

Coups de cœur 2014



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 est l'étude qui vous a le plus impressionné en 2014 et pourquoi?
 - Attention particulière : hypertension & diabète



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

Immunity
Article

Placental growth factor

CellPress

The Angiogenic Factor PlGF Mediates a Neuroimmune Interaction in the Spleen to Allow the Onset of Hypertension

Daniela Carnevale,^{1,2} Fabio Pallante,¹ Valentina Fardella,¹ Stefania Fardella,¹ Roberta Iacobucci,¹ Massimo Federici,³ Giuseppe Cifelli,¹ Massimiliano De Lucia,¹ and Giuseppe Lembo^{1,2,*}

¹Department of Angiocardioneurology and Translational Medicine, Neuro and Cardiovascular Pathophysiology Research Unit, IRCCS Neuromed, 86077 Pozzilli, Italy

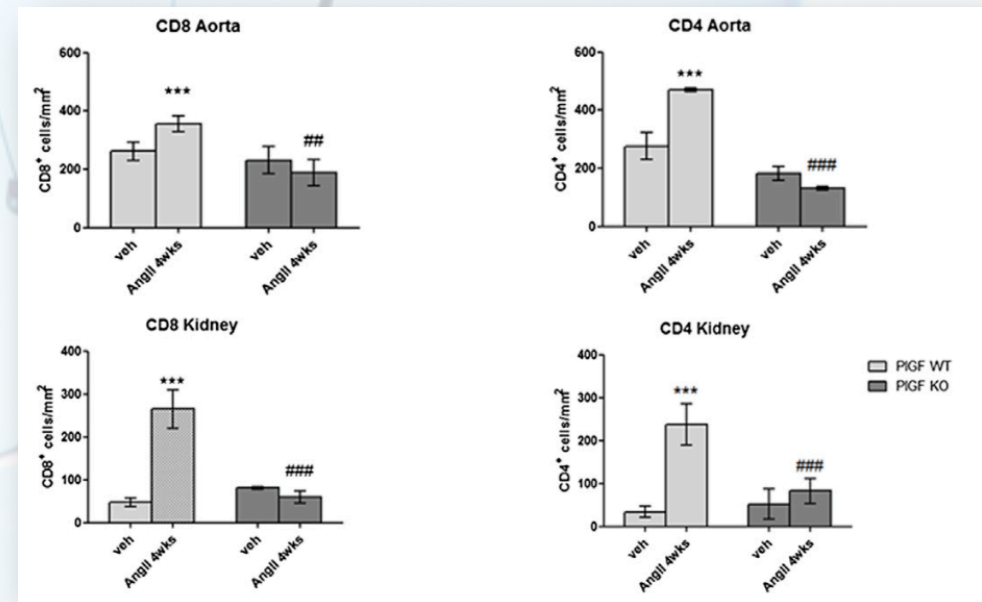
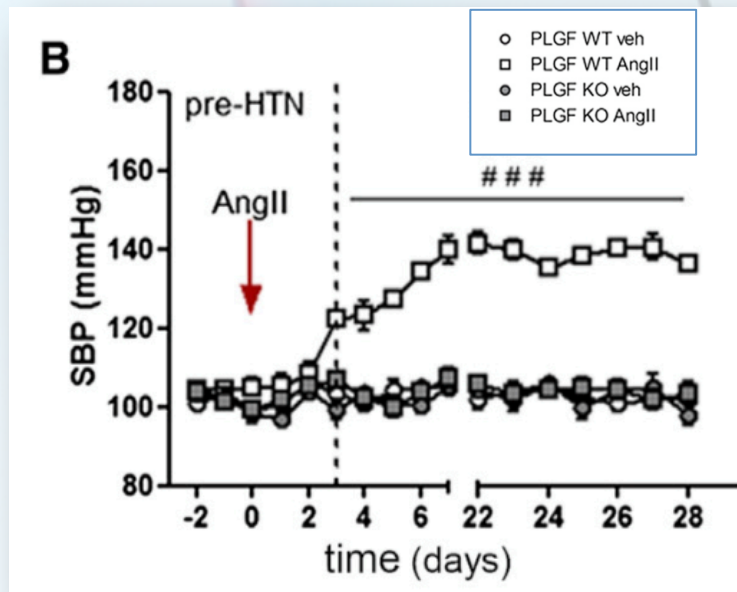
- Plusieurs études ont impliqué les lymphocytes T dans la pathog nese de l'hypertension essentielle.
- Cette étude examine le mécanisme d'*activation* des lymphocytes T dans l'hypertension.



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- Infusion d'angiotensine II :
 - Chez souris WT: induction précoce de PIGF dans la rate puis hypertension
 - Chez souris PIGF KO
 - Pas d'hypertension
 - Pas d'infiltration lymphocytaire des vaisseaux et du rein

