

Coups de cœur 2013



Ce qui influence la recherche en
hypertension au Québec



Le Mandat

- Donner un aperçu de la recherche fondamentale récente susceptible d'avoir un impact dans le domaine de l'hypertension et ses maladies associées
- Méthodologie
 - Appel aux récipiendaires du Prix Nouveau chercheur de la SQHA
 - Quelle est l'étude qui vous a le plus impressionné en 2013 et pourquoi?



Anne-Monique Nuyt

Découverte d'un nouveau bras du système rénine-angiotensine-aldostérone, incluant un nouveau médiateur et nouveau récepteur.

Circulation Research

Circulation Research *Circ Res.* 2013;112:1104-1111



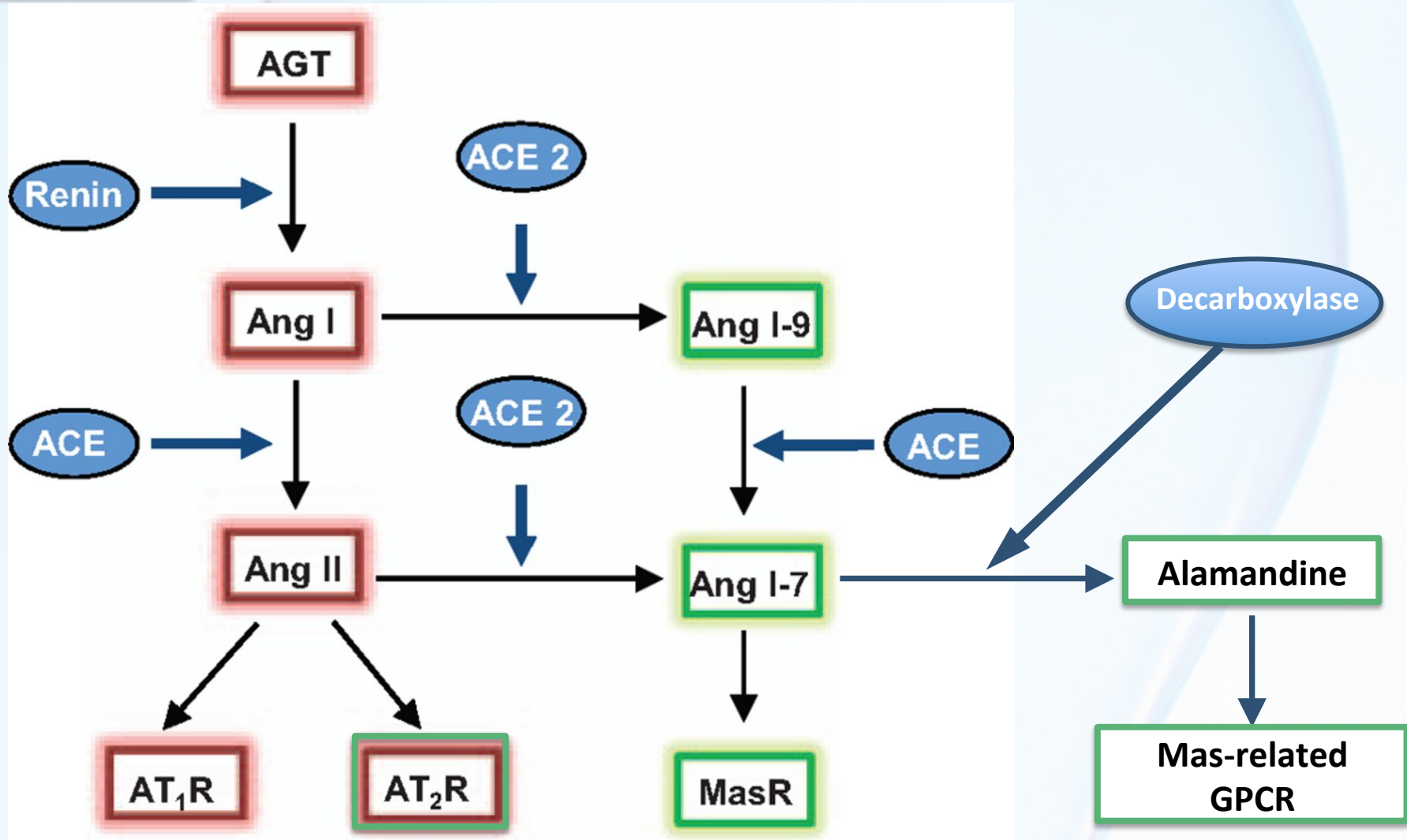
Brief UltraRapid Communication

Discovery and Characterization of Alamandine A Novel Component of the Renin–Angiotensin System

Roberto Queiroga Lautner,* Daniel C. Villela,* Rodrigo A. Fraga-Silva,* Neiva Silva, Thiago Verano-Braga, Fabiana Costa-Fraga, Joachim Jankowski, Vera Jankowski, Frederico Sousa, Andreia Alzamora, Everton Soares, Claudiane Barbosa, Frank Kjeldsen, Aline Oliveira, Janaina Braga, Silvia Savergnini, Gisele Maia, Antonio Bastos Peluso, Danielle Passos-Silva, Anderson Ferreira, Fabiana Alves, Almir Martins, Mohan Raizada, Renata Paula, Daisy Motta-Santos, Friederike Kemplin, Adriano Pimenta, Natalia Alenina, Ruben Sinisterra, Michael Bader, Maria Jose Campagnole-Santos, Robson A.S. Santos



