

Coups de cœur 2009



Ce qui influence la recherche en
hypertension au Québec

Le Mandat

- Donner un aperçu de la recherche d'impact en hypertension au cours de la dernière année
- Méthodologie
 - Appel aux récipiendaires du Prix du Jeune chercheur de la SQHA
 - Quelle est l'étude qui vous a le plus impressionné en 2009 et pourquoi?
 - Quelle est votre activité anti-stress préférée?



« Le système nerveux sympathique joue un rôle important dans le développement de l'hypertension artérielle et ses complications. » (1965)

Jacques de Champlain
Homme de cœur,
Homme de science



Anne-Monique Nuyt

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association®



Learn and Live™

Pediatric Cardiology

Effect of Increased Exercise in School Children on Physical Fitness and Endothelial Progenitor Cells

A Prospective Randomized Trial

Claudia Walther, MD; Luise Gaede, BS; Volker Adams, PhD; Götz Gelbrich, MD, PhD;
Alexander Leichtle, MD; Sandra Erbs, MD; Melanie Sonnabend, MS; Kati Fikenzer, MD;
Antje Körner, MD; Wieland Kiess, MD; Mathias Bruegel, MD;
Joachim Thiery, MD; Gerhard Schuler, MD

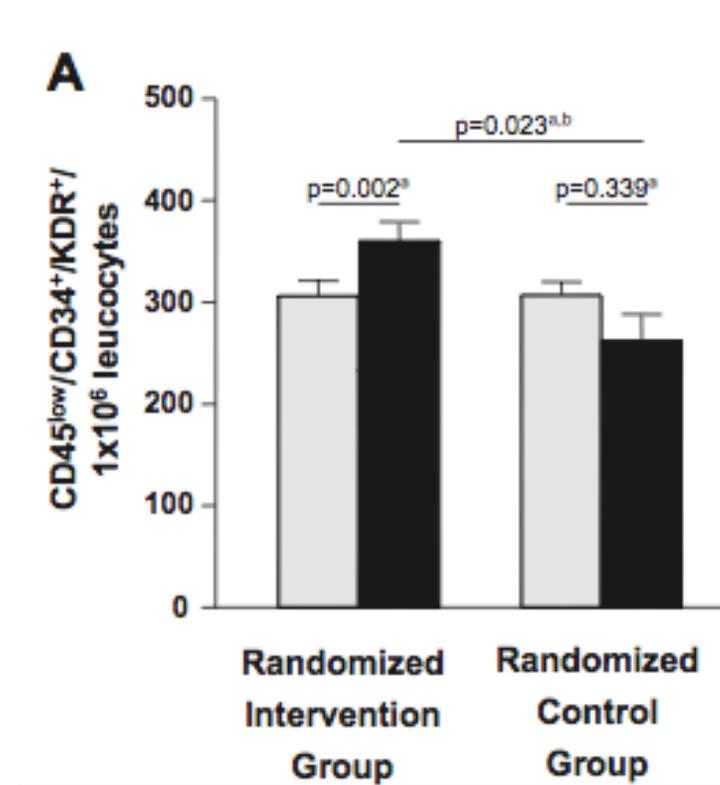
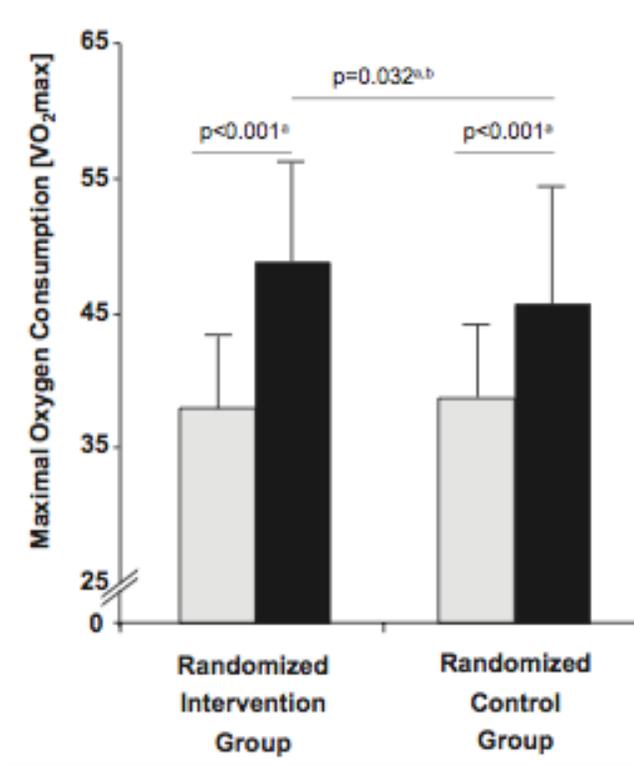
- Grpe intervention (112 enfants): 45 min de sport tous les jours (15 min d'endurance).
- Grpe témoin (76 enfants) : 45 min de sport 2X par semaine comme d'habitude.
- Durée de l'étude: 1 an

Circulation. 2009;120:2251-2259.



