



# Coups de cœur 2024

## Recherche fondamentale

Congrès annuel de la SQHA

16 janvier 2025

Denis deBlois (avec de l'aide)

Faculté de pharmacie, UdeM

# 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

# Le mandat

- Sélection de six articles donnant un aperçu *impressionniste* de la recherche fondamentale en hypertension et maladies associées en 2024.
- Recherche visant la compréhension des mécanismes pathologiques, des biomarqueurs de risque et des opportunités thérapeutiques.

# Comité de lecture



**Hélène Girouard**  
Département de pharmacologie  
et physiologie  
UdeM



**Eric Thorin**  
Institut de cardiologie de  
Montréal



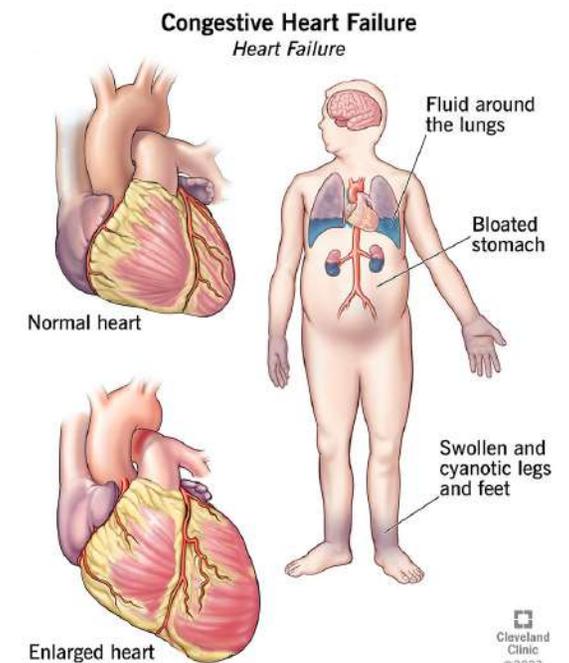
**Daniel Gagnon**  
École de kinésiologie et des  
sciences de l'activité physique  
UdeM



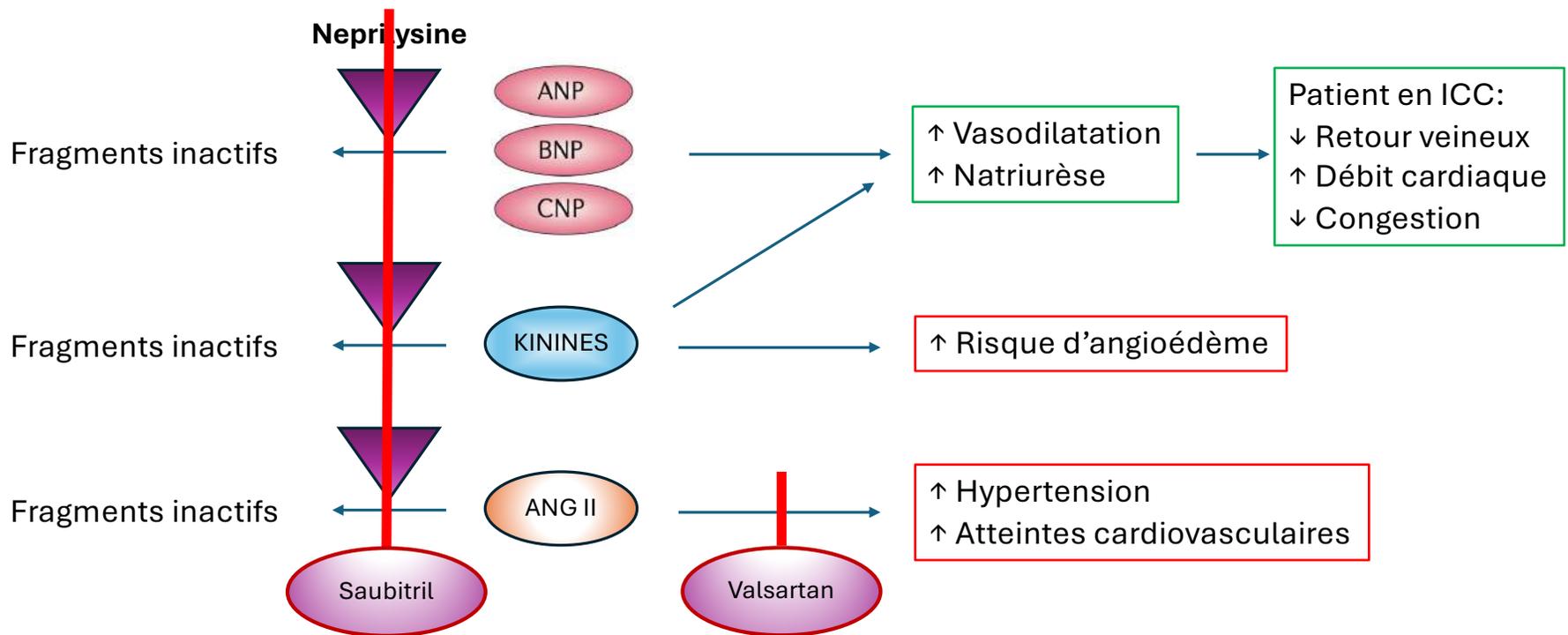
**Denis deBlois**  
Faculté de pharmacie  
UdeM

# L'insuffisance cardiaque congestive (ICC)

- 750 000 Canadiens vivent avec l'ICC
- Espérance de vie de 50% à 5 ans
- Pression veineuse élevée qui augmente la pression dans les capillaires pulmonaires et réduit le débit cardiaque.



# Peptides natriurétiques et traitement de l'ICC



# Peptides natriurétiques : enjeux thérapeutiques

- ANP/BNP :
  - demi-vie (< 6 min) : trop courte pour usage courant
  - courbe dose-réponse vasodilatatoire : abrupte et prononcée
- Encourageant: études des polymorphismes génétiques dans le récepteur NPR1
  - Profils gain ou perte de fonction NPR1 -> risque faible ou élevé de ICC
- Caractéristiques d'intérêt pour un médicament éventuel stimulant le NPR1
  - Sélective (sans toucher le système des kinines ou de l'angiotensine)
  - Sans risque d'effet pharmacologique excessif
  - Soutenue (longue demi-vie)