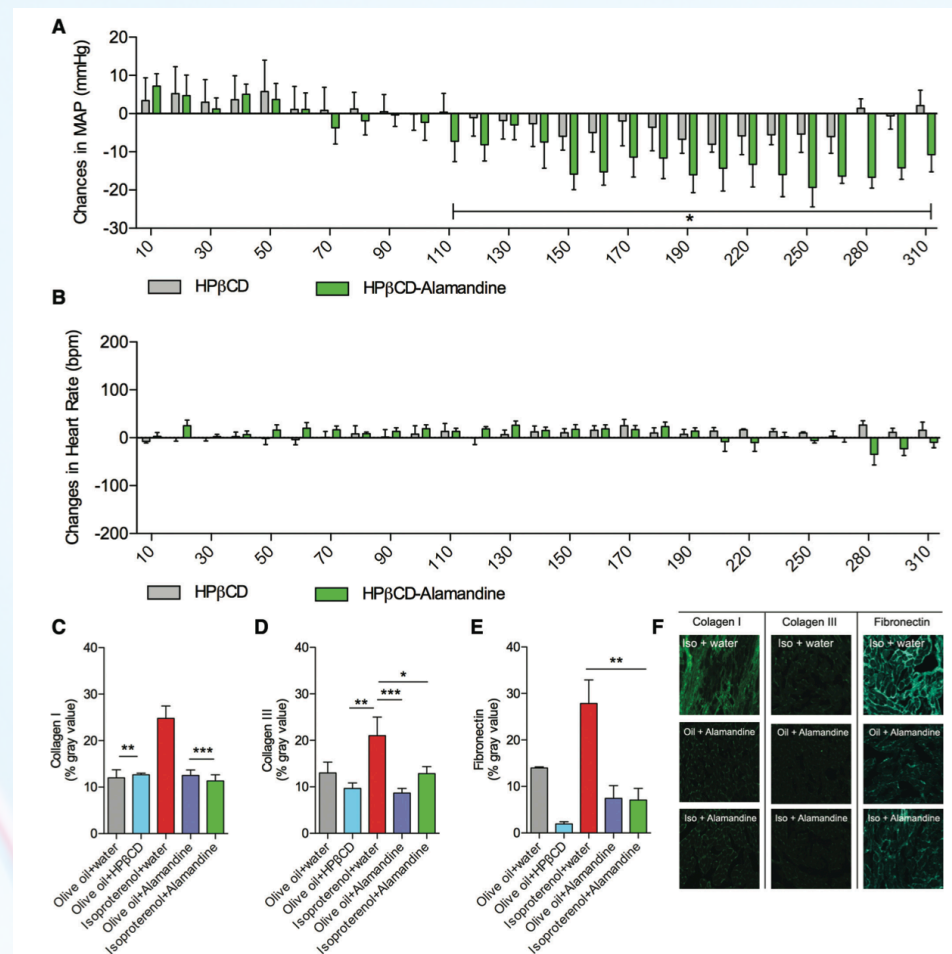
Anne-Monique Nuyt





Anne-Monique Nuyt

- Alamandine:
 - Effets anti-hypertenseurs et anti-fibrotiques
 - Formulation pour administration orale démontrée efficace chez l'animal





Anne-Monique Nuyt

IMPACT

- Le système rénin-angiotensine-aldostérone (SRAA) est visé par plus de 4 classes de médicaments qui ont un impact clinique majeur en réduisant la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.
- L'effet de ces classes est souvent complémentaire et non redondant.
- Cette étude ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques dérivées du SRAA.