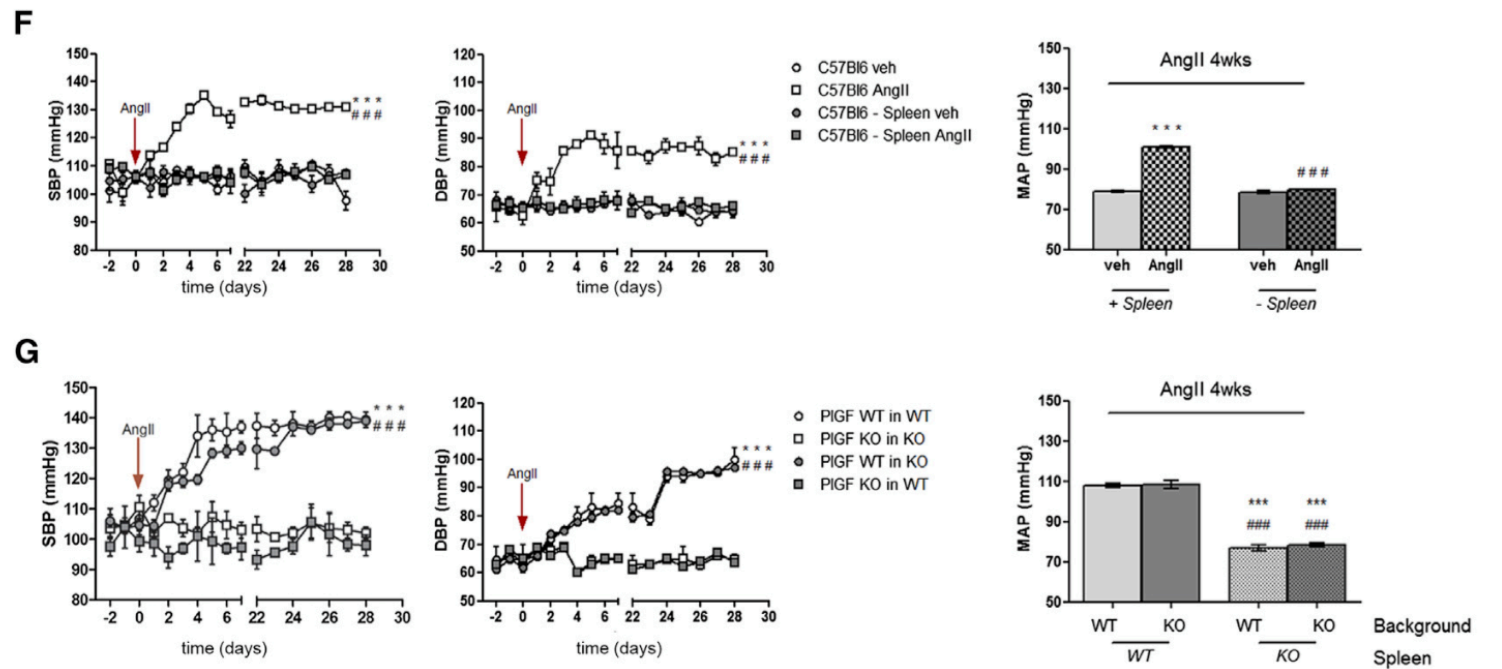




Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

- Effet hypertenseur de l'angiotensine II prévu par:
 - Ablation de la rate
 - Transplantation de rate de souris PIGF KO -> WT
- Ablation du ganglion coeliaque (système sympathique innervant la rate) :
 - Prévient l'expression de PIGF dans la rate
 - Prévient l'hypertension induite par l'AngII



Hélène Girouard

Dépt pharmacologie, UdeM

IMPACT

- PIGF : à l'interface des systèmes nerveux et immunitaires et cible innovante pour contrôle de la pression artérielle





Shao-Ling Zhang

CR-CHUM, UdeM

Cell Metabolism
Article

α/β -Hydrolase Domain-6-Accessible Monoacylglycerol Controls Glucose-Stimulated Insulin Secretion

Shangang Zhao,^{1,8} Yves Mugabo,^{1,8} Jose Iglesias,^{1,8} Li Xie,² Viviane Delghingaro-Augusto,^{1,6} Roxane Lussier,¹ Marie-Line Peyot,¹ Erik Joly,¹ Bouchra Taïb,³ Matthew A. Davis,⁴ J. Mark Brown,^{4,7} Abdelkarim Abousalham,⁵ Herbert Gaisano,² S.R. Murthy Madiraju,^{1,*} and Marc Prentki^{1,*}

¹Molecular Nutrition Unit and Montreal Diabetes Research Center, CRCHUM, and Departments of Nutrition, Biochemistry and Molecular Medicine, Université de Montréal, Montréal H2X 0A9, Canada

²Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A8, Canada

³Department of Pathology and Cell Biology, Université de Montréal, Montréal H2X 0A9, Canada

⁴Section on Lipid Sciences, Department of Pathology, Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157, USA

⁵Organization and Dynamics of Biological Membranes, UMR 5246 ICBMS, CNRS-Université Claude Bernard Lyon 1, Bâtiment Raulin, 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne, Cedex, France

⁶Present address: Diabetes and Endocrinology Research Unit, Australian National University Medical School, Garran, ACT, Australia

⁷Present address: Cleveland Clinic Lerner Research Institute, Department of Cellular and Molecular Medicine, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44195, USA