Article

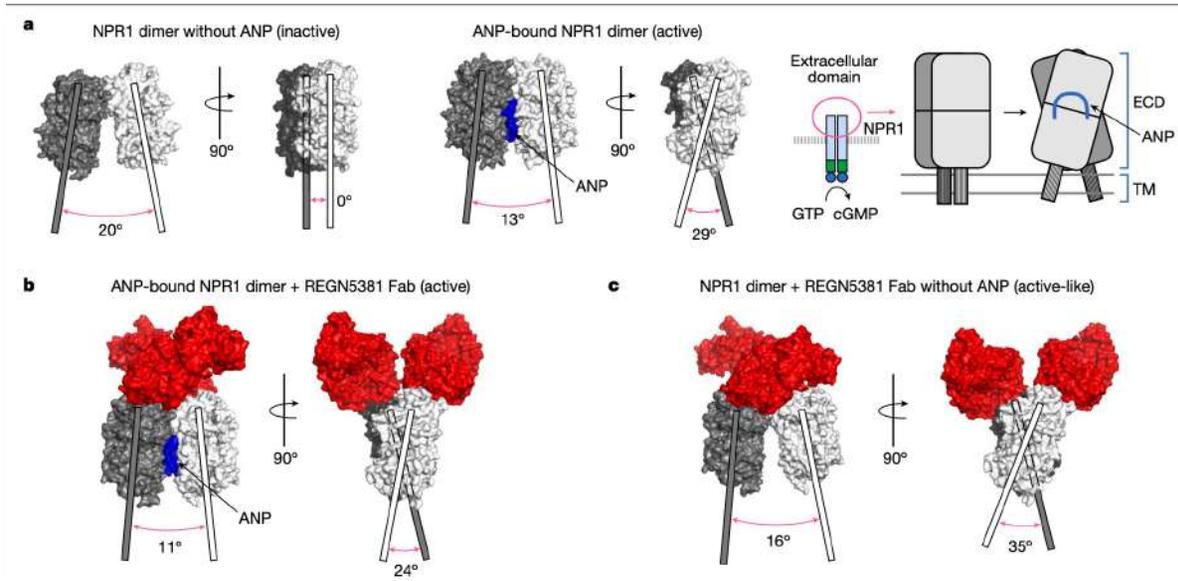
# Agonist antibody to guanylate cyclase receptor NPR1 regulates vascular tone

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07903-1>

Received: 17 April 2023

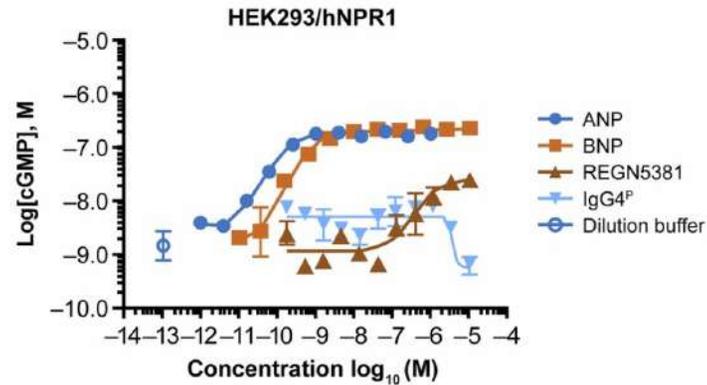
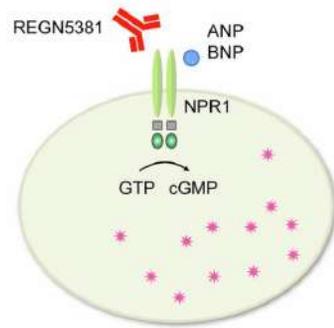
Accepted: 2 August 2024

Published online: 11 September 2024

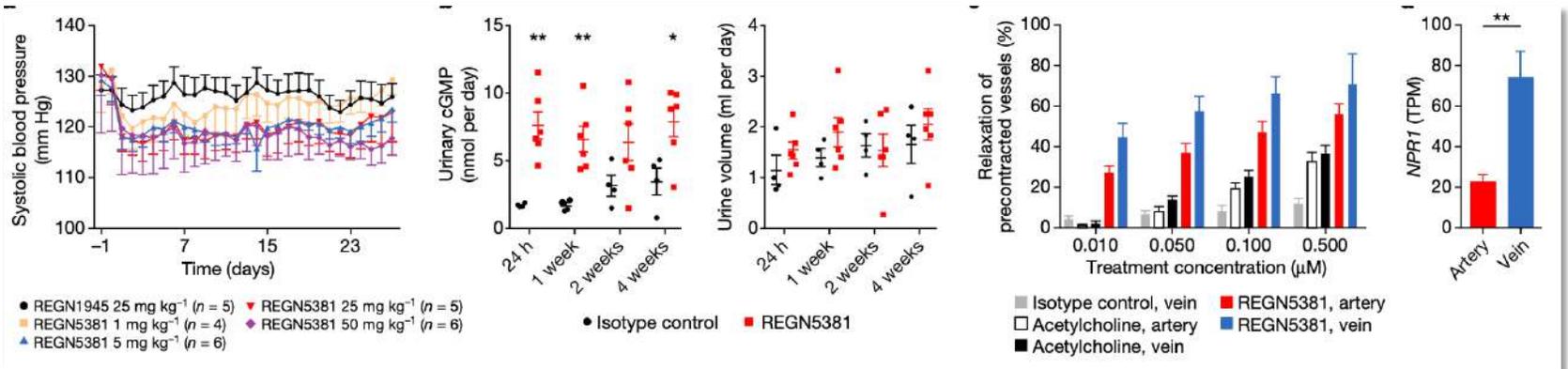


# Anticorps agoniste partiel efficace *in vivo*

*In vitro* :