Anne-Monique Nuyt

- Chez des enfants de 6^e année (~11 ans), un programme d'exercice physique quotidien augmente le VO₂ max et *les taux de cellules progénitrices endothéliales circulantes*.
- Un nombre de cellules progénitrices endothéliales circulantes plus élevé est associé à un meilleur profil de santé cardiovasculaire.
- Diminution du % d'enfants avec surpoids et obésité mais pas significatif. Pas de différence dans les habitudes alimentaires.





Anne-Monique Nuyt

IMPACT

- La première étude prospective randomisée démontrant un bénéfice objectif d'un programme d'exercice quotidien chez l'enfant dans son milieu scolaire:
 - Amélioration de la condition physique (VO2 max)
 - Élévation des taux de cellules progénitrices endothéliales circulantes
 - Données probantes en faveur d'une éducation précoce aux saines habitudes de vie active, en milieu scolaire.
-



Marc Servant

Shear Stress Regulates Angiotensin Type 1 Receptor Expression in Endothelial Cells

Bhama Ramkhelawon, Jose Vilar, Daniel Rivas, Barend Mees, Rini de Crom,
Alain Tedgui, Stéphanie Lehoux

Rationale: Shear stress (SS) has an established role in atherosclerotic plaque localization, but how it exerts its protective effect is not fully understood.

Objective: To test the hypothesis that SS may downregulate angiotensin type 1 receptors (AT₁Rs). Angiotensin II has been shown to be proinflammatory and to promote atherosclerosis.

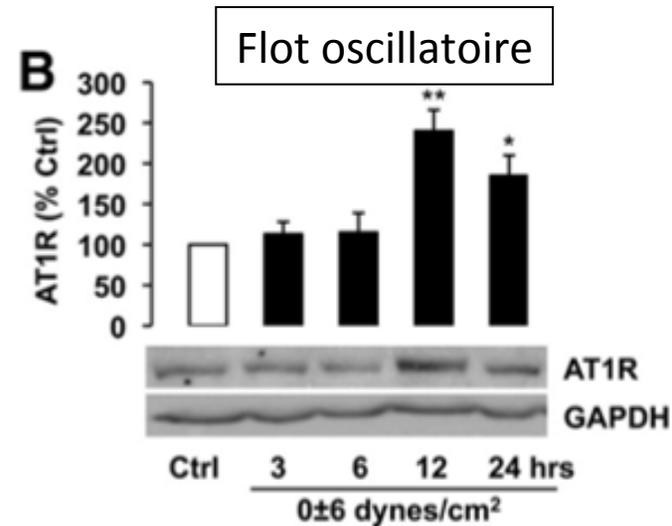
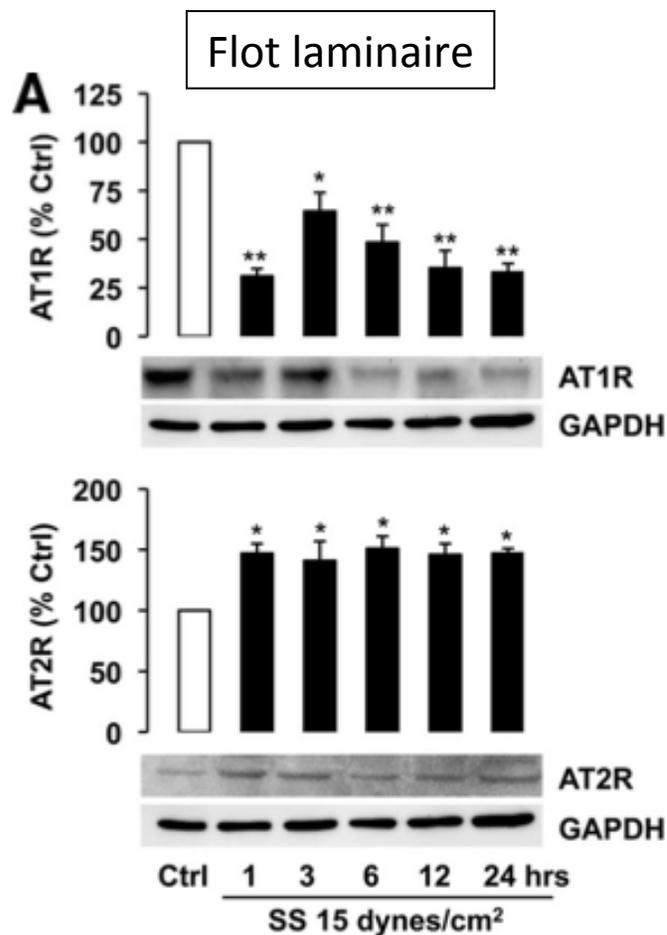
Methods and Results: Using immunohistochemistry, we found a pronounced expression of AT₁R in the inner, atheroprone regions of the aortic arch of C57BL/6 and endothelial NO synthase-deficient (eNOS^{-/-}) mice but not eNOS-overexpressing mice. In human umbilical vein endothelial cells (HUVECs), laminar SS (15 dyn/cm²) induced a biphasic decrease in AT₁R protein expression characterized by a first reduction at 1 hour (31±4% of static control, $P<0.01$), partial recovery at 3 hours (65±9%), and a second more prolonged decline at 6, 12, and 24 hours (48±9%, 36±9%, 33±5%, respectively, $P<0.05$). One and 24 hours of SS significantly reduced fluorescent angiotensin binding compared to static HUVECs. Shear-induced downregulation of AT₁R was abolished by treatment with protein kinase A and G inhibitors or N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). Fittingly, stimulating static HUVECs with an NO donor decreased AT₁R protein levels. RT-PCR revealed a significant ($P<0.05$) decrease of AT₁R mRNA in HUVECs exposed to SS during 3 (6±2% of static control), 6 (4±1%), 12 (4±1%), and 24 hours (15±4%), suggesting a transcriptional downregulation of AT₁R at length. Finally, angiotensin-induced vascular cell adhesion molecule was abated in HUVECs exposed to SS and in the outer aortic arch of mice.