⁸Co-first authors

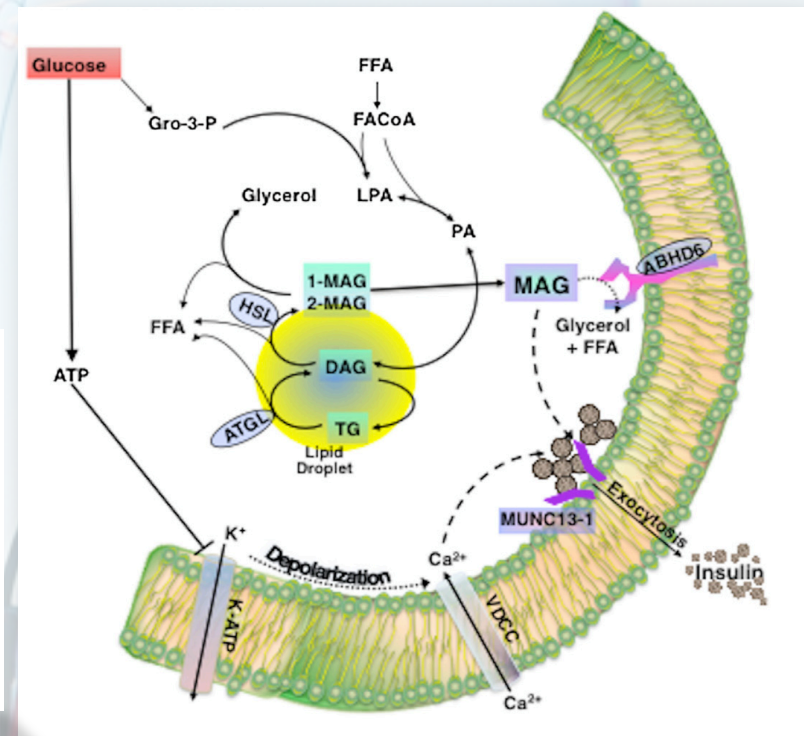
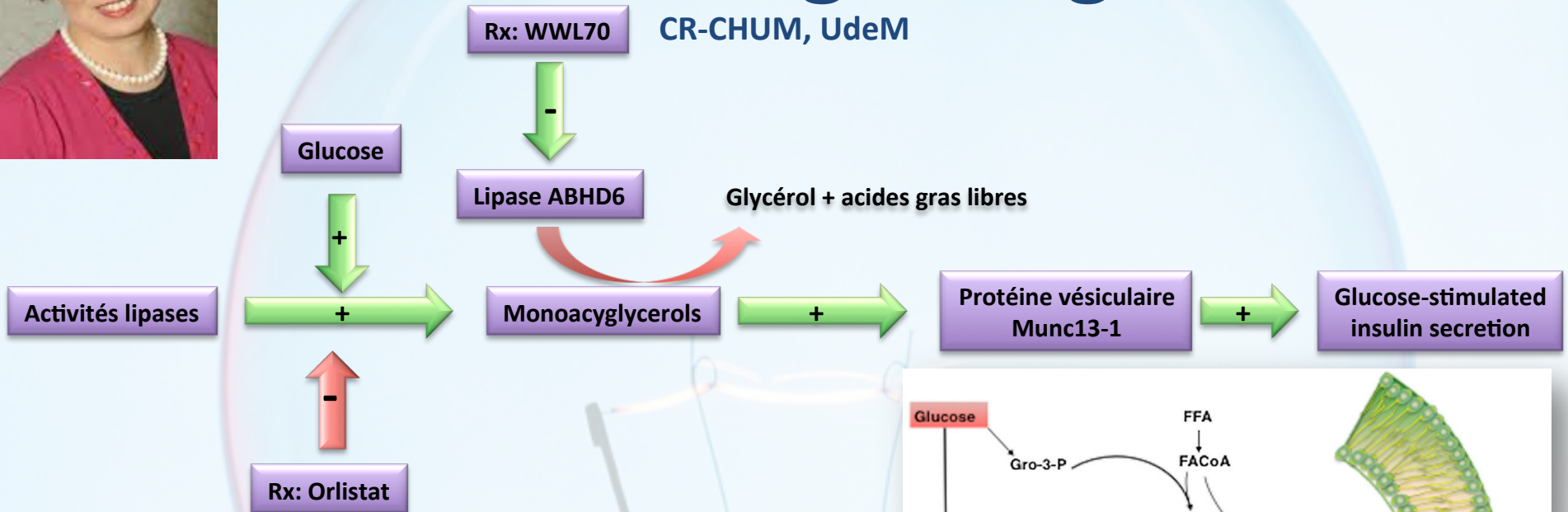
Cell Metabolism 19, 993–1007, June 3, 2014

- Production of monoacylglycerol is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic beta cells and that an enzyme called alpha/beta hydrolase domain-6 (ABHD6) breaks down monoacylglycerol and thus negatively controls insulin release.
- Monoacylglycerol binds and activates the vesicle priming protein Munc13-1, thereby inducing insulin exocytosis.



Shao-Ling Zhang

Rx: WWL70 CR-CHUM, UdeM

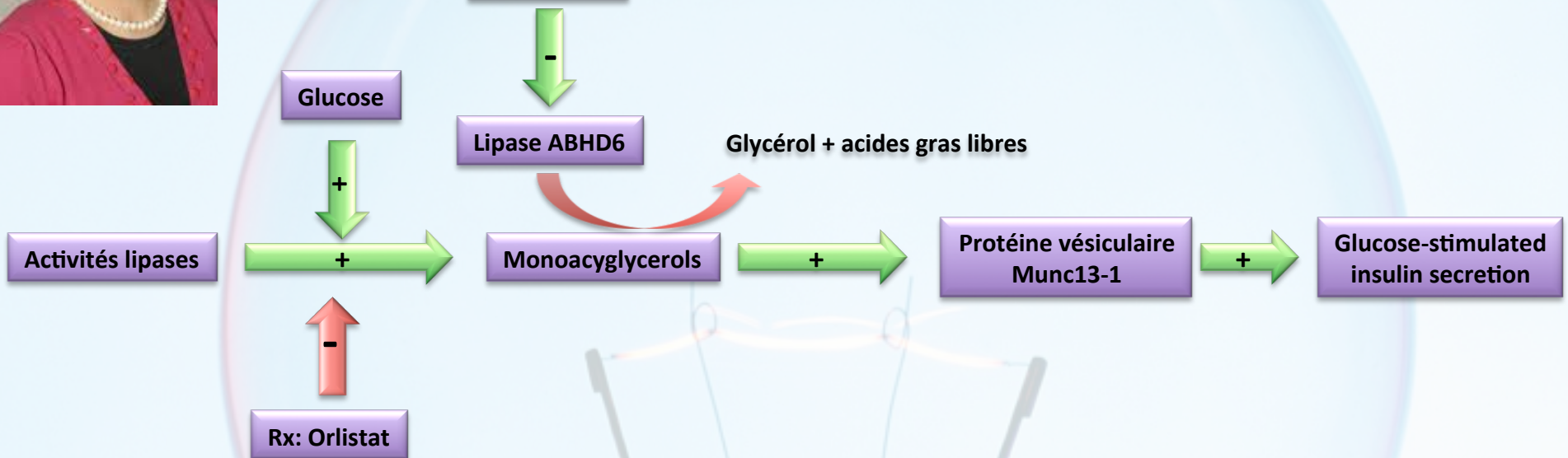


- Glucose stimule la sécrétion des monoacylaglycérols à chaîne longue tel le 1-palmitoylglycérol (C16:0) (1-PG)
- 1-PG stimule la sécrétion d'insuline via la protéine vésiculaire Munc13-1
- Orlistat (inhibiteur de l'absorption des acides gras) empêche l'effet du glucose via les monoacylglycérols
- Lipase ABHD6 dégrade des monoacylglycérols et diminue la sécrétion de glucose : cible antidiabétique?