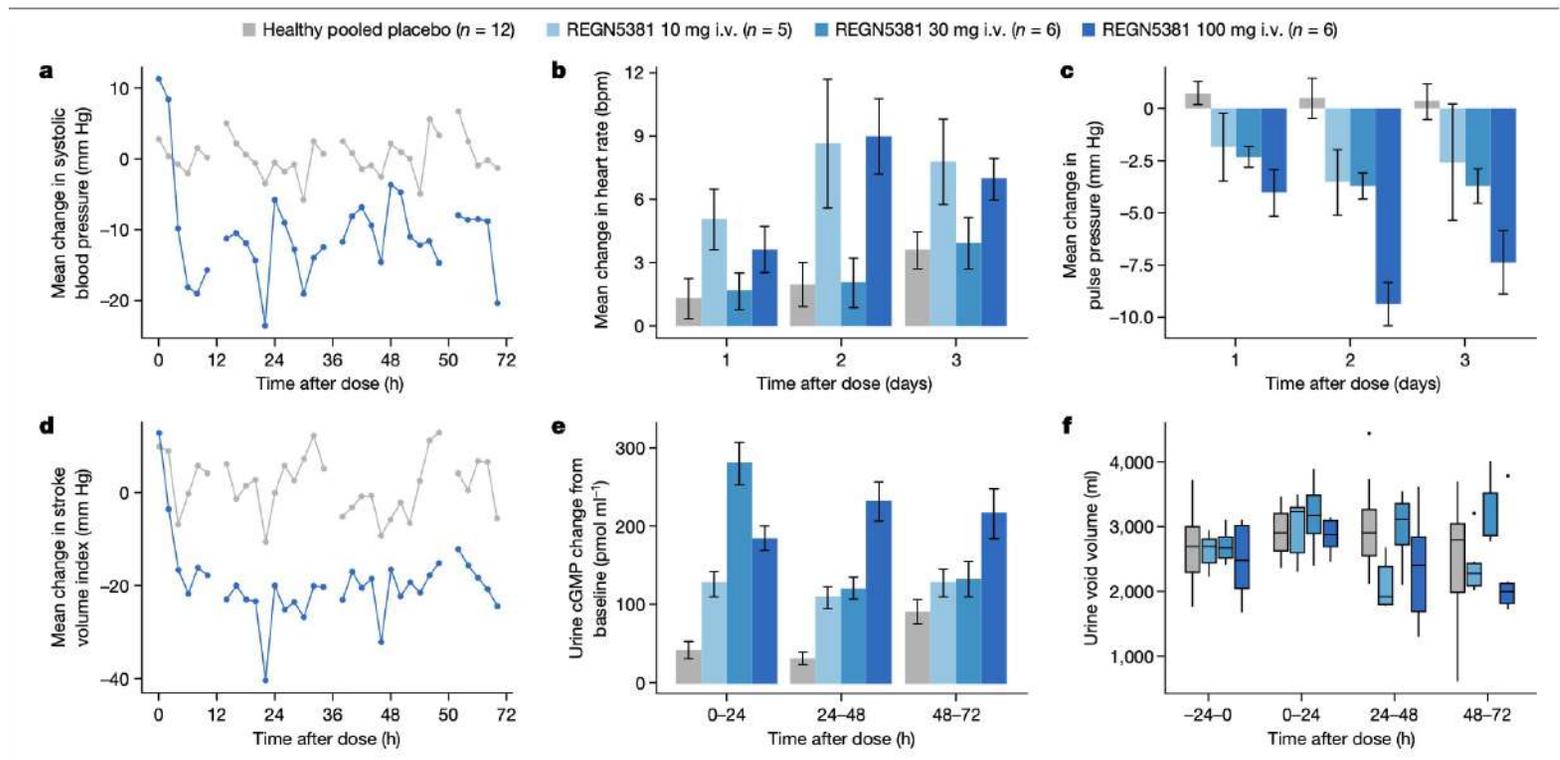


*In vivo* :  
 (souris)



Idem chez le chien  
 et le macaque :

# Efficacité chez l'humain (volontaires sains)





**Article**

---

# **Agonist antibody to guanylate cyclase receptor NPR1 regulates vascular tone**

---

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07903-1>

Received: 17 April 2023

Accepted: 2 August 2024

Published online: 11 September 2024

---

## **Impact :**

- Modalité thérapeutique innovante (anticorps agoniste) en maladies cardiovasculaires
- Études de phase II (preuve de concept d'efficacité) : à venir
- Meilleure prise en charge de l'ICC ?

# Hypertension

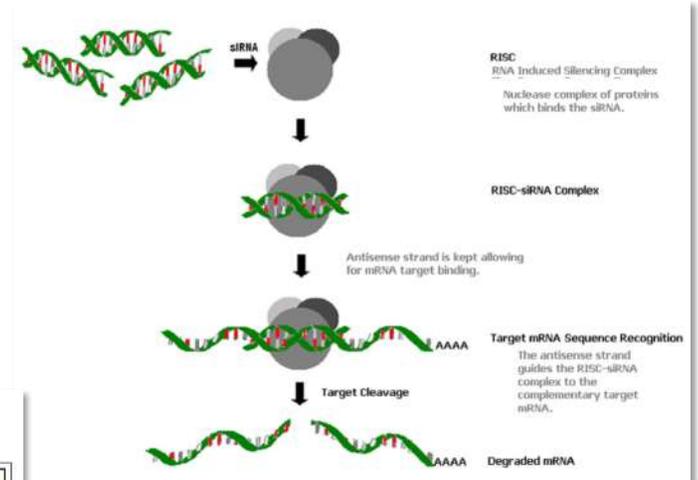
## ORIGINAL ARTICLE

### Counteracting Angiotensinogen Small-Interfering RNA-Mediated Antihypertensive Effects With REVERSIR

Dien Ye, Edwyn O. Cruz-López, Richard van Veghel, Ingrid M. Garrelds, Anne Kasper, Kelly Wassarman, Ho-Chou Tu, Ivan Zlatev, A.H. Jan Danser

Hypertension. 2024;81:1491-1499.

## La technologie du siRNA



<https://eurofinngenomics.eu>

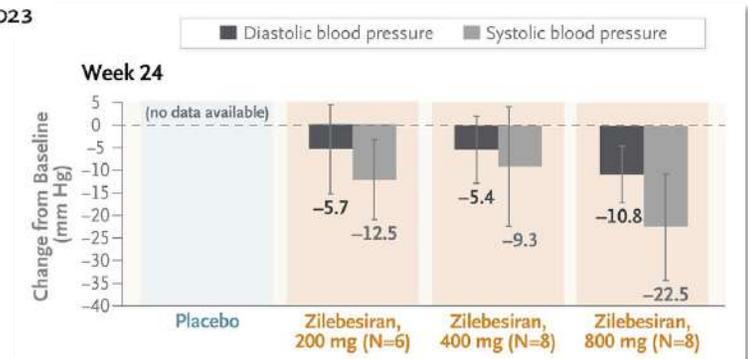
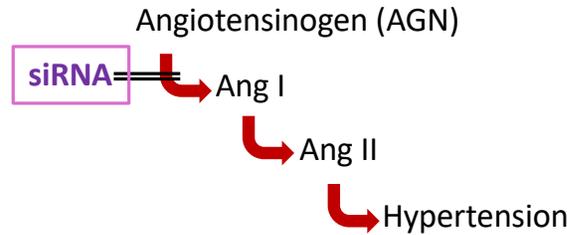
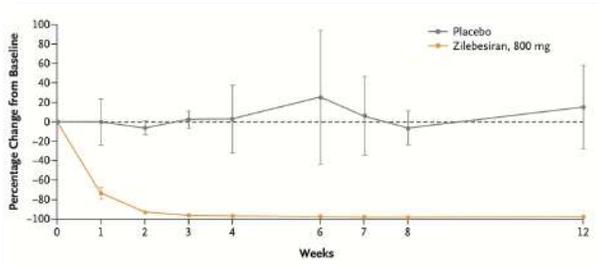
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension

N ENGL J MED 389;3 NEJM.ORG JULY 20, 2023

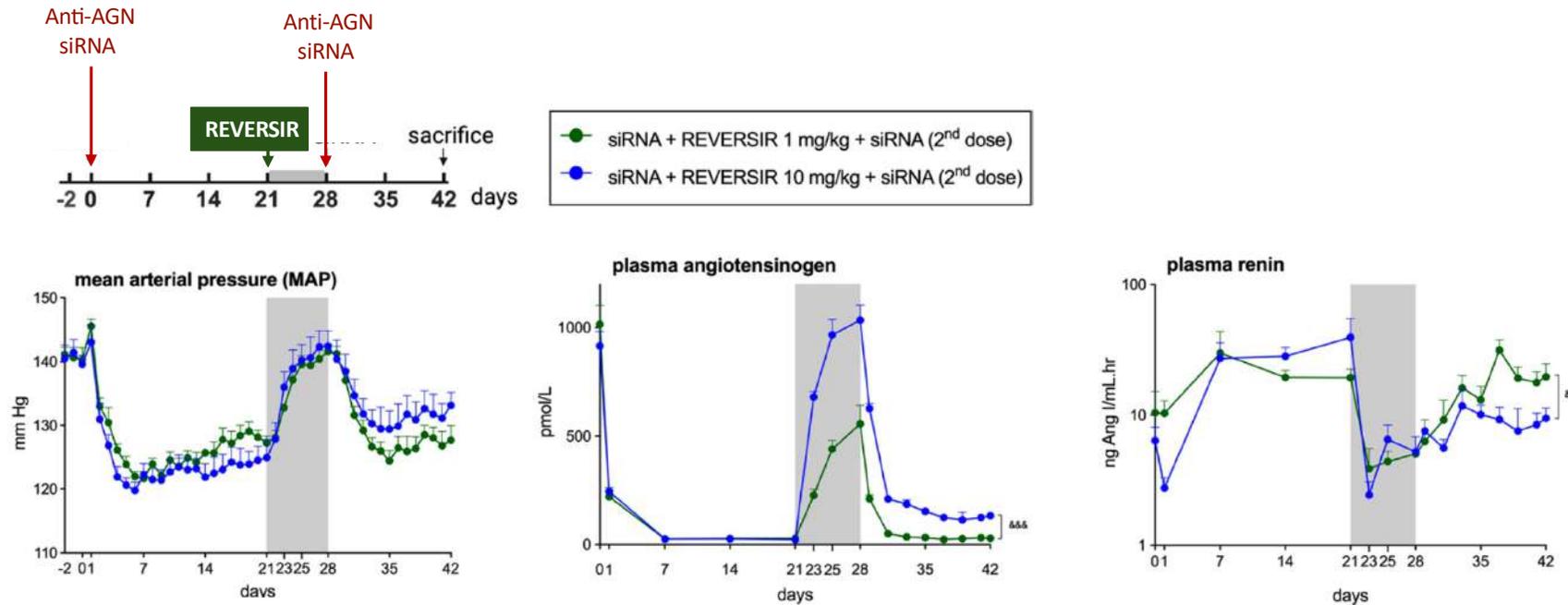
Plasma angiotensinogen (107 patients BP 130-165 mmHg)