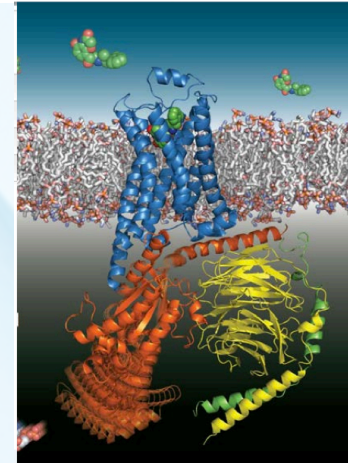


Michel Bouvier

nature International weekly journal of science



The Nobel Prize in Chemistry 2012
Robert J. Lefkowitz, Brian K. Kobilka

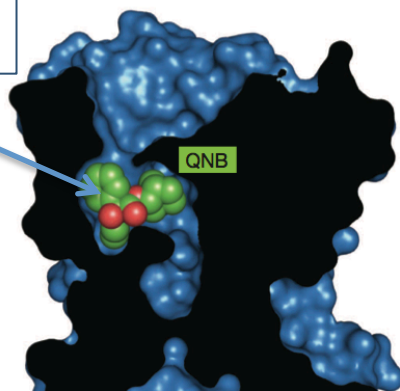


Activation and allosteric modulation of a muscarinic acetylcholine receptor

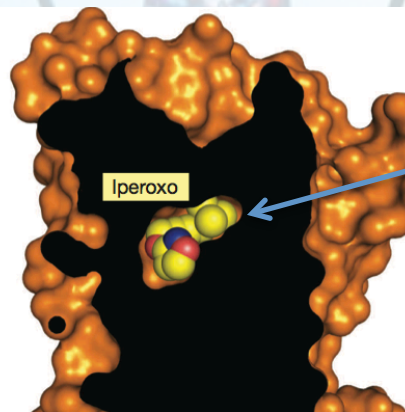
Andrew C. Kruse^{1*}, Aaron M. Ring^{1,2*}, Aashish Manglik¹, Jianxin Hu³, Kelly Hu³, Katrin Eitel⁴, Harald Hübner⁴, Els Pardon^{5,6}, Celine Valant⁷, Patrick M. Sexton⁷, Arthur Christopoulos⁷, Christian C. Felder⁸, Peter Gmeiner⁴, Jan Steyaert^{5,6}, William I. Weiss^{1,2}, K. Christopher Garcia^{1,2}, Jürgen Wess³ & Brian K. Kobilka¹

- La conformation et l'état d'activation des récepteurs membranaires sont influencés à la fois par les ligands extracellulaires et intracellulaires (protéines G) (Prix Nobel 2012).
- Ce nouveau papier de Kobilka permet pour la première fois de visualiser le phénomène de modulation allostérique d'un récepteur.

Site orthostérique
avec antagoniste

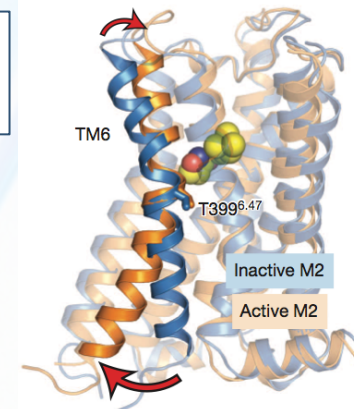


Inactive M2 receptor



Active M2 receptor

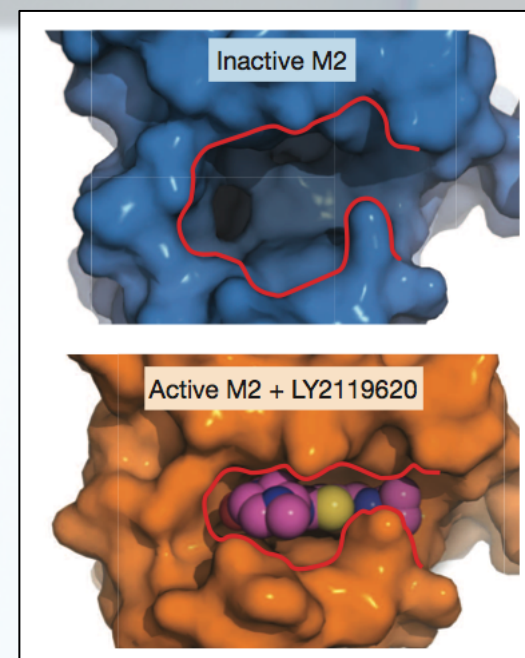
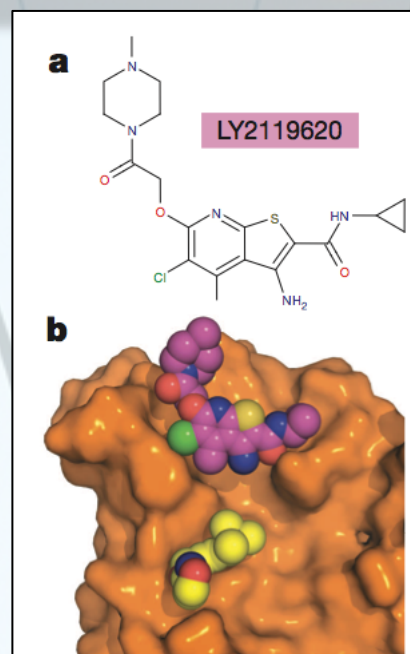
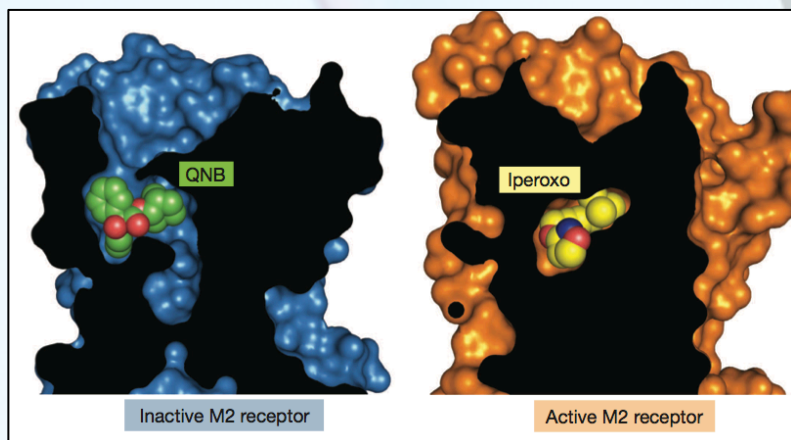
Site orthostérique
avec agoniste





Michel Bouvier

- Allostérisme: la liaison d'un ligand A modifie l'activité d'un ligand B sur un autre site du même récepteur.
- Plusieurs sous-types de récepteurs (ex.: récepteurs muscariniques 1 à 5) partagent le même ligand naturel (acétylcholine) et il est difficile de développer des médicaments hautement sélectifs.
- Les autres sites de liaison (allostériques) sont typiquement moins bien conservés au cours de l'évolution: uniques à chaque sous-type de récepteur.