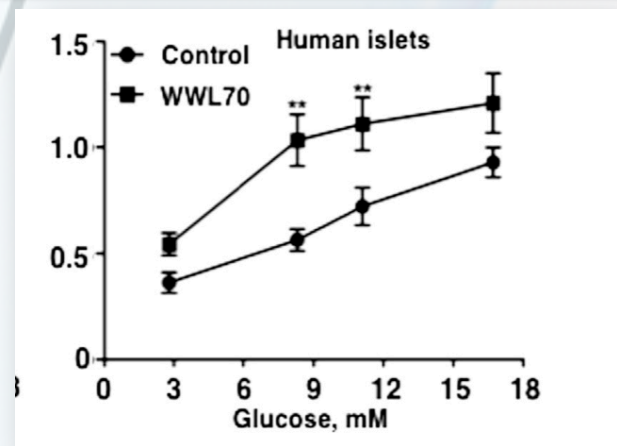
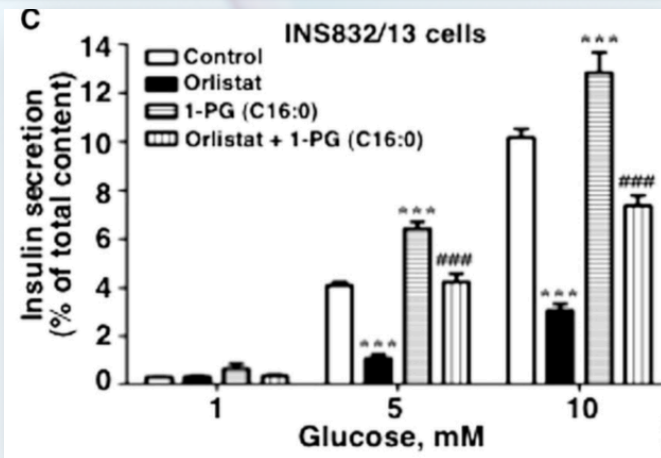
Shao-Ling Zhang

Rx: WWL70 CR-CHUM, UdeM



1-palmitoylglycerol (1-PG) stimule alors que Orlistat diminue la sécrétion d'insuline induite par le glucose

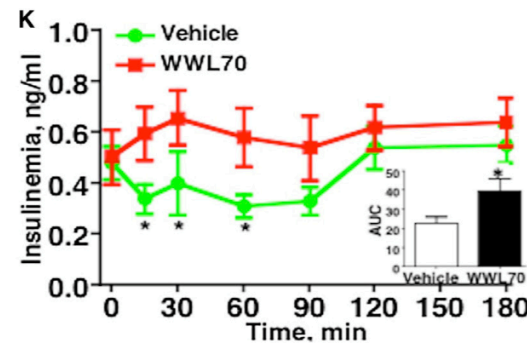
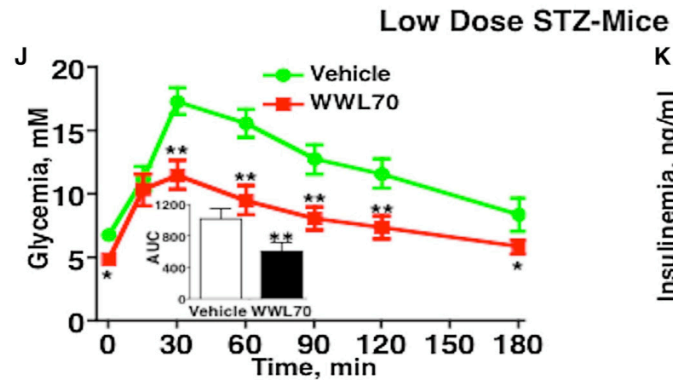
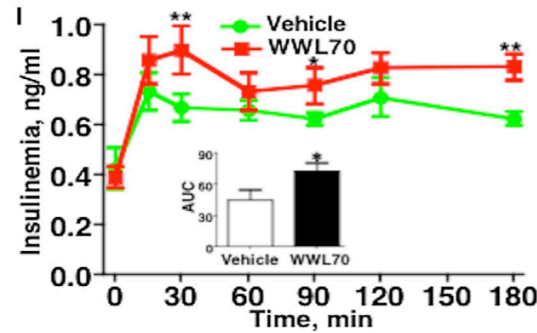
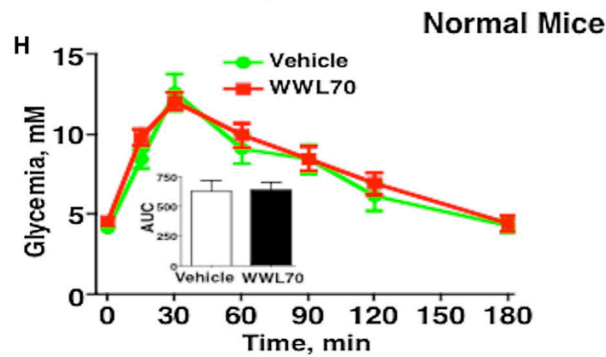
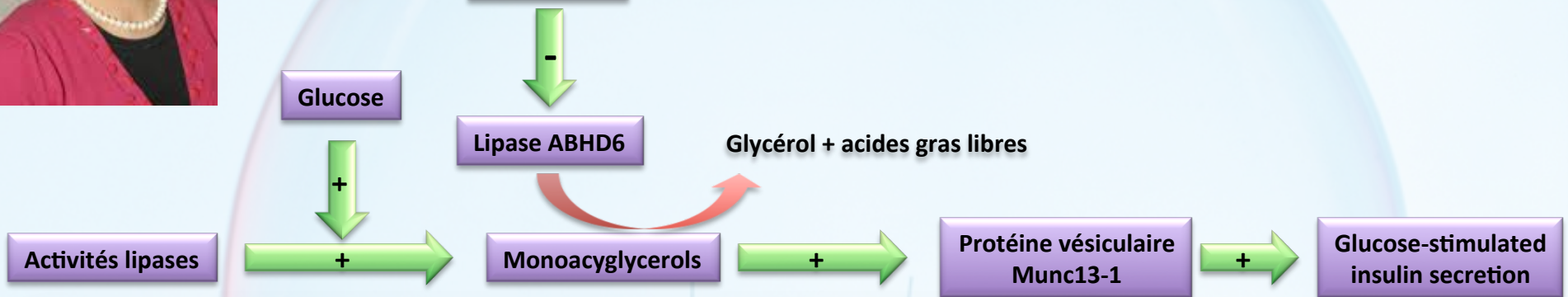
WWL70 (inhibiteur de ABDH6) stimule la sécrétion d'insuline induite par le glucose