Conclusions: Our results demonstrate that SS may convey some of its atheroprotective effects through downregulation of AT₁R in endothelial cells. (*Circ Res.* 2009;105:869-875.)



Marc Servant

- La nature de l'écoulement des fluides (laminaire vs oscillatoire) à l'interface sang-endothélium module de manière différentielle l'expression des récepteurs endothéliaux pour l'angiotensine II.



Les sites d'écoulement sanguin oscillatoire ont une expression endothéliale élevée pour :

- le récepteur AT1
- les marqueurs inflammatoires
- l'athérosclérose

Ces effets sont prévenus par le NO.



Marc Servant

IMPACT

- Une étude qui illustre comment le microenvironnement hémodynamique à l'interface sang-vaisseau module le risque d'atteintes vasculaires.
 - Expression endothéliale des récepteurs à l'angiotensine II
 - Rôle causal du NO
 - Conséquences inflammatoires locales



Guy Rousseau

nature
structural &
molecular biology

Nat. Struct. Mol Biol (2009) 16:961-966

Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets

Patricia Landry¹, Isabelle Plante¹, Dominique L Ouellet^{1,3}, Marjorie P Perron^{1,3}, Guy Rousseau² & Patrick Provost¹

Platelets have a crucial role in the maintenance of hemostasis as well as in thrombosis and vessel occlusion, which underlie stroke and acute coronary syndromes. Anucleate platelets contain mRNAs and are capable of protein synthesis, raising the issue of how these mRNAs are regulated. Here we show that human platelets harbor an abundant and diverse array of microRNAs (miRNAs), which are known as key regulators of mRNA translation in other cell types. Further analyses revealed that platelets contain the Dicer and Argonaute 2 (Ago2) complexes, which function in the processing of exogenous miRNA precursors and the control of specific reporter transcripts, respectively. Detection of the receptor P2Y₁₂ mRNA in Ago2 immunoprecipitates suggests that P2Y₁₂ expression may be subjected to miRNA control in human platelets. Our study lends an additional level of complexity to the control of gene expression in these anucleate elements of the cardiovascular system.