Michel Bouvier

IMPACT

- En illustrant l'interaction entre de multiples ligands sur un même récepteur, ce papier ouvre la voie au développement systématique de médicaments allostériques plus sélectifs.



Shao-Ling Zhang

Organ Printing

http://www.ted.com/talks/anthony_atala_printing_a_human_kidney.html

- Integrating biology and 3-D printing technology
- A process where an artificial organ can be created using a 3-D printer/bioprinter
- Currently NO real organ has been successful created, but scientists are currently working on this idea and are making progress



- First commercial bioprinter company is Organovo
- Printed blood vessels and cardiac tissue from chicken cells in 2008



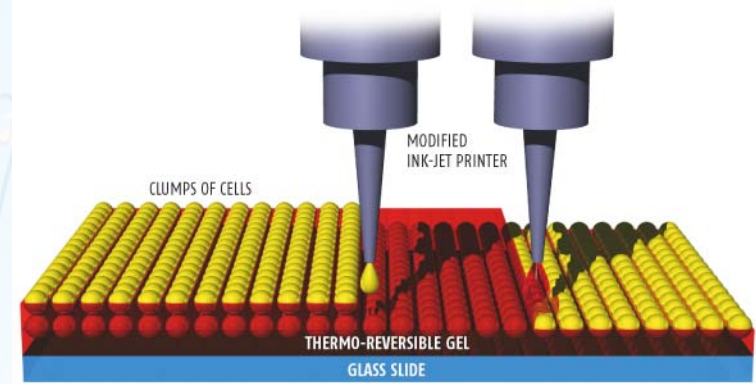
How Does It Work?

- Uses bioink, mixture of stem cells
- Printer moves back and forth dropping out one bioink particle at a time to form one layer

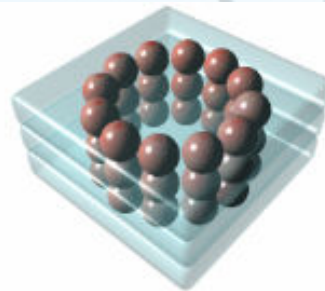
- Printer prints out one layer of cells at a time on biopaper, which is made up of collagen, water, and hydrogels
- Layers are printed one top of each other
- After cells fuse, biopaper is removed

PRINTING ORGANS

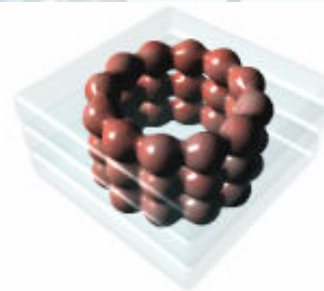
Organs could be built up layer by layer by printing clumps of cells onto a gel that turns solid when warmed. Once the cells have fused the gel can be removed simply by cooling it



[A]
Bioink spheroids
printed into layer
of biopaper gel



[B]
Additional layers
printed to build
object



[C]
Bioink spheroids
fuse together and
biopaper dissolves

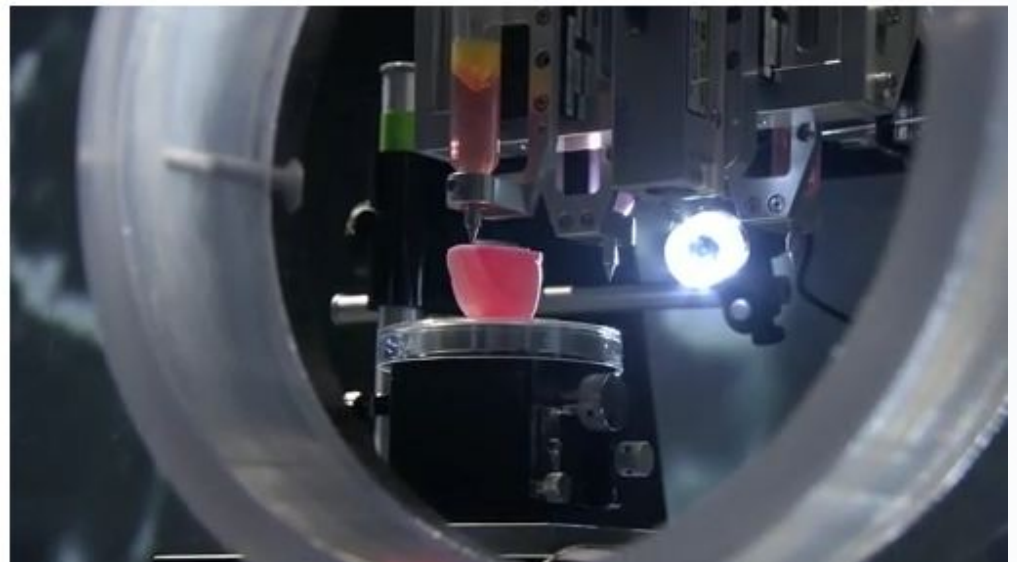


[D]
Final living
tissue



Current Developments: Doctor Anthony Atala

- Director at Wake Forest Institute of Regenerative Medicine and a surgeon
- Part of the team that created first functional artificial bladder to be implanted in a human
- Not functional in humans yet but his research is still in progress





