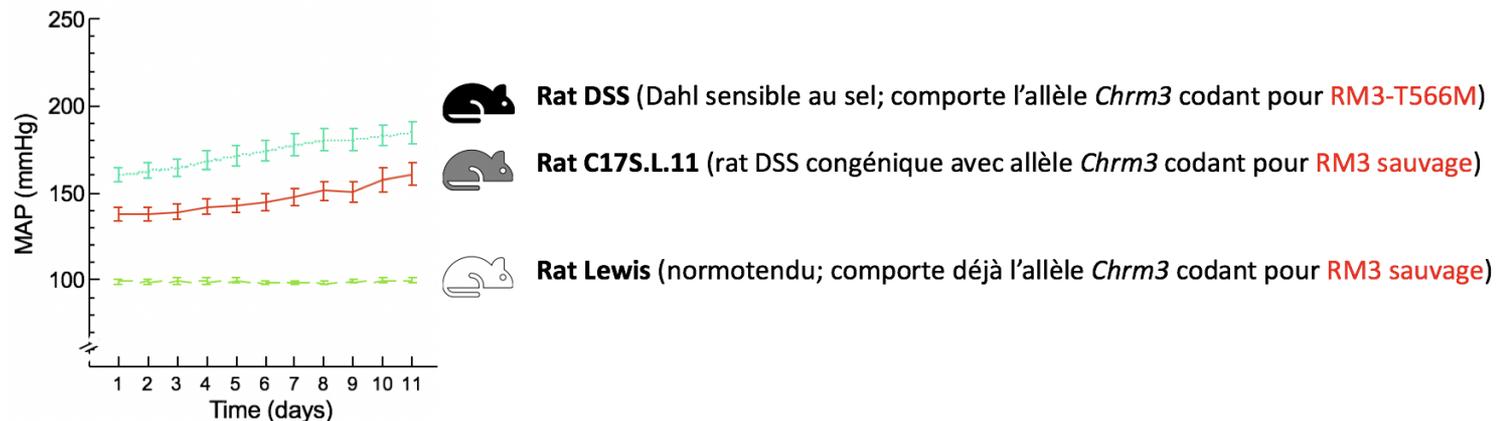
## Novel Pathogenesis of Hypertension and Diastolic Dysfunction Caused by M3R (Muscarinic Cholinergic 3 Receptor) Signaling

Alan Y. Deng, Denis deBlois, Stéphane A. Laporte, Danielle Gelinas, Jean-Claude Tardif, Eric Thorin, Yanfen Shi, Adeline Raignault, Annie Ménard

See Editorial Commentary, pp 588–591

*Hypertension*. 2018;72:755-764

- Chez le rat Dahl sensible au sel (DSS), la présence de la **mutation T556M du RM3** (récepteur muscarinique de type 3) contribue à une pression artérielle élevée.

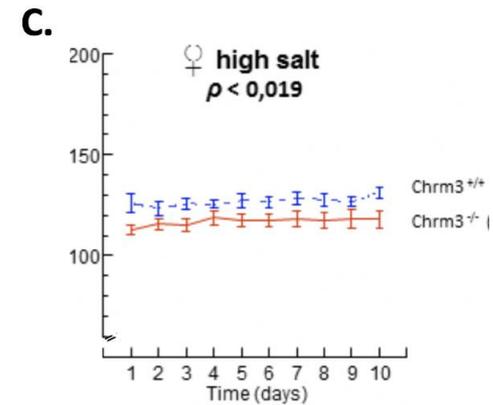
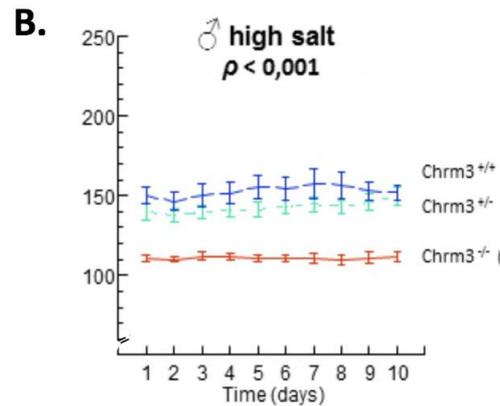
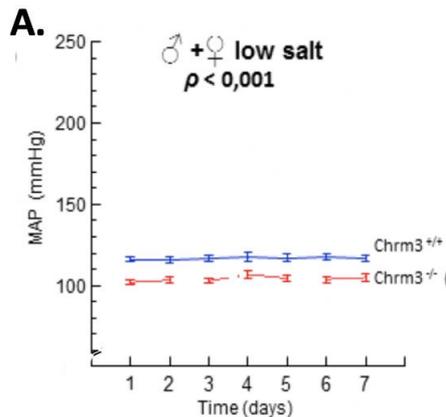