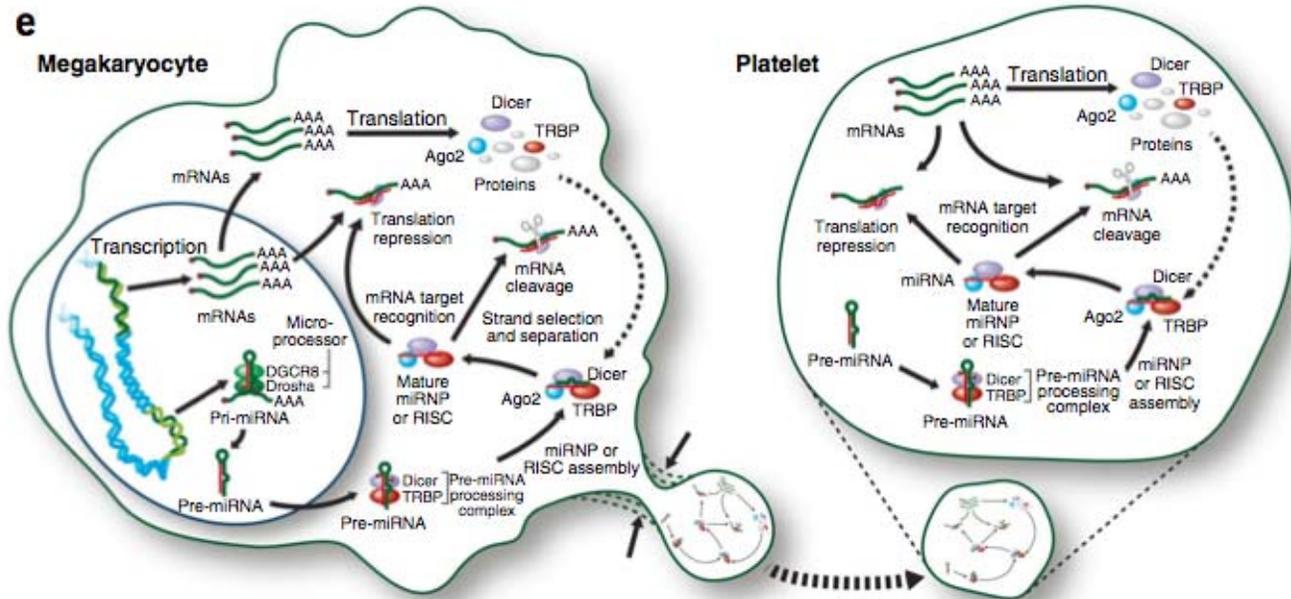
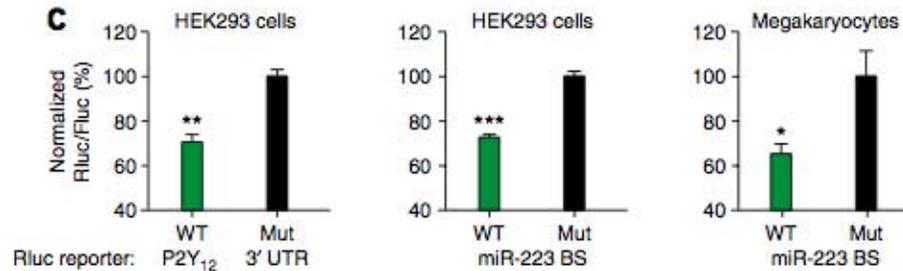
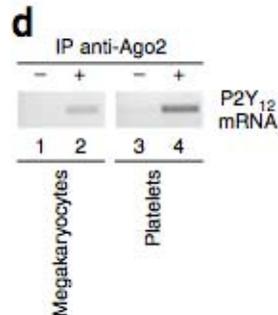
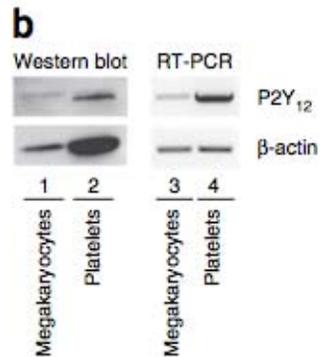
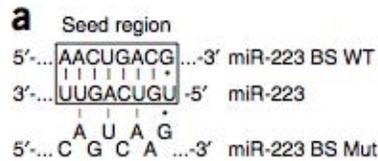
Extrait d'un article de cyberpresse:

Les microARN jouent un rôle crucial dans les cellules en régulant la synthèse des protéines. Et on en retrouve un très grand nombre dans les plaquettes sanguines. Ils sont nombreux et couvrent un large spectre en terme de diversité, ce qui permet de suggérer leur implication dans la régulation des protéines indispensables à la vie.



Guy Rousseau

- La voie des microARN est présente dans les plaquettes sanguines où elle peut moduler l'expression des protéines.
- Le microARN 223 reconnaît l'ARNm du récepteur P2Y₁₂ et peut inhiber l'expression de ce récepteur important pour l'agrégation plaquettaire.





Guy Rousseau

IMPACT

- Cette étude identifie un niveau de complexité insoupçonné dans le contrôle de l'expression protéique par les plaquettes, ces cellules anucléées du système cardiovasculaire.
 - Ceci pourra avoir des implications thérapeutiques importantes. Il s'agit d'une nouvelle voie de régulation pour les plaquettes qui pourrait être impliqué dans les maladies cardiovasculaires et l'hypertension.
-