Benefits and Challenges

- Artificial organ personalized using patients own cells
- No DNA rejection
- Eliminate need for immunosuppressant drugs needed after a regular organ transplant
- Eliminate organ donation
- No waiting period
- Printers cost hundreds of thousands of dollars
- Possibly more expensive than regular organ transplant
- Use of stem cells is still controversial
- Cost of using stem cells
- Not successfully created yet



Guy Rousseau

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 25, 2013

VOL. 368 NO. 17

Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk

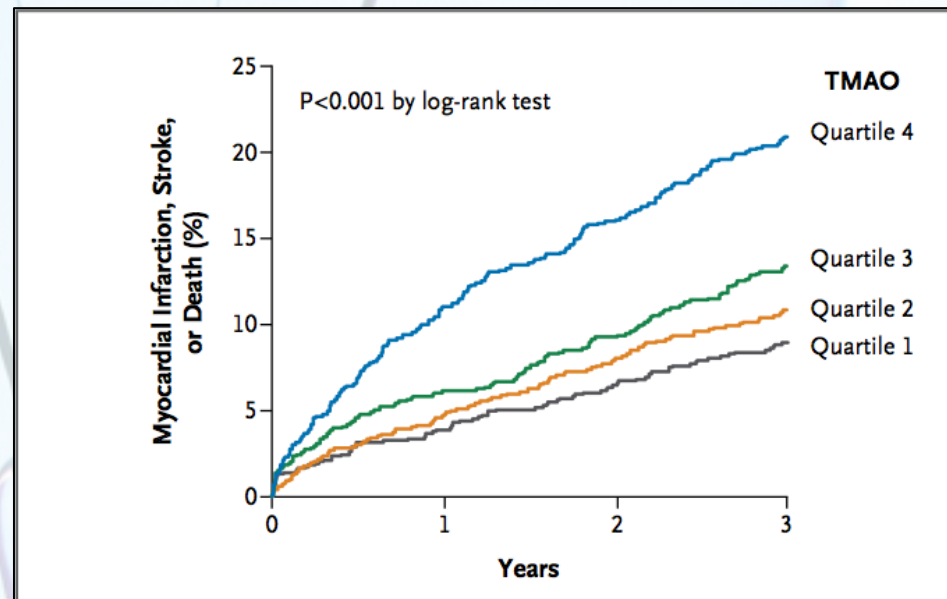
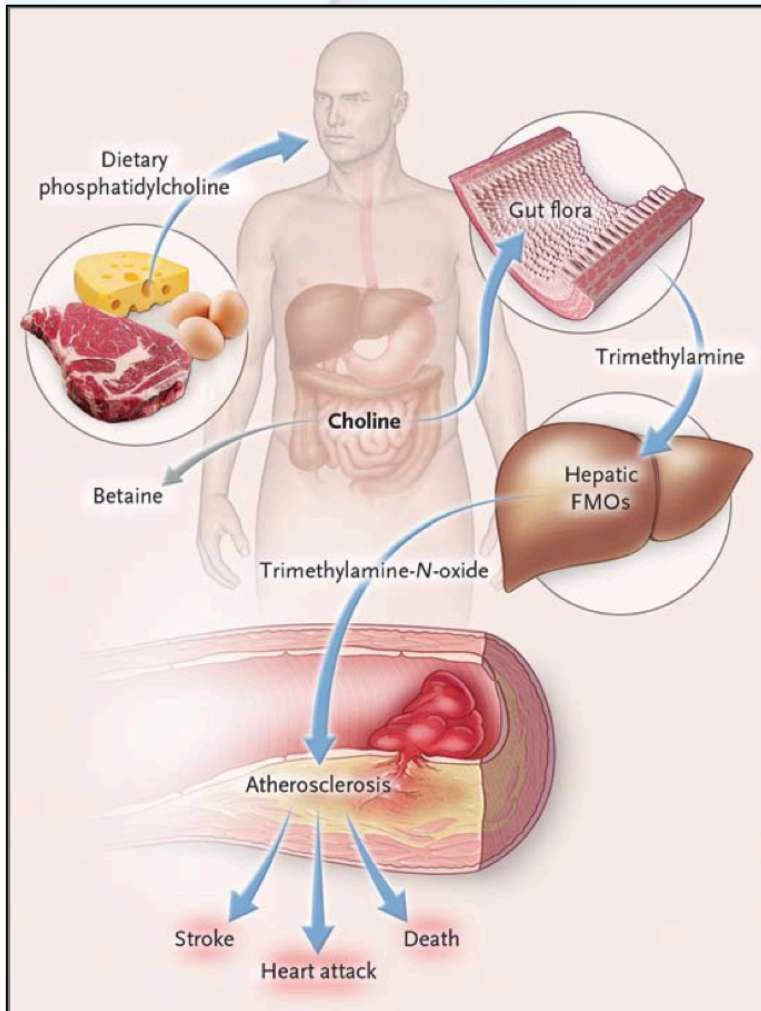
W.H. Wilson Tang, M.D., Zeneng Wang, Ph.D., Bruce S. Levison, Ph.D., Robert A. Koeth, B.S., Earl B. Britt, M.D.,
Xiaoming Fu, M.S., Yuping Wu, Ph.D., and Stanley L. Hazen, M.D., Ph.D.