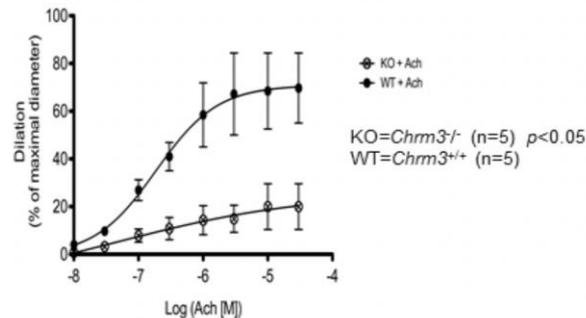
# Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

- Rat DSS KO-RM3:
  - Hypertension dépendante du RM3 et dimorphisme sexuel
  - Perte de réponse relaxante à l'acétylcholine (artère cérébrale moyenne)



Relaxation Ach Rats KO vs WT 80mmHg PS

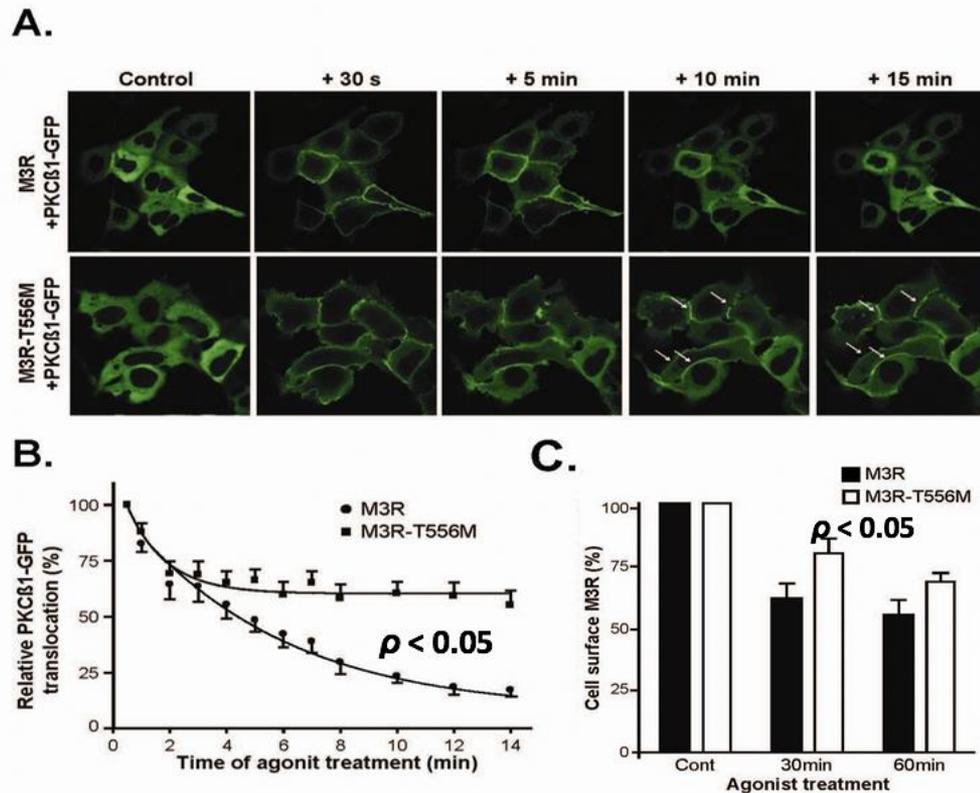




# Denis deBlois

Pharmacie, UdeM

- Diminution de l'internalisation du RM3-T556M et signalisation prolongée via la voie PKC.