Darren Richard

**nature
medicine**

Nat. Med (2010) 16:67-75

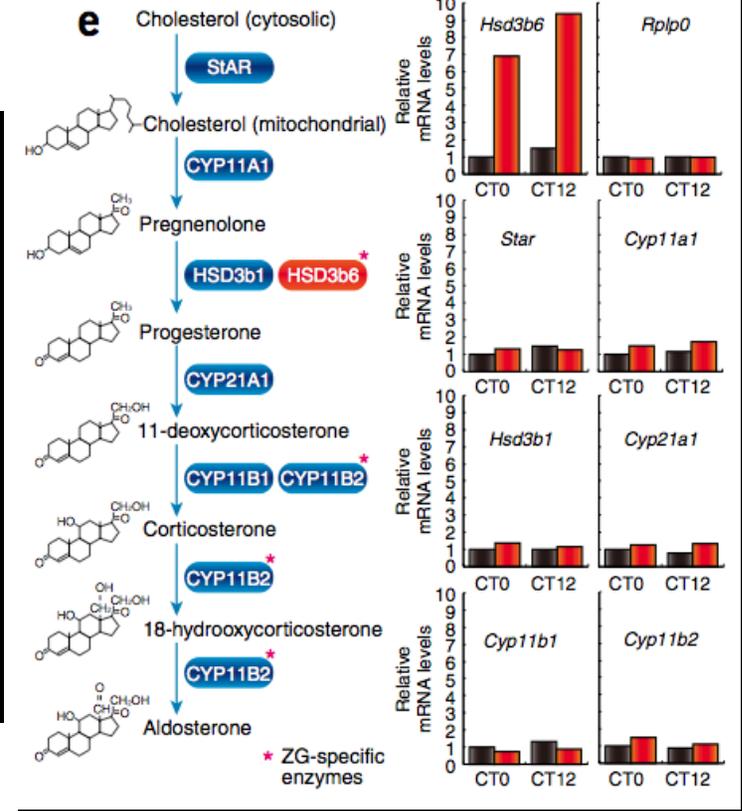
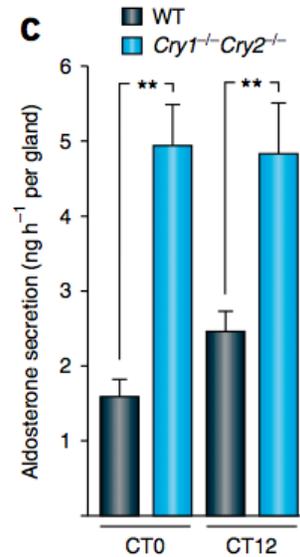
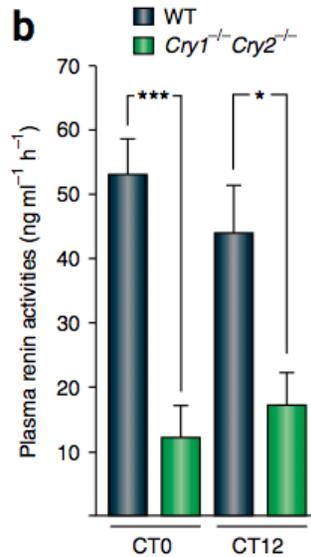
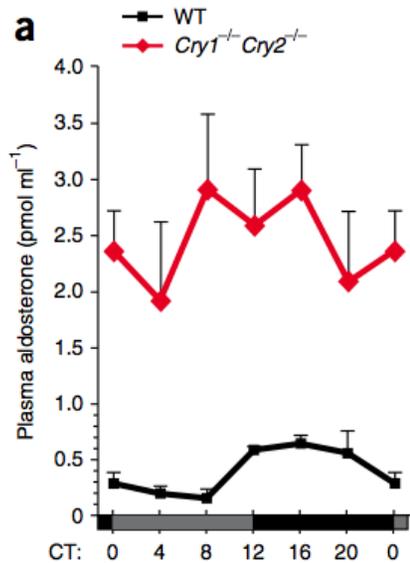
Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6

Masao Doi¹, Yukari Takahashi¹, Rie Komatsu¹, Fumiyoshi Yamazaki¹, Hiroyuki Yamada¹, Shogo Haraguchi², Noriaki Emoto³, Yasushi Okuno⁴, Gozoh Tsujimoto⁵, Akihiro Kanematsu⁶, Osamu Ogawa⁶, Takeshi Todo⁷, Kazuyoshi Tsutsui², Gijsbertus T J van der Horst⁸ & Hitoshi Okamura¹



Darren Richard

- Les protéines cryptochrome-1/2 (Cry1/2) sont des modulateurs transcriptionnels centraux du cycle circadien et jouent un rôle clé dans le contrôle de la pression artérielle.
- La perte de Cry1/2 cause une hypertension dépendante du sel et de l'aldostérone.
- Cry1/2 répriment l'expression de l'enzyme stéroïdogénique Hsd3b6 essentielle pour la production d'aldostérone.





Darren Richard

IMPACT

Cette étude illustre un lien moléculaire entre le cycle circadien (rythme éveil/sommeil) et l'hypertension. Chez l'humain, cette enzyme est fortement exprimée chez la surrénale humaine et potentiellement contrôlée par des mécanismes similaires. Hsd3b6 (HSD3B1 chez l'humain) est une cible potentielle pour l'hypertension dépendante du sel.