- On cible de plus en plus le microbiote comme étant une partie active dans le développement de pathologies.



Guy Rousseau

- L'ingestion de phosphatidylcholine joue un rôle dans la production de triméthylamine par les bactéries qui résulte finalement en une augmentation du métabolite triméthylamine-*N*-oxide (TMAO)
- Le TMAO augmente l'accumulation de cholestérol et le risque cardiovasculaire.
- C'est l'une des nombreuses études publiées récemment qui suggèrent un rôle actif du microbiote dans les maladies





Julie Lavoie

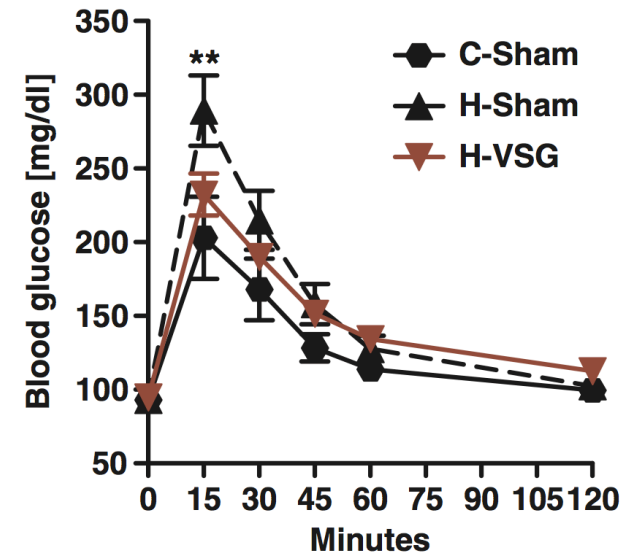
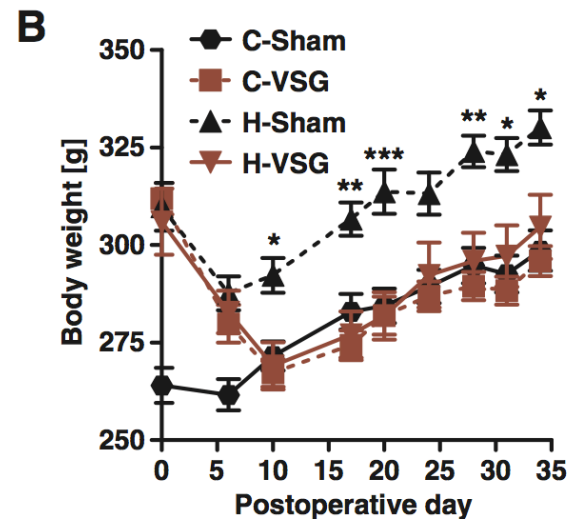
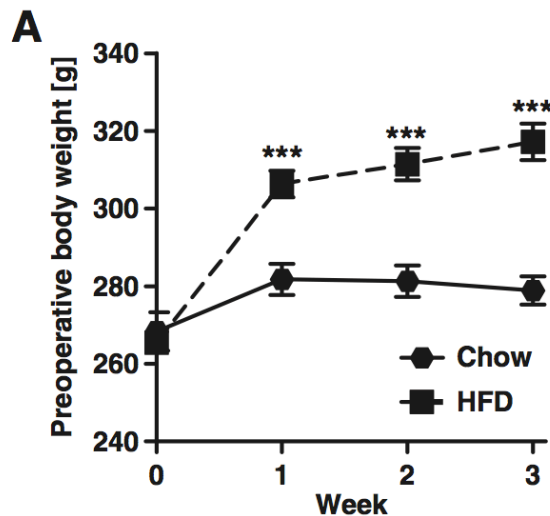


OBESITY

Improved Rodent Maternal Metabolism But Reduced Intrauterine Growth After Vertical Sleeve Gastrectomy