Shao-Ling Zhang

Rx: WWL70 CR-CHUM, UdeM



L'inhibition de ABHD6 augmente la sécrétion d'insuline et diminue l'hyperglycémie diabétique



Shao-Ling Zhang

CR-CHUM, UdeM

IMPACT

- ABHD6 : potential antidiabetes target by stimulating glucose-induced insulin secretion in pancreatic β -cells



Guy Rousseau

nature
COMMUNICATIONS

ARTICLE

Received 22 May 2014 | Accepted 6 Nov 2014 | Published 17 Dec 2014

DOI: 10.1038/ncomms6777

OPEN

The switching role of β -adrenergic receptor signalling in cell survival or death decision of cardiomyocytes

Sung-Young Shin^{1,*}, Taeyong Kim^{2,*}, Ho-Sung Lee^{1,3}, Jun Hyuk Kang^{1,3}, Ji Young Lee², Kwang-Hyun Cho^{1,3}
& Do Han Kim²

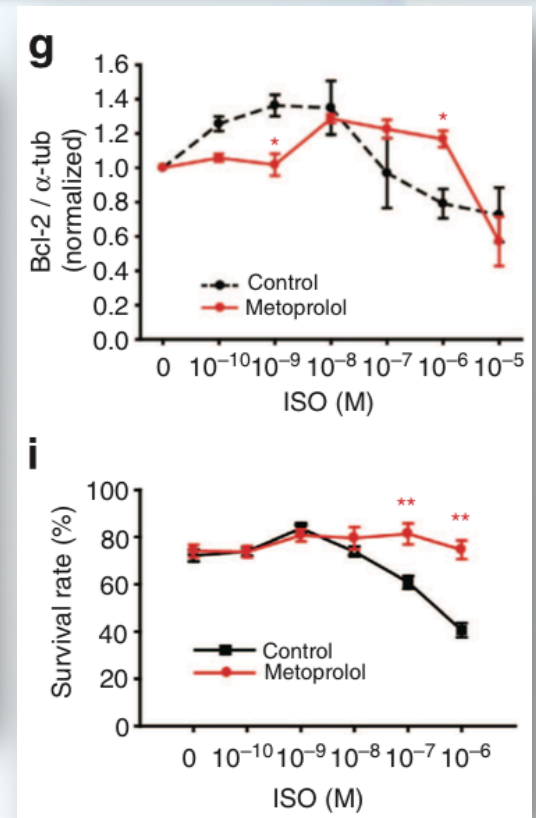
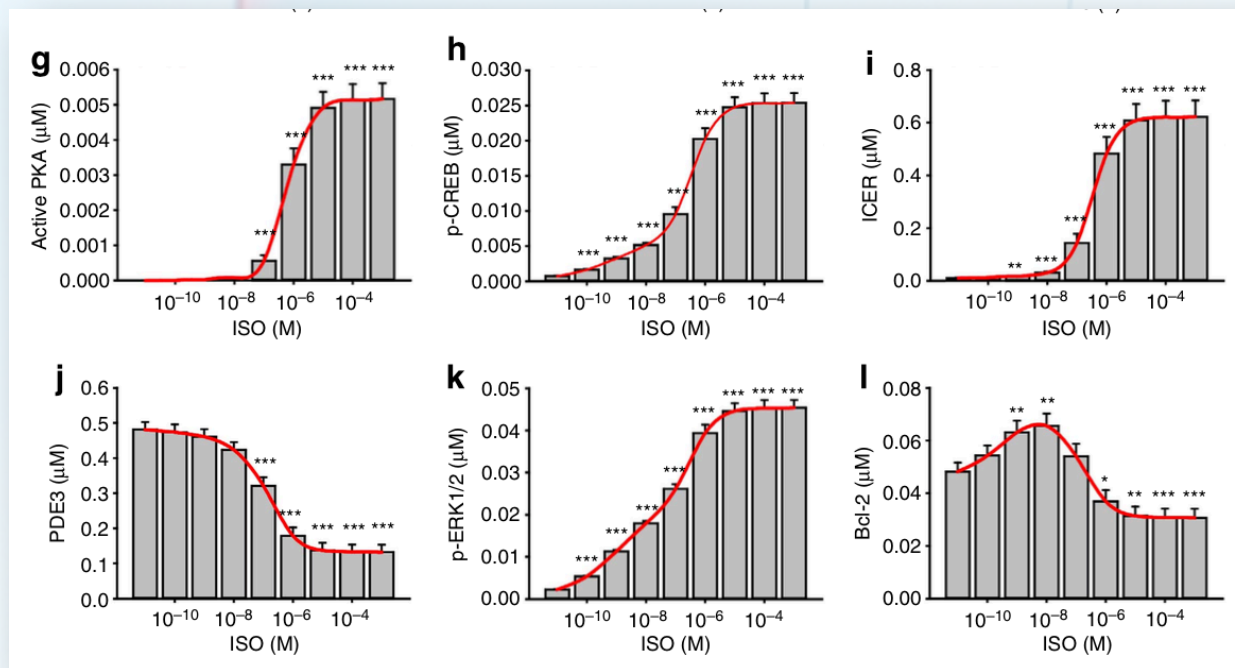
- Nous savons que la stimulation des récepteurs bêta-1 induit normalement la mort des cardiomyocytes alors que la stimulation des récepteurs bêta-2 favorise la survie.
- En général, la stimulation des récepteurs va induire une augmentation ou une diminution de la réponse avec une dose croissante de ligand.
- Or il ne semble pas que ce soit toujours le cas...