Yan Burelle

Mitochondrial Regulation of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Content in Vascular Smooth Muscle Cells

Damon Poburko, Chiu-Hsiang Liao, Cornelis van Breemen and Nicolas Demaurex

Circ. Res. 2009;104;104-112; originally published online Nov 20, 2008;

DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.180612

Circulation Research is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas,

**Circulation
Research**

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

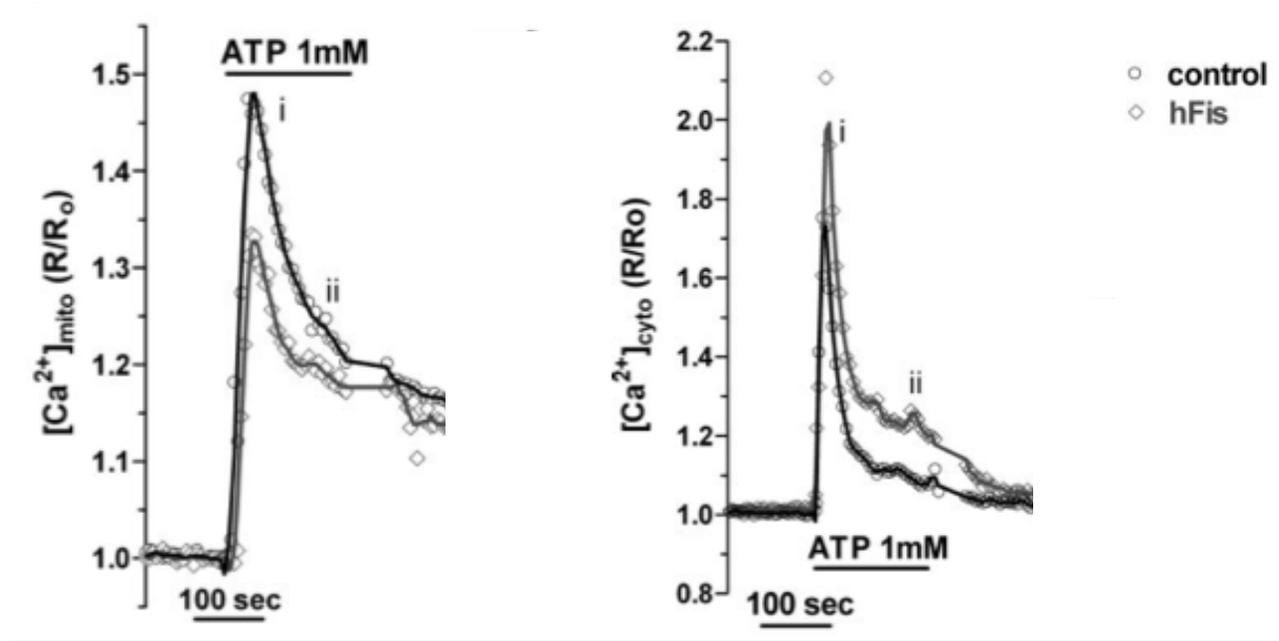
American Heart
Association® 

Learn and Live™



Yan Burelle

- La fragmentation du réseau mitochondrial (hFis1 surexprimée) perturbe cet équilibre et cause un accroissement du calcium cytosolique. ...



- Cette fragmentation mitochondriale est observée dans les SMC d'artères pulmonaires provenant d'animaux hypertendus ou exposés à l'angiotensine II.



Yan Burelle

IMPACT

- Dans le monde de l'hypertension, l'implication des mitochondries dans la pathologie est essentiellement vu sous l'angle du stress oxydant. Cet article présente clairement et de façon élégante que leur rôle est probablement loin de se limiter qu'à cela.
- Ce papier ouvre à mon sens une nouvelle voie de recherche portant sur le lien qui existe entre les modifications du réseau mitochondriale et l'hypertension. La morphologie mitochondriale étant très dynamique ce genre de changement pourrait constituer un phénomène précoce dans la pathologie.



Pierre Moreau

Blood Vessels

Aortic Calcification Is Associated With Aortic Stiffness and Isolated Systolic Hypertension in Healthy Individuals

Carmel M. McEniery, Barry J. McDonnell, Alvin So, Sri Aitken, Charlotte E. Bolton, Margaret Munnery, Stacey S. Hickson, Yasmin, Kaisa M. Maki-Petaja, John R. Cockcroft, Adrian K. Dixon, Ian B. Wilkinson; on behalf of the Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators

Abstract—Arterial stiffening is an independent predictor of mortality and underlies the development of isolated systolic hypertension (ISH). A number of factors regulate stiffness, but arterial calcification is also likely to be important. We tested the hypotheses that aortic calcification is associated with aortic stiffness in healthy individuals and that patients with ISH exhibit exaggerated aortic calcification compared with controls. A total of 193 healthy, medication-free subjects (mean age \pm SD: 66 \pm 8 years) were recruited from the community, together with 15 patients with resistant ISH. Aortic pulse wave velocity (PWV) was measured noninvasively, and aortic calcium content was quantified from high-resolution, thoraco-lumbar computed tomography images using a volume scoring method. In healthy volunteers, calcification was positively and significantly associated with aortic PWV ($r=0.6$; $P<0.0001$) but was not related to augmentation index or brachial PWV. Calcification was significantly higher in treatment-resistant and healthy subjects with ISH compared with controls (mean [interquartile range]: 1.92 [1.14 to 3.66], 0.84 [0.35 to 1.75], and 0.19 [0.1 to 0.78] cm^3 , respectively; $P<0.0001$ for both). In a multiple regression model, aortic calcium was independently associated with aortic PWV along with age, mean arterial pressure, heart rate, and estimated glomerular filtration rate ($R^2=0.51$; $P<0.0001$). Only age, calcium phosphate product, and aortic PWV were independently associated with calcification. These data suggest that calcification may be important in the process of aortic stiffening and the development of ISH. Calcification may underlie treatment resistance in ISH, and anticalcification strategies may present a novel therapy. (*Hypertension*. 2009;53:524-531.)