Bernadette E. Grayson, Katarina M. Schneider, Stephen C. Woods, Randy J. Seeley*

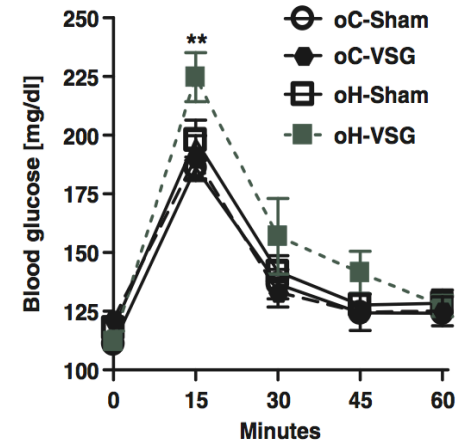
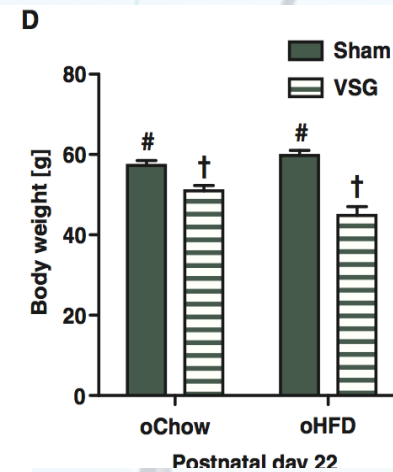
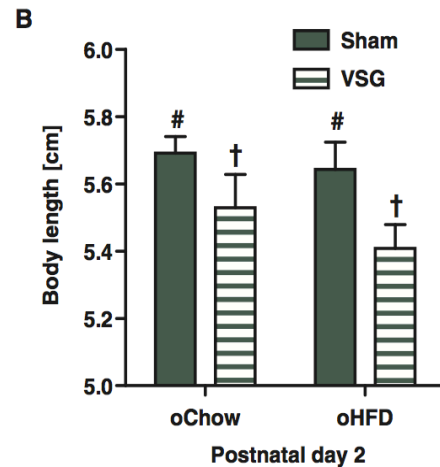
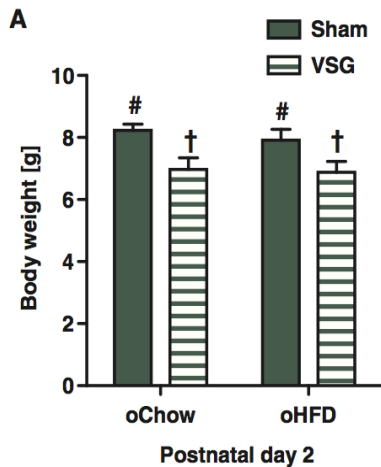
- Il y a de plus en plus de femmes obèses en âge de se reproduire qui ont des chirurgies bariatriques pour contrôler leur poids, il est important de déterminer l'impact de ces chirurgies sur la grossesse et le fœtus.





Julie Lavoie

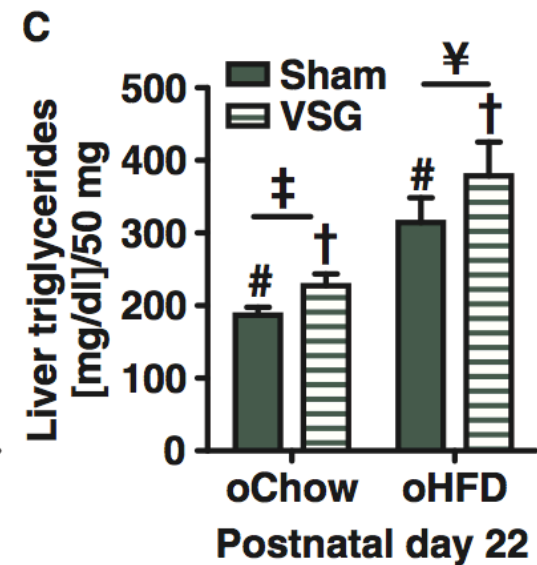
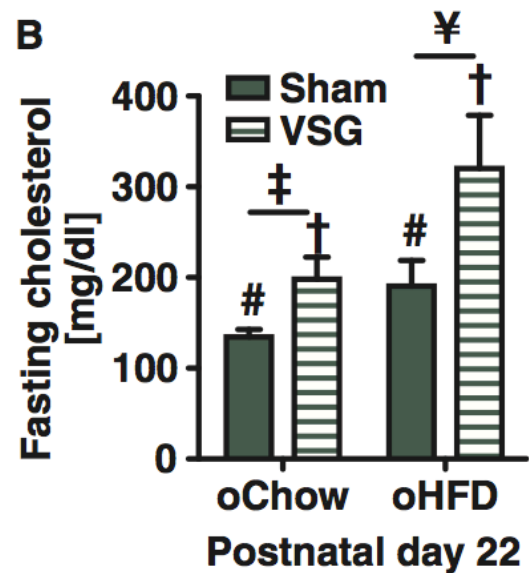
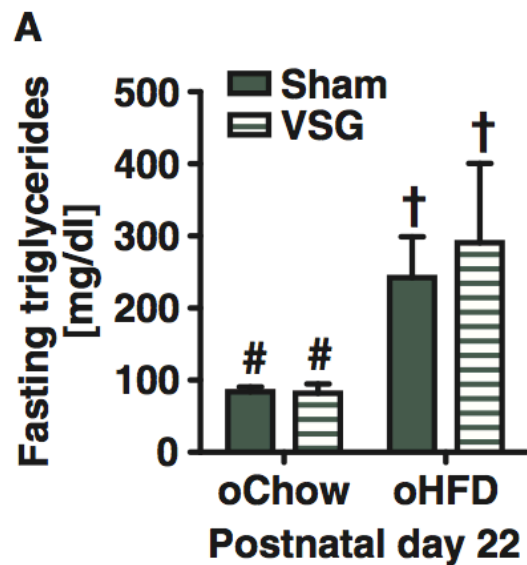
- Malgré que la mère ait son poids réduit et un meilleur profil métabolique, les bébés sont affectés négativement par la chirurgie bariatrique chez la mère avant la grossesse:
 - **petits (poids et longueur) pour leur âge gestationnel et masse maigre plus faible**