# Effet antihypertenseur réversible

si-RNA anti-ANG vs REVERSIR chez le rat spontanément hypertendu (SHR)



Hypertension

ORIGINAL ARTICLE



## Counteracting Angiotensinogen Small-Interfering RNA-Mediated Antihypertensive Effects With REVERSIR

Dien Ye<sup>1</sup>, Edwyn O. Cruz-López<sup>2</sup>, Richard van Veghel<sup>3</sup>, Ingrid M. Garrelds<sup>4</sup>, Anne Kasper, Kelly Wassarman, Ho-Chou Tu<sup>5</sup>, Ivan Zlatev<sup>6</sup>, A.H. Jan Danser

*Hypertension*. 2024;81:1491–1499.

### Impact :

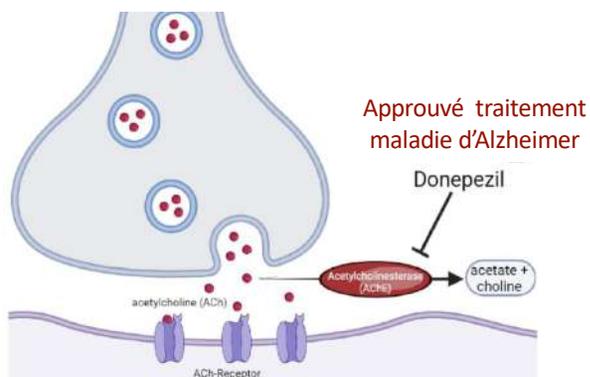
- Modalités thérapeutiques innovantes (si-RNA et *reverse siRNA silencing technology*) en hypertension
  - Note: en cardiovasculaire, un seul autre si-RNA (*Inclisiran*) est approuvé, vise l'ARNm de PCSK9 dans les hypercholestérolémies (ajouté à la dose maximale tolérée de statines).
- Efficacité reste à confirmer chez l'humain.
- Meilleure prise en charge de l'hypertension ?



# Donepezil attenuates progression of cardiovascular remodeling and improves prognosis in spontaneously hypertensive rats with chronic myocardial infarction

Meihua Li<sup>1</sup> · Can Zheng<sup>1,2</sup> · Toru Kawada<sup>1</sup> · Kazunori Uemura<sup>3</sup> · Shohei Yokota<sup>1</sup> · Hiroki Matsushita<sup>1</sup> · Keita Saku<sup>1,3</sup>

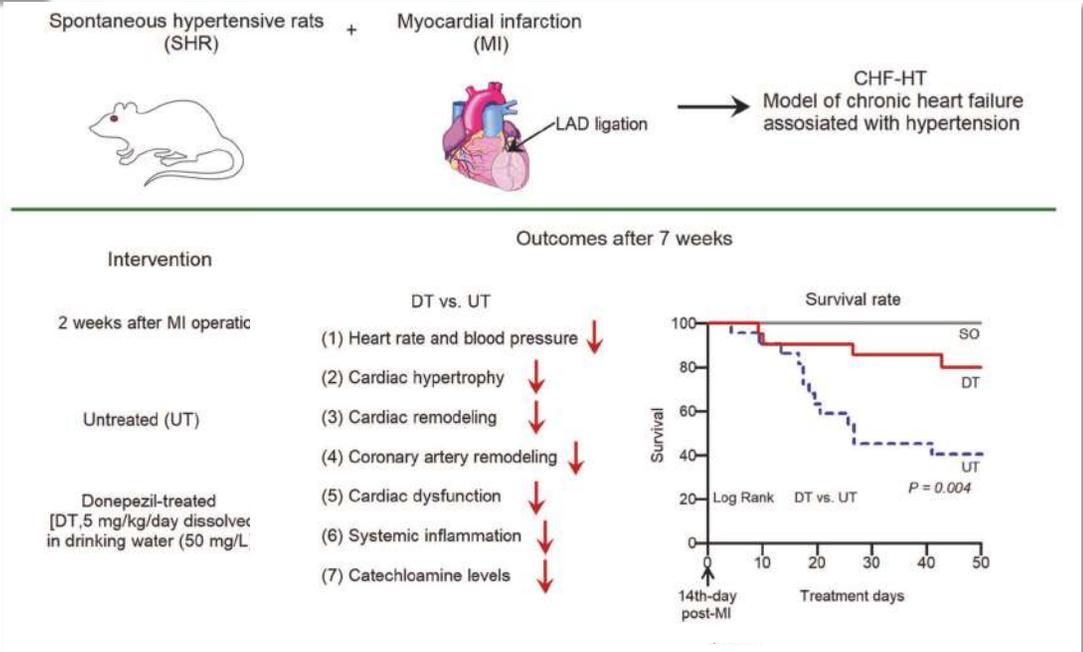
Received: 6 November 2023 / Revised: 25 January 2024 / Accepted: 18 February 2024 / Published online: 14 March 2024  
 © The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Hypertension 2024



Amélioration (modeste) cognition et mémoire

Effet parasymphomimétique

Protection en insuffisance cardiaque ?



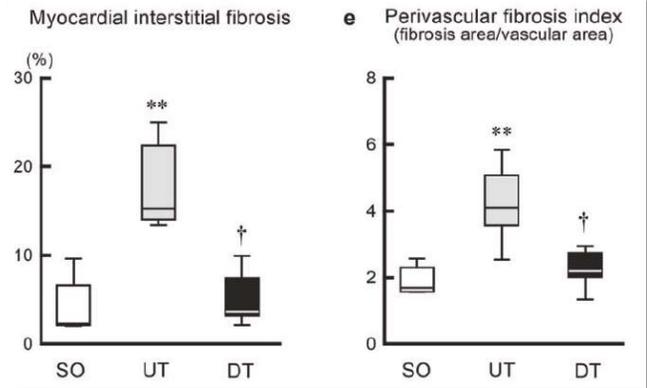
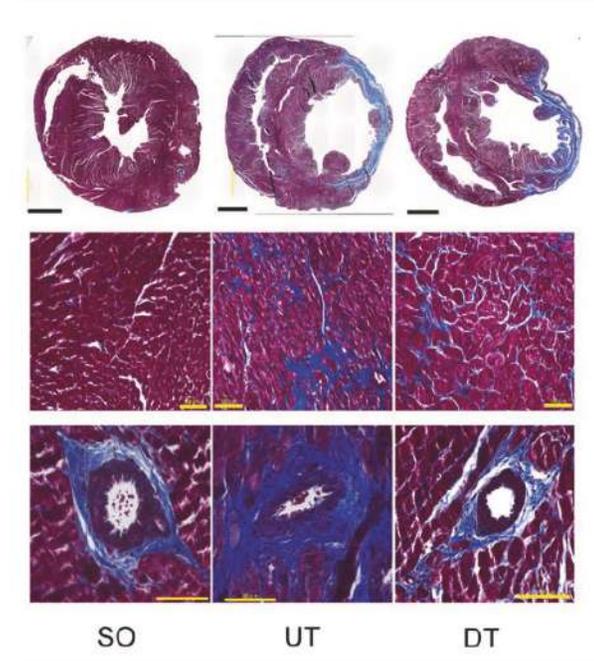
**Donepezil attenuates progression of cardiovascular remodeling and improves prognosis in spontaneously hypertensive rats with chronic myocardial infarction**