Pierre Moreau

- La plupart des articles démontrent l'importance de la calcification dans des cas plus extrêmes comme le diabète ou encore l'insuffisance rénale. Pour une rare fois, une association entre la calcification, la rigidité artérielle et l'hypertension systolique isolée (ISH) a été démontrée dans une population moins à risque et dite "normale".
- Les hypertendus ISH résistants au traitement montrent le degré de calcification aortique le plus élevé.



Figure 1. A section through the abdomen illustrating calcification within the aorta (white).

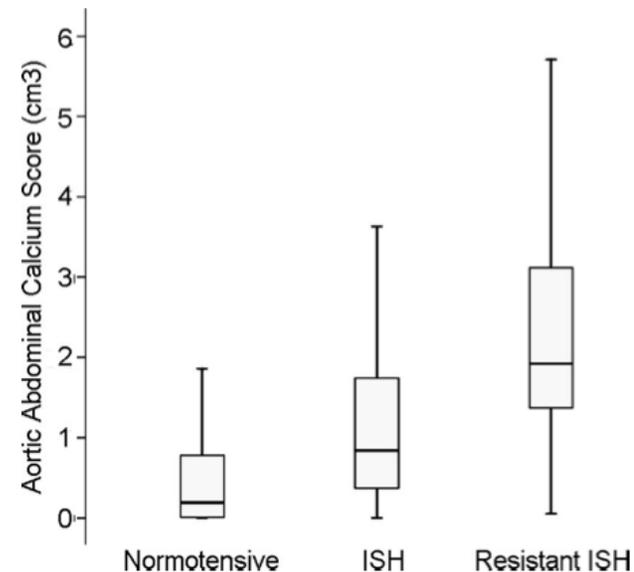


Figure 3. A box-and-whisker plot of abdominal aortic calcium score in normotensive and hypertensive individuals. Error bars encompass all of the data, the line represents the median, and the box the interquartile range. $P < 0.0001$ for trend.



Pierre Moreau

IMPACT

Cette étude souligne le besoin clinique pour de nouvelles thérapies visant à réduire la progression de la calcification pour prévenir les complications cardiovasculaires de l'hypertension systolique isolée.



Denis deBlois

Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans

Michael Ristow^{a,b,1,2}, Kim Zarse^{a,2}, Andreas Oberbach^{c,2}, Nora Klöting^c, Marc Birringer^a, Michael Kiehntopf^d, Michael Stumvoll^c, C. Ronald Kahn^e, and Matthias Blüher^{c,2}

^aDepartment of Human Nutrition, Institute of Nutrition, University of Jena, Jena D-07743, Germany; ^bGerman Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbrücke D-14558, Germany; ^cDepartment of Medicine, University of Leipzig, Leipzig D-04103, Germany; ^dInstitute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of Jena, Jena D-07743, Germany; and ^eResearch Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215

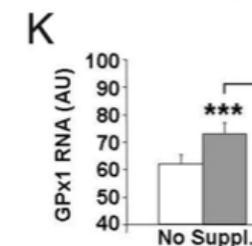
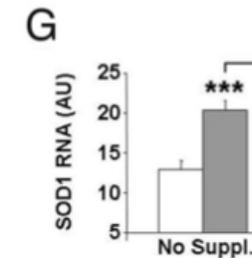
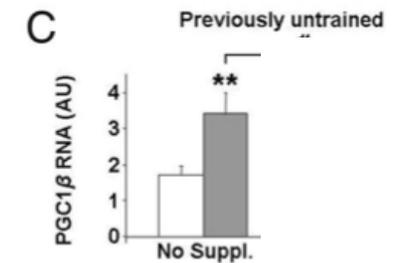
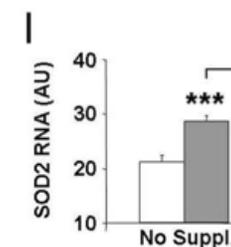
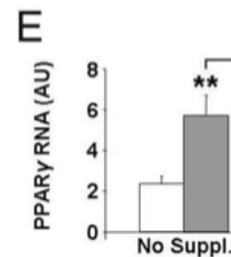
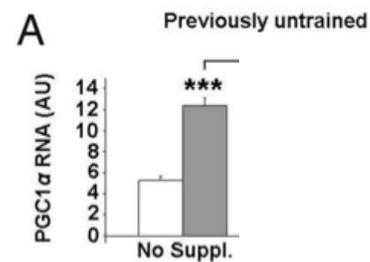
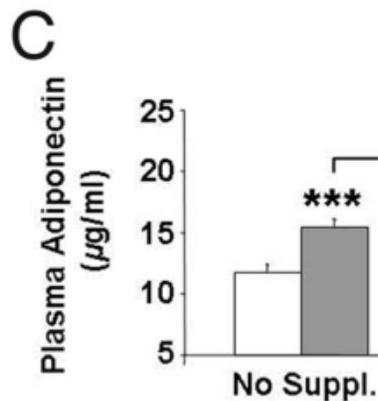
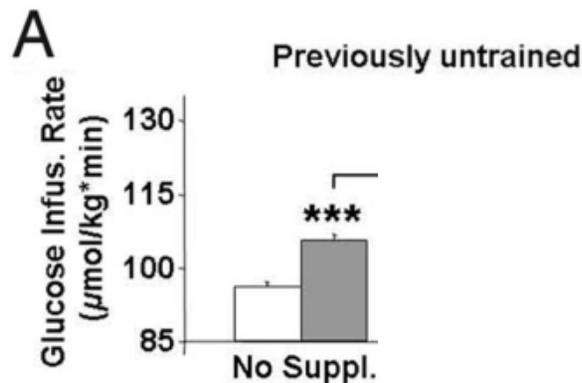
Contributed by C. Ronald Kahn, March 31, 2009 (sent for review March 14, 2009)