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- La stimulation des cardiomyocytes avec l'isoprotérénol induit une réponse biphasique sur l'expression de la molécule Bcl-2 (molécule anti-apoptotique).
- En inhibant le récepteur bêta-1, on permet à la cellule de survivre.

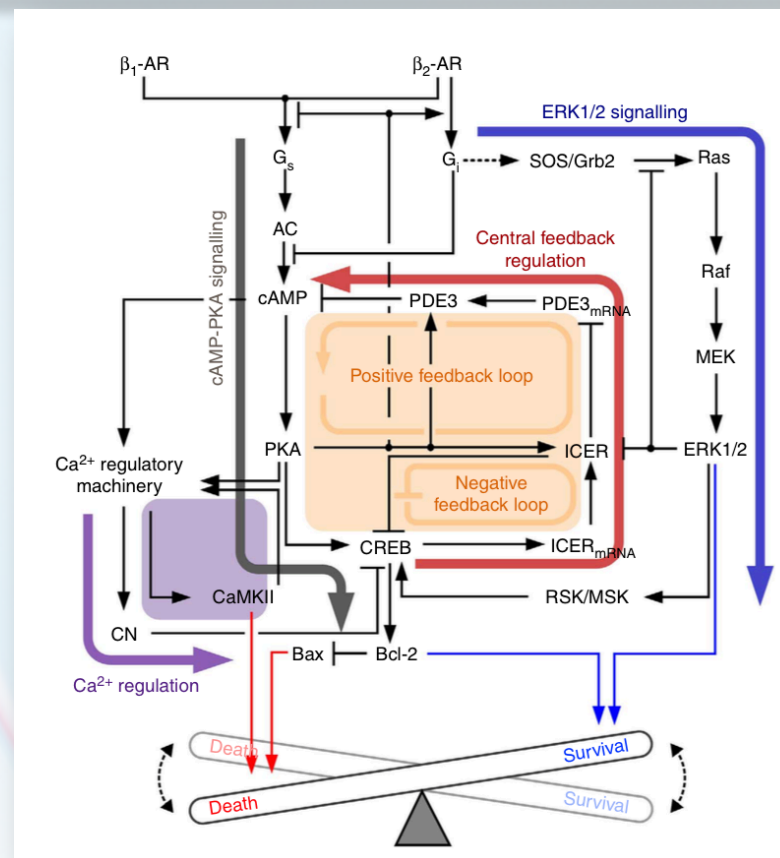




Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

- Par une analyse de système, les auteurs ont démontré que cette variation est principalement due à l'action concertée de plusieurs voies de signalisation dont ERK1/2 et ICER.



Guy Rousseau

Dept pharmacologie, UdeM

IMPACT

- Il est possible avec des modèles mathématiques de prédire l'effet d'une stimulation à long terme
- Le portrait global dépend non seulement du récepteur stimulé, mais également de l'intégration des réseaux de signalisation recrutés selon la concentration d'agoniste



La photo est la journée de graduation de ma fille...
on est loin du nouveau chercheur...



Denis deBlois

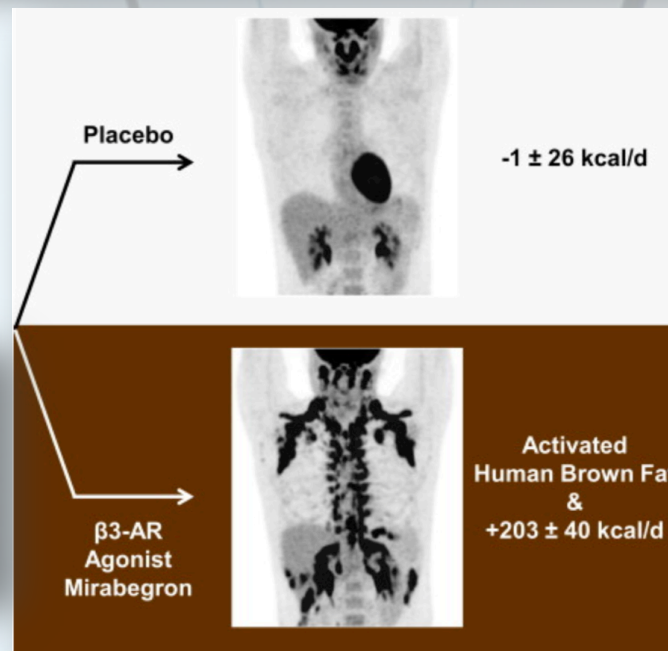
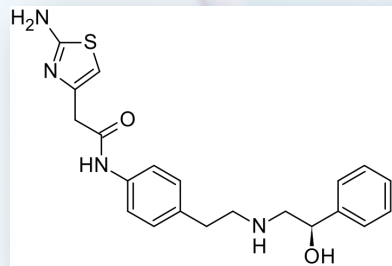
Cell Metabolism
Article