# Denis deBlois

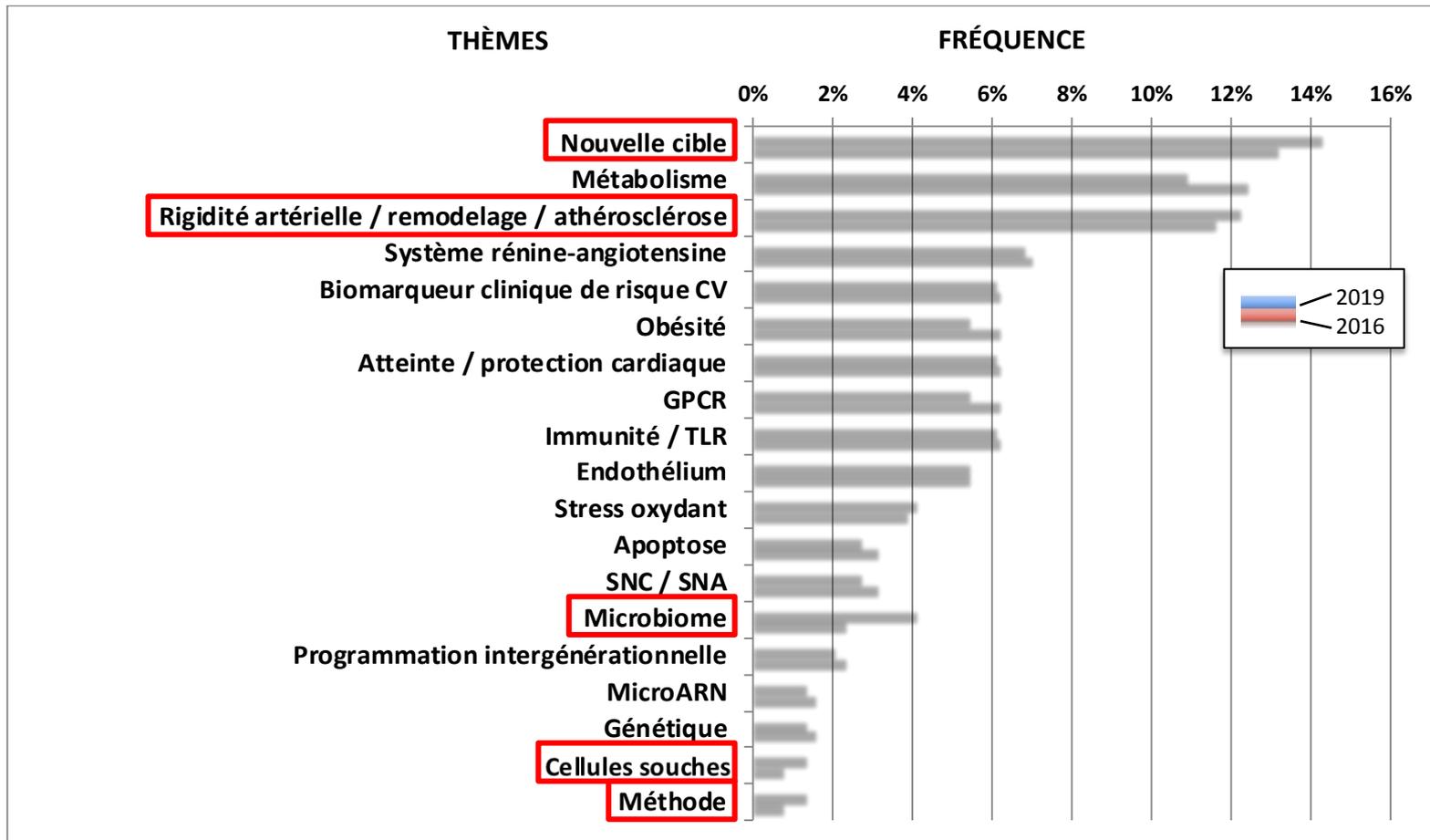
Pharmacie, UdeM

## IMPACT

- Une nouvelle cible thérapeutique de l'hypertension ?
- Bloqueurs RM3 en clinique : utilisés pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.
- Affiche : rôle de l'épinéphrine.

# Les tendances

- 17 récipiendaires du Prix Nouveau chercheur de la SQHA
- 13 ans de coups de cœur
- 88 coups de cœurs



Trouver les bonnes réponses aux questions qu'on vous présente, c'est bien.

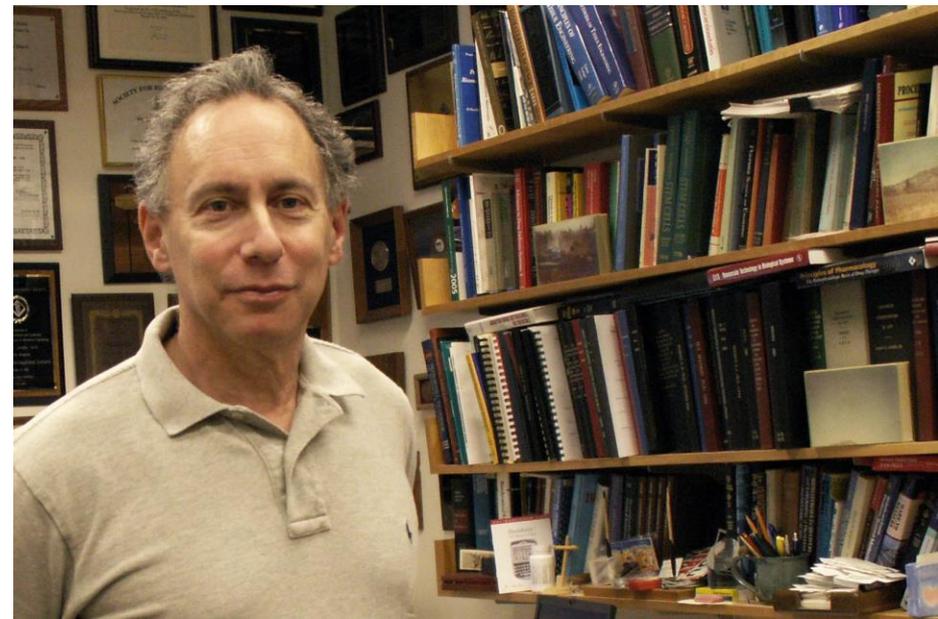
Savoir poser les bonnes questions, celles que personne n'a encore formulées, c'est mieux.

Vous ouvrirez les portes de la découverte.

Robert Langer, MIT

h-index = 264

(L'une des dix personnes les plus citées dans l'histoire)





Bonne année 2019

Santé, plaisirs, découvertes  
et passions!

Et bonnes questions!