Meihua Li<sup>1</sup> · Can Zheng<sup>1,2</sup> · Toru Kawada<sup>1</sup> · Kazunori Uemura<sup>3</sup> · Shohei Yokota<sup>1</sup> · Hiroki Matsushita<sup>1</sup> · Keita Saku<sup>1,3</sup>

Received: 6 November 2023 / Revised: 25 January 2024 / Accepted: 18 February 2024 / Published online: 14 March 2024  
 © The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Hypertension 2024

	SO	UT	DT	<i>P</i> -value between UT and DT
Norepinephrine, pg/mL	77 ± 8 (5)	3414 ± 1955 (9)	183 ± 35 (14)	0.017
Epinephrine, pg/mL	728 ± 257 (5)	6579 ± 2734 (9)	1121 ± 164 (14)	< 0.001
BNP, pg/mL	392 ± 501 (5)	757 ± 124 (9)	349 ± 47 (14)	0.002
AVP, pg/mL	1151 ± 170 (5)	1479 ± 276 (9)	897 ± 97 (14)	0.047
Ang II, pg/mL	42 ± 3 (5)	69 ± 5 (9)	49 ± 3 (14)	0.010
CRP, ng/mL	305 ± 33 (5)	427 ± 18 (9)	347 ± 22 (14)	0.024
TNF-α, pg/mL	9.0 ± 0.0 (2)	10.4 ± 1.5(8)	5.8 ± 1.5 (12)	0.020

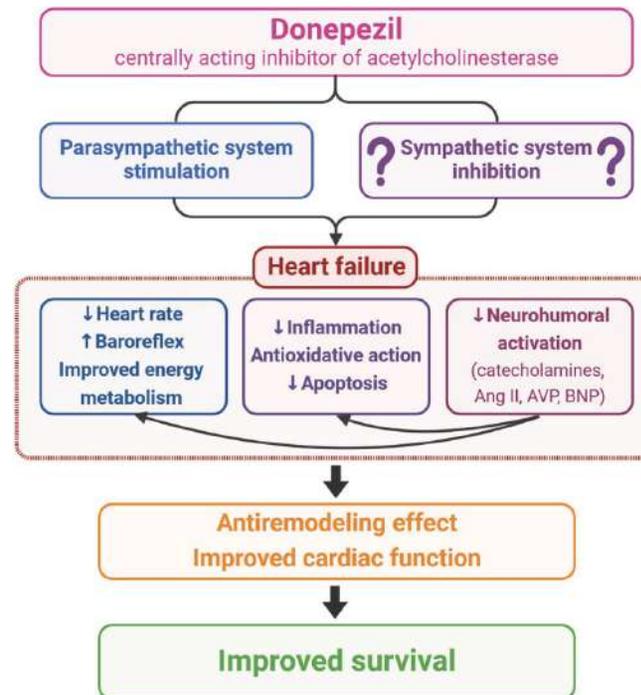
*BNP* B-type natriuretic peptide, *AVP* arginine vasopressin, *Ang II* angiotensin II, *CRP* C-reactive protein, *TNF-α* tumor necrosis factor-α. Data are expressed as means ± SEM (sample size). When the concentration was below the detection limit, the sample was not included in the analysis. The overall differences among the three groups were not statistically significant by Kruskal–Wallis tests. As a reference, *P*-values derived from the Mann–Whitney U-tests between UT and DT groups are shown



## Donepezil attenuates progression of cardiovascular remodeling and improves prognosis in spontaneously hypertensive rats with chronic myocardial infarction

Meihua Li<sup>1</sup> · Can Zheng<sup>1,2</sup> · Toru Kawada<sup>1</sup> · Kazunori Uemura<sup>3</sup> · Shohei Yokota<sup>1</sup> · Hiroki Matsushita<sup>1</sup> · Keita Saku<sup>1,3</sup>

Received: 6 November 2023 / Revised: 25 January 2024 / Accepted: 18 February 2024 / Published online: 14 March 2024  
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Hypertension 2024





## Donepezil attenuates progression of cardiovascular remodeling and improves prognosis in spontaneously hypertensive rats with chronic myocardial infarction

Meihua Li<sup>1</sup> · Can Zheng<sup>1,2</sup> · Toru Kawada<sup>1</sup> · Kazunori Uemura<sup>3</sup> · Shohei Yokota<sup>1</sup> · Hiroki Matsushita<sup>1</sup> · Keita Saku<sup>1,3</sup>

Received: 6 November 2023 / Revised: 25 January 2024 / Accepted: 18 February 2024 / Published online: 14 March 2024  
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Hypertension 2024

### Impact :

- Repositionnement de médicament : Alzheimer -> ICC
  - Confirmation d'efficacité à venir chez l'humain (mais au moins on connaît la tolérance)
- Alternative aux bêtabloqueurs (si mal tolérés ou contre-indiqués) ?
- Autres parasymphomimétiques à tester ?
- Meilleure prise en charge de l'ICC ?

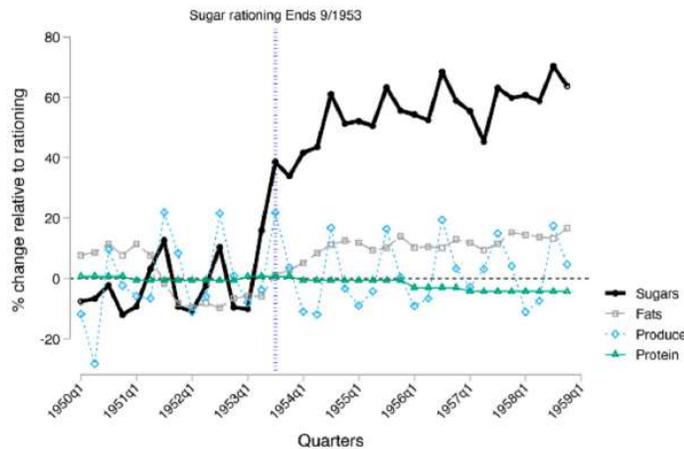
Cite as: T. Gracner *et al.*, *Science* 10.1126/science.adn5421 (2024).

# Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease

Tadeja Gracner<sup>1,2\*</sup>, Claire Boone<sup>3,4</sup>, Paul J. Gertler<sup>5,6</sup>

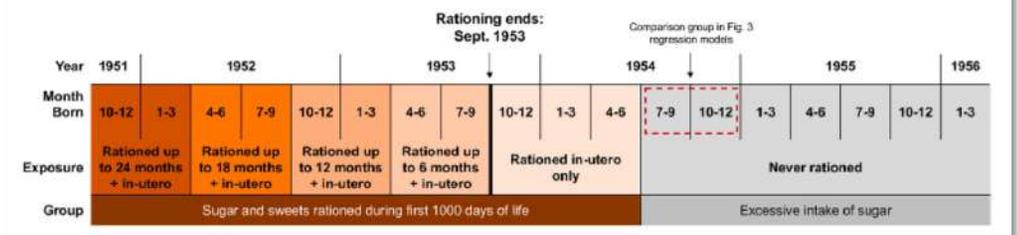
<sup>1</sup>Dornsife College of Letters, Arts, and Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA. <sup>2</sup>RAND Corporation, Santa Monica, CA 90401, USA. <sup>3</sup>Department of Economics and Department of Equity, Ethics, and Policy, McGill University, Montreal, QC H3A 0G4, Canada. <sup>4</sup>Booth School of Business, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA. <sup>5</sup>Haas School of Business, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA. <sup>6</sup>National Bureau of Economic Research, Cambridge, MA 02138, USA.

A) Percent changes in intake of sugars and other food groups relative to diet during rationing



- Population étudiée :
- 60 183 participants nés entre 1951 et 1956, divisés en deux groupes :
  - **Exposés au rationnement** (conçus avant septembre 1953).
  - **Non exposés au rationnement** (conçus après septembre 1953).
- Les résultats ont été analysés à l'aide de données du UK Biobank.
- Indicateurs étudiés :
  - Prévalence du T2DM et de l'hypertension.
  - Âge d'apparition de ces maladies.
- **Analyse** : Comparaison des taux de maladies chroniques entre les groupes rationnés et non rationnés.

B) Timeline of survey participants' exposure to rationing

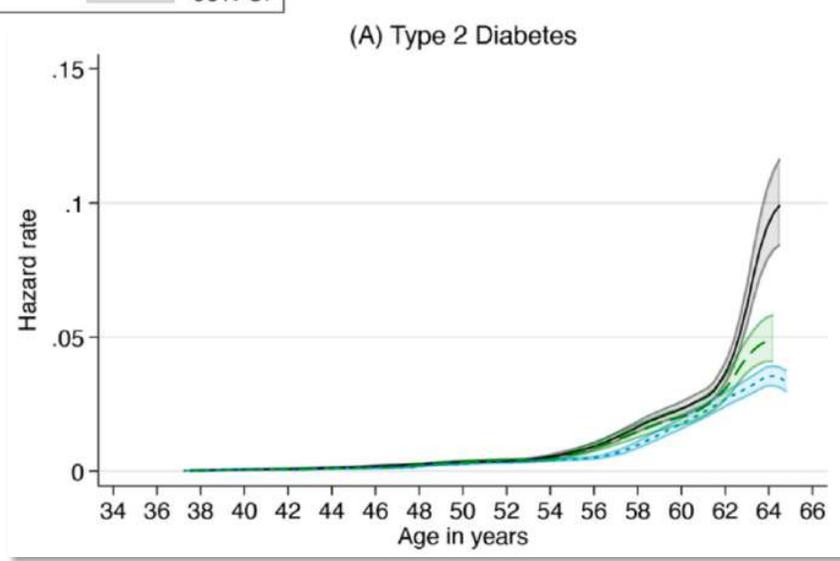
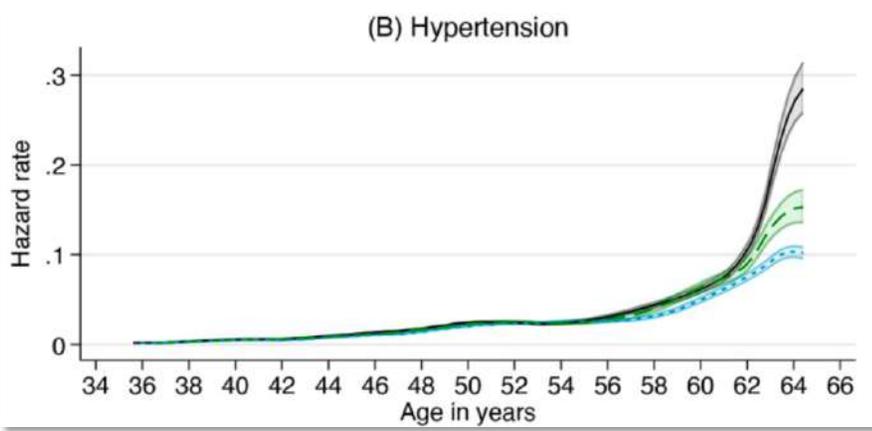
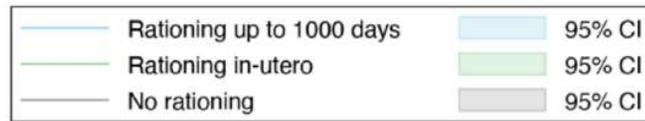


**Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease**

Tateja Grais<sup>1,2\*</sup>, Claire Borne<sup>3,4</sup>, Paul J. Gertler<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Orinda College of Letters, Arts, and Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA; <sup>2</sup>RAND Corporation, Santa Monica, CA 90401, USA; <sup>3</sup>Department of Economics and Department of Family, Child, and Policy, McGill University, Montreal, QC H3A 2G4, Canada; <sup>4</sup>North School of Business, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA; <sup>5</sup>Haas School of Business, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA; <sup>6</sup>Department of Economics, Cambridge, MA 02138, USA

# Risque de diabète de type 2 ou hypertension en fonction de l'exposition au rationnement

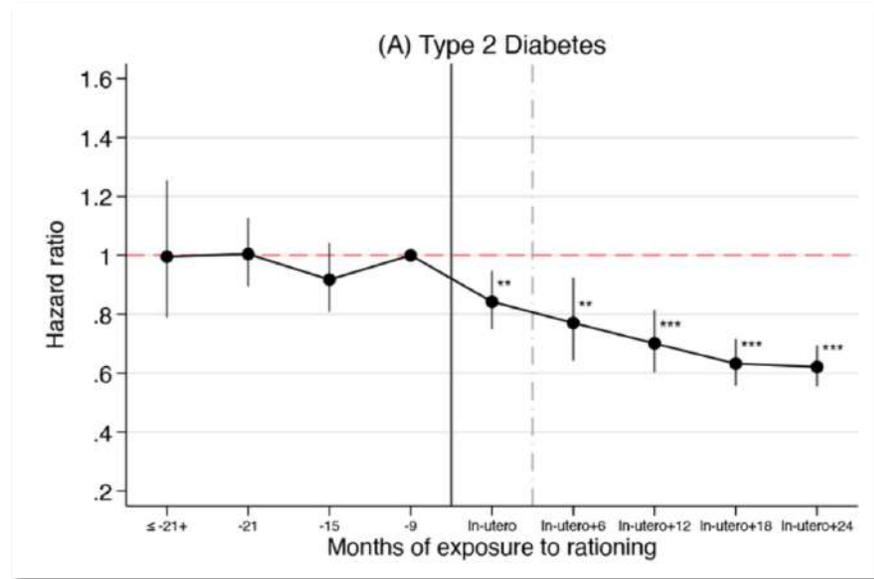
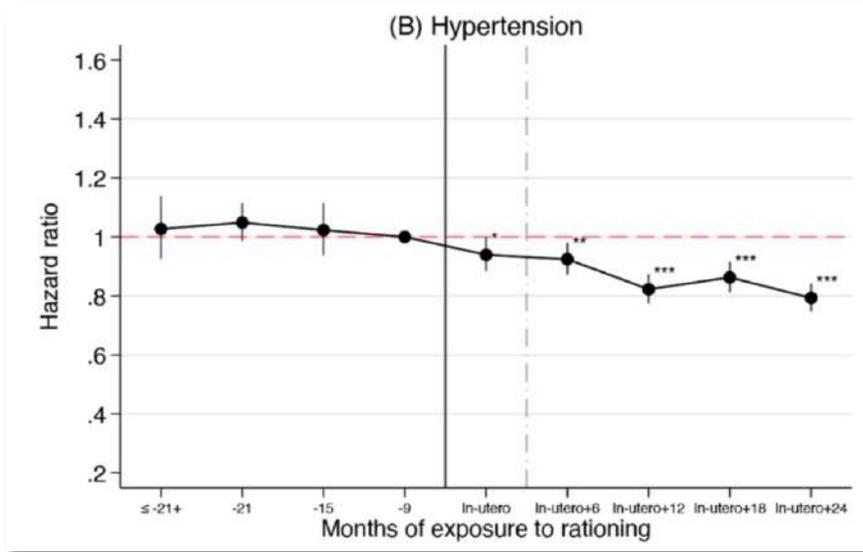


**Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease**

Tatjana Grais<sup>1,2\*</sup>, Claire Borne<sup>1,3</sup>, Paul J. Gertler<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Orinda College of Letters, Arts, and Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA; <sup>2</sup>RAND Corporation, Santa Monica, CA 90401, USA; <sup>3</sup>Department of Economics and Department of Family, Child, and Policy, McGill University, Montreal, QC H3A 2B4, Canada; <sup>4</sup>North School of Business, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA; <sup>5</sup>Haas School of Business, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA; <sup>6</sup>Department of Economics, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA

# Ratios de risque selon niveaux d'exposition au rationnement



**Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease**Tateja Grewer<sup>1,2\*</sup>, Claire Boone<sup>3,4\*</sup>, Paul J. Gertler<sup>5,6\*</sup><sup>1</sup>Dornick College of Letters, Arts, and Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA; <sup>2</sup>RAND Corporation, Santa Monica, CA 90401, USA; <sup>3</sup>Department of Economics and Government of Queen's University, Kingston, Ontario, Canada; <sup>4</sup>Health Services Research, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA; <sup>5</sup>Mass School of Business, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA; <sup>6</sup>National Bureau of Economic Research, Cambridge, MA 02138, USA

# Résultats principaux

- Le rationnement du sucre pendant les 1 000 premiers jours a réduit le risque de **20%** pour l'hypertension et **35%** pour le T2DM.
- Le rationnement retarde de **2 ans** le développement de l'hypertension et de **4 ans** celui du T2DM.
- Une exposition plus longue au rationnement postnatal (après la naissance) amplifie ces effets.
- L'exposition au rationnement *in utero* explique environ un tiers de la réduction totale des risques.
- L'effet protecteur augmente significativement si le rationnement dure au-delà de 6 mois après la naissance, âge moyen d'introduction des aliments solides.



Cite as: T. Gracner *et al.*, *Science*  
10.1126/science.adn5421 (2024).

## Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease

Tadeja Gracner<sup>1,2\*</sup>, Claire Boone<sup>3,4</sup>, Paul J. Gertler<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Dornsife College of Letters, Arts, and Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA. <sup>2</sup>RAND Corporation, Santa Monica, CA 90401, USA. <sup>3</sup>Department of Economics and Department of Equity, Ethics, and Policy, McGill University, Montreal, QC H3A 0G4, Canada. <sup>4</sup>Booth School of Business, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA. <sup>5</sup>Haas School of Business, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA. <sup>6</sup>National Bureau of Economic Research, Cambridge, MA 02138, USA.

- **Pertinence:** Les niveaux de rationnement dans les années 1950 correspondaient aux recommandations alimentaires modernes (<40 g/jour pour les adultes, <15 g/jour pour les enfants).

### Impact :

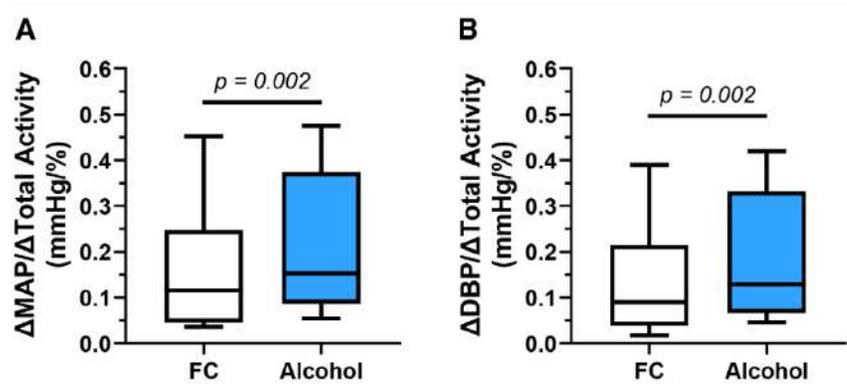
- Ces résultats renforcent l'importance de limiter l'apport en sucre pendant la grossesse et la petite enfance pour prévenir les maladies métaboliques à long terme.

# Binge Alcohol Consumption Elevates Sympathetic Transduction to Blood Pressure: A Randomized Controlled Trial

Jeremy A. Bigalke, Ian M. Greenlund, Tatiana X. Solis-Montenegro, John J. Durocher, Michael J. Joyner, Jason R. Carter

Hypertension 2024;81:2140–2151

## Transduction sympathique à la pression artérielle pendant le test au froid.



1. Étude randomisée, contrôlée, en chassé-croisé.
2. Participants : 26 adultes en bonne santé (12H, 14F), âgés de 21 à 44 ans.
3. Deux conditions :
  1. **Alcool** : dose unique de binge drinking (1 g/kg pour les hommes, 0,85 g/kg pour les femmes). Equiv.: 750 mL de vin.
  2. **Témoin** : consommation d'une quantité équivalente de fluide sans alcool.
4. Mesure de l'activité nerveuse sympathique musculaire (MSNA) au repos et lors d'un test au froid (Cold Pressor Test, CPT).
5. Paramètres cardiovasculaires : pression artérielle moyenne (MAP), fréquence cardiaque (HR), conductance vasculaire totale (TVC).

Binge Alcohol Consumption Elevates Sympathetic Transduction to Blood Pressure: A Randomized Controlled Trial

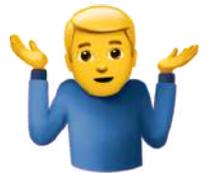
Jeremy A. Bigaie, Ian M. Greenlund, Tatiana X. Solis-Montenegro, John J. Durocher, Michael J. Joyner, Jason R. Carter

## Résultats principaux

1. Transduction sympathique accrue de l'activité nerveuse sympathique musculaire à la pression artérielle le lendemain matin d'une consommation excessive d'alcool.
2. Au repos: fréquence cardiaque augmentée de 11% mais pas de changement de BP.
3. En réponse au test d'exposition au froid: augmentation exagérée des réponses pressives et baisse prononcée de la conductance vasculaire totale (TVC), suggérant une hypersensibilité vasculaire.