CellPress

Activation of Human Brown Adipose Tissue by a β_3 -Adrenergic Receptor Agonist

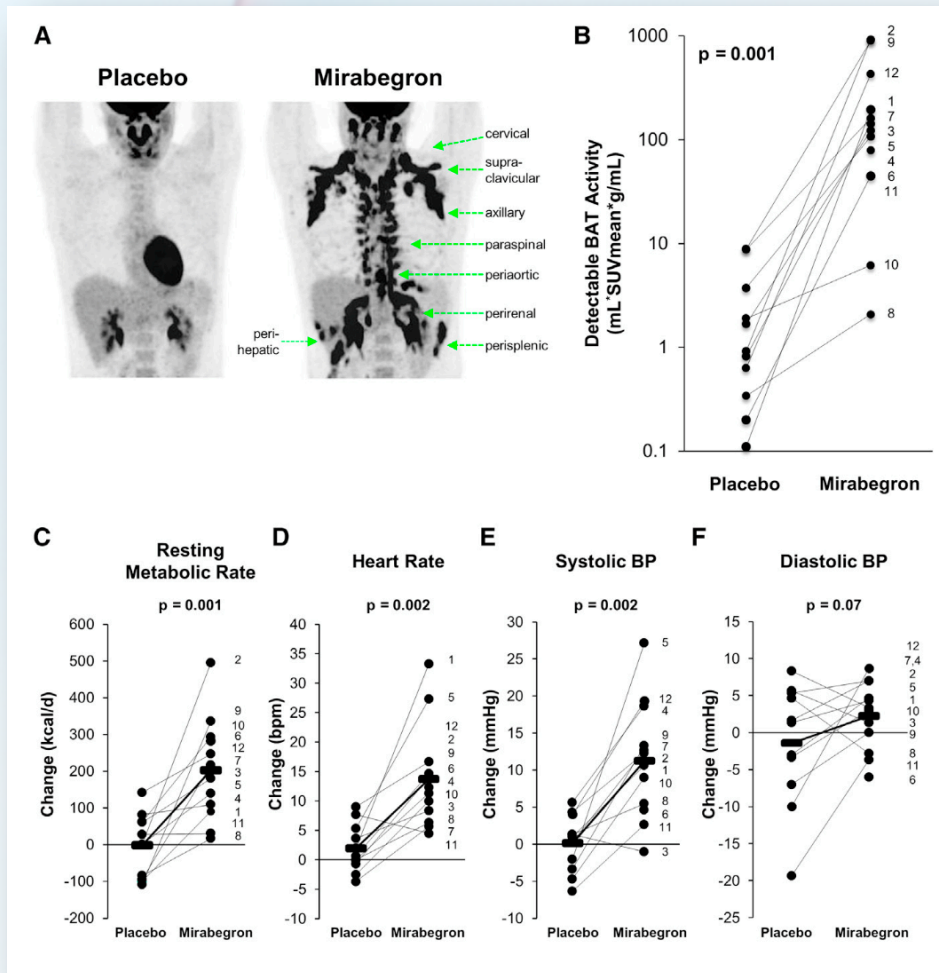
Aaron M. Cypess,^{1,*} Lauren S. Weiner,¹ Carla Roberts-Toler,¹ Elisa Franquet Elía,² Skyler H. Kessler,¹ Peter A. Kahn,³ Jeffrey English,² Kelly Chatman,⁴ Sunia A. Trauger,⁴ Alessandro Doria,⁵ and Gerald M. Kolodny²

¹Section of Integrative Physiology and Metabolism, Research Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

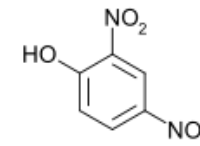




- Le mirabegron, le premier agoniste β_3 -adrénergique approuvé pour usage clinique (vessie hyperactive, en 2012), augmente le métabolisme de base des graisses brunes.
- Potentiel dans le traitement de l'obésité ?
- Malheureusement, l'agoniste β_3 augmente aussi le rythme cardiaque et la pression artérielle.



- Dans les années 30s : le dinitrophénol est populaire pour la perte de poids



- Augmente dramatiquement la consommation d'énergie
- Mode d'action (inconnu à l'époque): découplage de la phosphorylation oxydative à la membrane mitochondriale
- Effets secondaires: hyperthermie, tachycardie, hypertension, décès
- Usages aujourd'hui : pesticides, explosifs



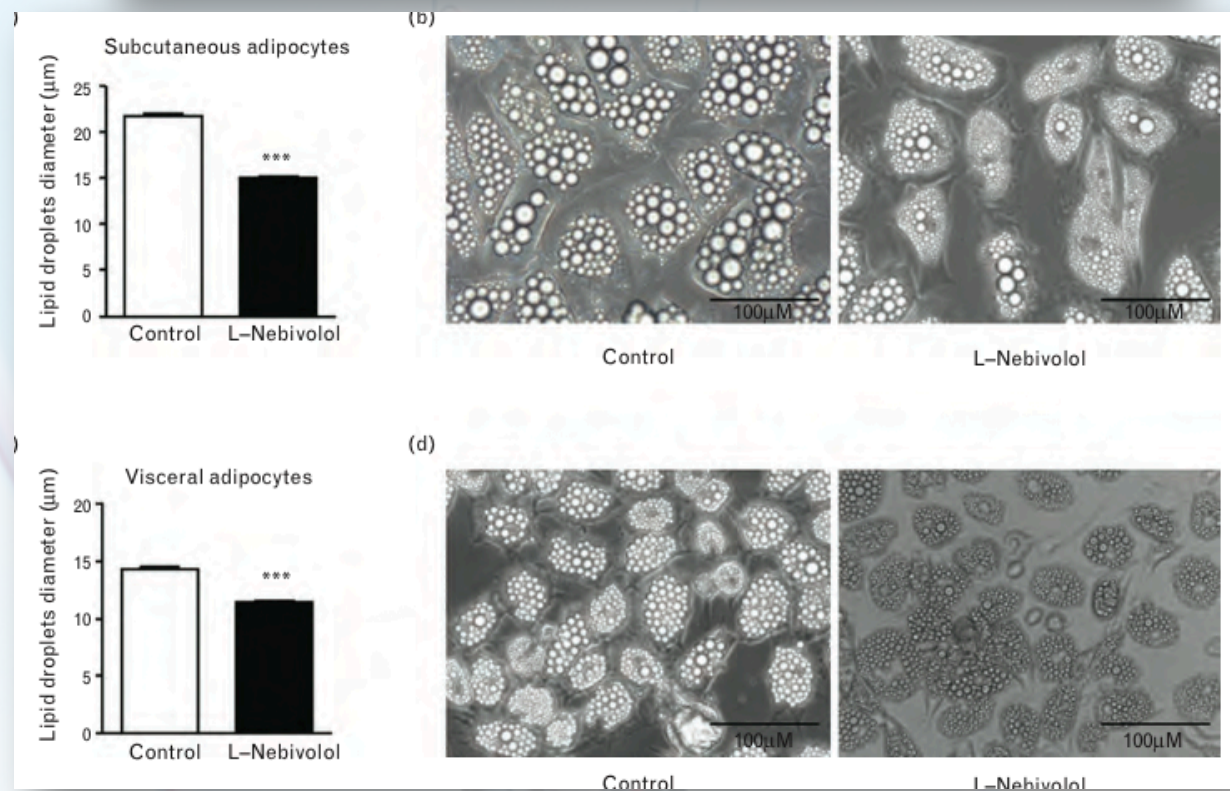
- Il existe déjà des bloqueurs β_1 utilisés en hypertension et qui ont une activité agoniste β_3 (explique l'absence d'effet métabolique néfaste avec ce BB?).