- Cohorte de 40 volontaires mâles (25-35 ans) avec BMI = 27
- Randomisés : ± entraînement x 4 semaines
 - 5 séances / sem
 - 20 min cardio, 45 min musculation, 20 min transition / séance
- Randomisés: ± vitamin C (500 mg bid) + vitamin E (400 IU)



Denis deBlois

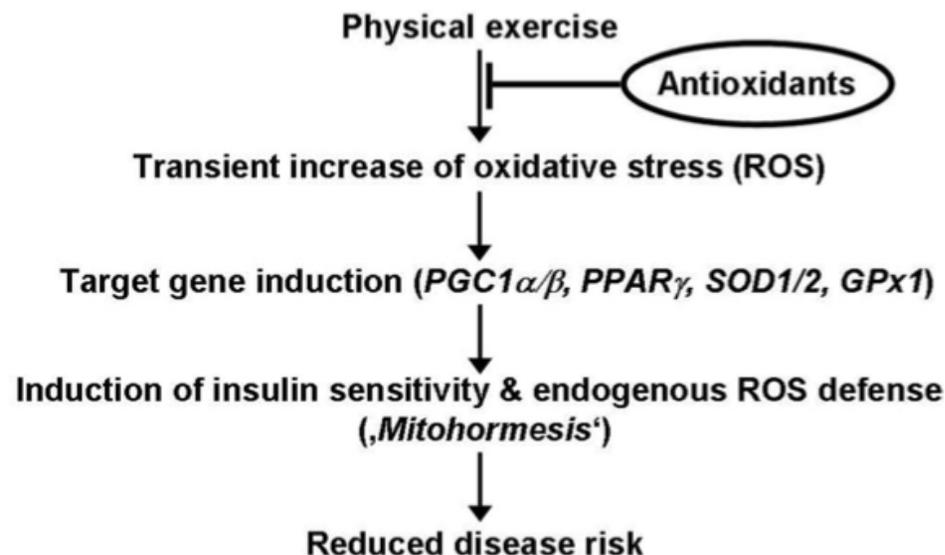
- L'entraînement physique pour 4 semaines augmente la sensibilité à l'insuline, les niveaux d'adiponectine, l'expression de la voie PPAR- γ et les défenses antioxydantes tissulaires.
- L'apport quotidien d'antioxydant (Vit C/E) prévient complètement ces effets bénéfiques de l'entraînement.





Denis deBlois

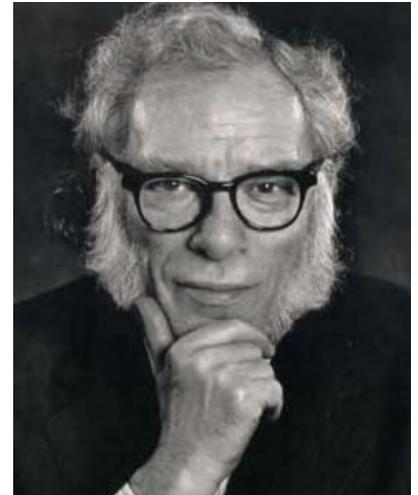
- Cette étude indique qu'il faut distinguer le stress oxydant *transitoire* du stress oxydant *chronique*.
- Le stress *transitoire* serait bénéfique et contribuerait à l'adaptation des tissus aux demandes métaboliques subséquentes, un phénomène analogue au pré-conditionnement cardiaque.



Expect the unexpected

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

Isaac Asimov





Bonne année 2010

Du succès dans vos études!