### Impact :

- L'alcool augmente l'activité sympathique, et pas seulement durant les 5 à 7 !
- La modération a bien meilleur goût.



Article

# Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07693-6>

Received: 11 March 2023

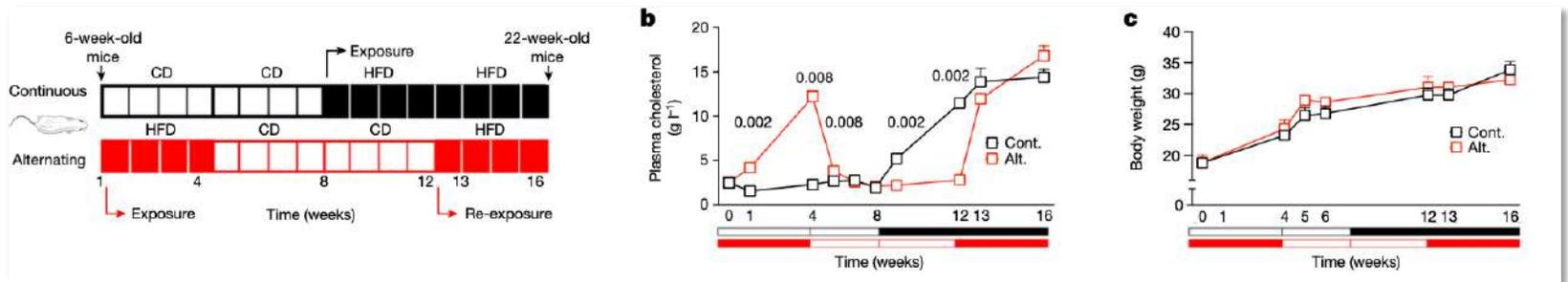
Accepted: 7 June 2024

Published online: 4 September 2024

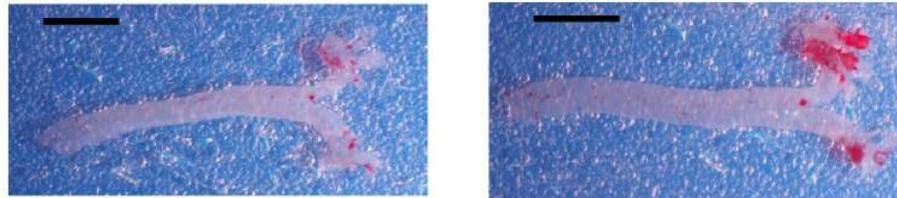
 Check for updates

- On connaît l'impact des diètes intermittentes (*yo-yo dieting*) sur l'obésité (aggravation).
- **Question:** quel est l'impact des diètes intermittentes sur la maladie athérosclérotique ?

Souris *Ldlr*<sup>-/-</sup>  
Souris *ApoE*<sup>-/-</sup>

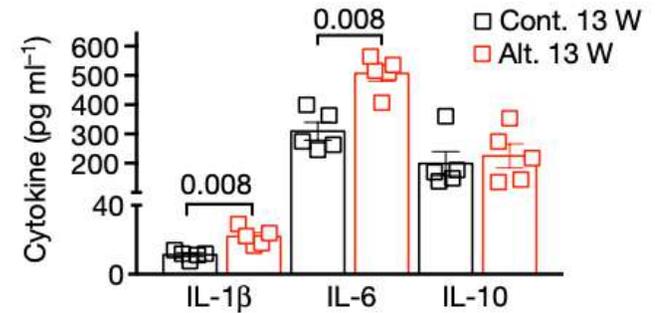
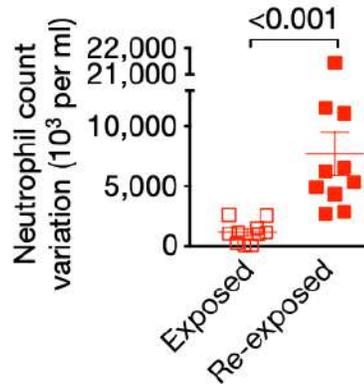
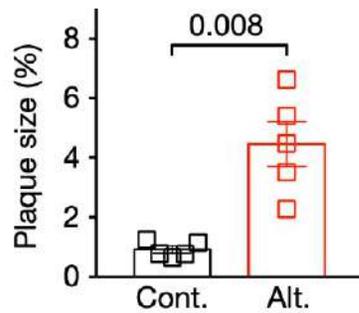


# Accélération de l'athérosclérose, neutrophilie et inflammation



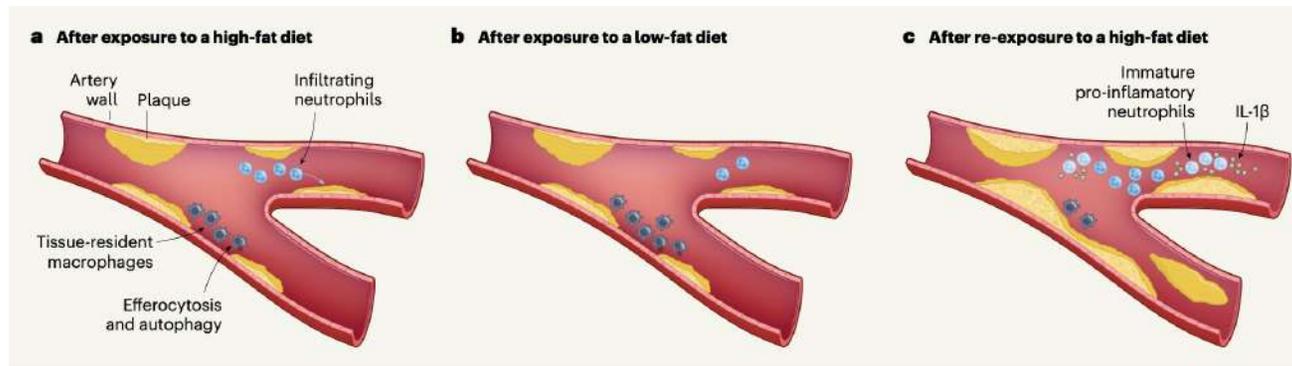
Female *Ldlr*<sup>-/-</sup>, cont.

Female *Ldlr*<sup>-/-</sup>, alt.



**Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming**

- **Reprogramming** des progéniteurs myéloïdes de la moelle osseuse, augmentant la production de neutrophiles inflammatoires (CD62L+).
- **Infiltration** des plaques par les neutrophiles et libération de pièges extracellulaires (NETs), -> dommages vasculaires.
- **Surproduction d'IL-1 $\beta$**  par les neutrophiles -> myélopoïèse et réponses inflammatoires.
- Les **anti-IL-1 $\beta$**  abolissent les effets pro-athérogènes du régime intermittent.





Article

## Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming

1. **Régimes yo-yo** : Les fluctuations de régime riche en graisses aggravent les maladies cardiovasculaires.
2. **Cible thérapeutique** : La modulation des neutrophiles et de l'IL-1 $\beta$  pourrait offrir de nouvelles approches pour traiter l'athérosclérose.

### Impact :

- Ces mécanismes soulignent l'importance de stratégies alimentaires et thérapeutiques pour réduire les variations alimentaires nuisibles.
- La modération a toujours bien meilleur goût.



Bonne année 2025

Santé, bonheur, apprentissages profonds et découvertes fascinantes !

Et tout en modération !