Original Article

J Hypertens 32:389–396; 2014

Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes

Marica Bordicchia^a, Antonella Pocognoli^a, Marco D'Anzeo^a, Walter Siquini^b, Daniele Minardi^c, Giovanni Muzzonigro^c, Paolo Dessi-Fulgheri^a, and Riccardo Sarzani^a





Denis deBlois

IMPACT

Stimulation du récepteur β_3 adrénergique:
à intégrer dans la gestion thérapeutique du syndrome métabolique ?



Pierre Moreau

Faculté de pharmacie, Koweit University

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Reduction of Advanced-Glycation End Products Levels and Inhibition of RAGE Signaling Decreases Rat Vascular Calcification Induced by Diabetes

Mathieu R. Brodeur¹, Céline Bouvet¹, Sonia Bouchard, Simon Moreau, Jeanne Leblond, Denis deBlois, Pierre Moreau*

Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

January 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e85922

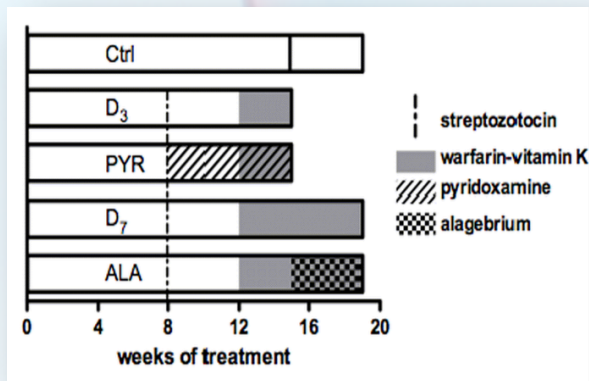
- Voici mon coup de cœur et je suis chauvin cette année.
- Une étude qui montre l'importance des modifications biochimiques de la matrice vasculaire induites par le diabète sur l'induction de la rigidité artérielle (calcification).
- **Hypothèse:** la réduction des AGEs vasculaires dans l'artère diabétique réduira la calcification vasculaire



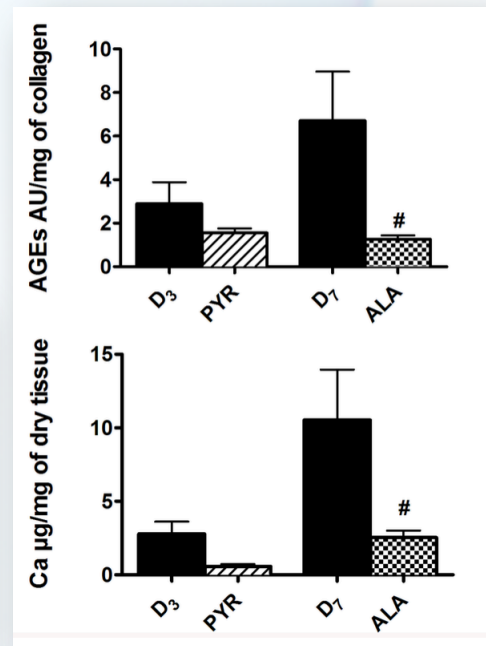
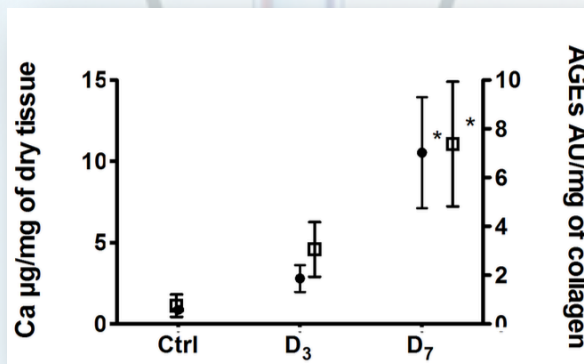
Pierre Moreau

Faculté de pharmacie, Koweit University

- Chez le rat :
 - Diète riche en gras x 2 mois
 - Streptozotocin (faible dose) pour mimer un diabète type I
 - Warfarin + vitamine K pour induire la calcification x 3 ou 7 semaines (D₃ ou D₇)
 - Modèle associé à la formation de **Advanced-Glycation End products (AGEs)** vasculaires
 - Traitement préventif avec **pyridoxamine** : prévention des AGEs
 - Traitement curatif avec **alagebrium** : élimination des AGEs



Prévention / régression des AGEs =
prévention / régression de la calcification
(artères fémorales)





Pierre Moreau

Faculté de pharmacie, Koweit University

IMPACT

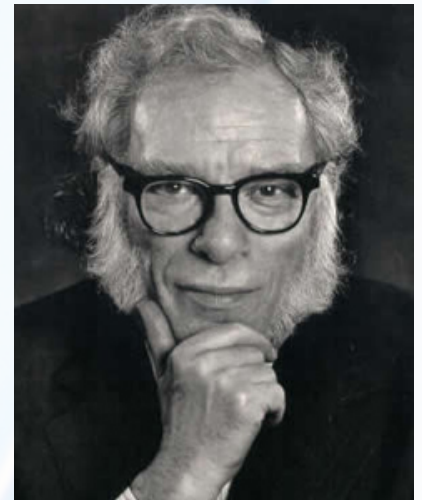
- Mécanisme potentiel pour des traitements novateurs visant à prévenir les complications macrovasculaires du diabète et l'hypertension systolique isolée.



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 2015

Du succès dans vos études!