Julie Lavoie

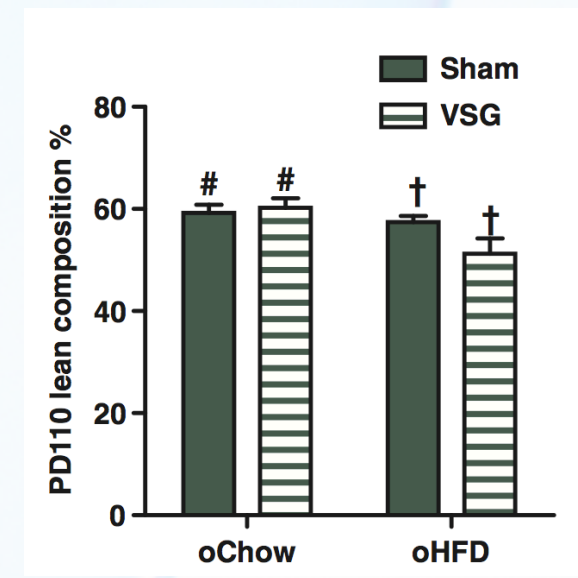
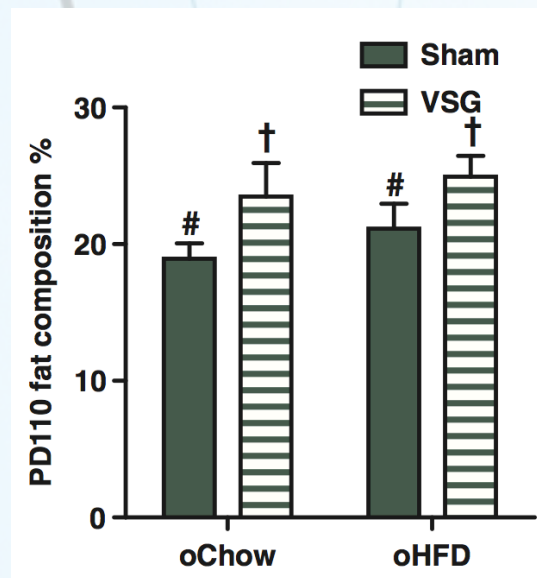
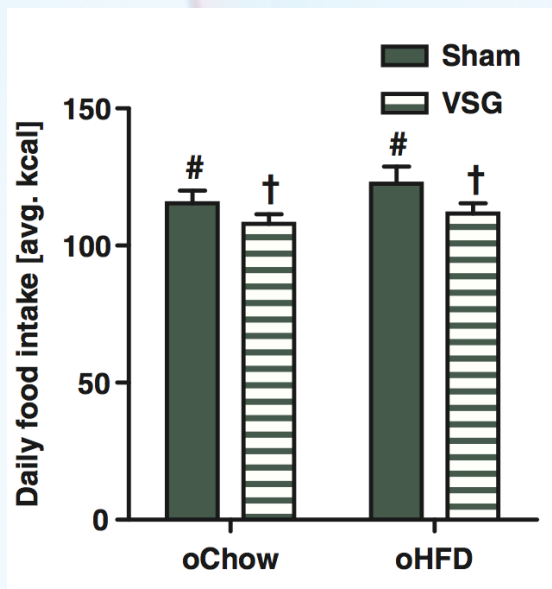
- Malgré que la mère ait son poids réduit et un meilleur profil métabolique, les bébés sont affectés négativement par la chirurgie bariatrique chez la mère avant la grossesse:
 - **augmentation du cholestérol circulant et triglycérides hépatiques (que la diète maternelle soit normale ou riche en lipides)**





Julie Lavoie

- Si on les « challenge » en leur donnant de la diète riche en lipides, la progéniture des mères avec chirurgie bariatrique mange moins mais gagne autant de masse corporelle avec une plus grande accumulation de tissu adipeux.





Julie Lavoie

IMPACT

- Malgré le fait que les mères aient perdu du poids et aient un profil métabolique amélioré avant la grossesse, il y aurait des impacts importants sur le fœtus à considérer.

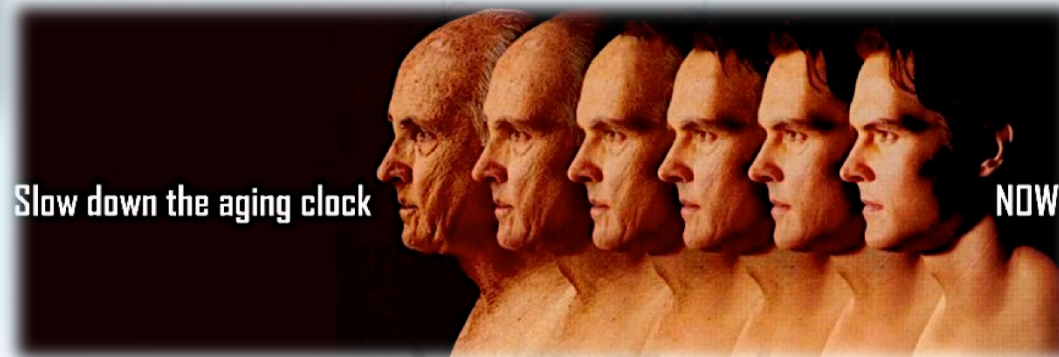


Yan Burrelle

Declining NAD^+ Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging

Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J. Y., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., Rajman, L., et al. (2013). *Cell*, 155(7), 1624–1638.

Cell

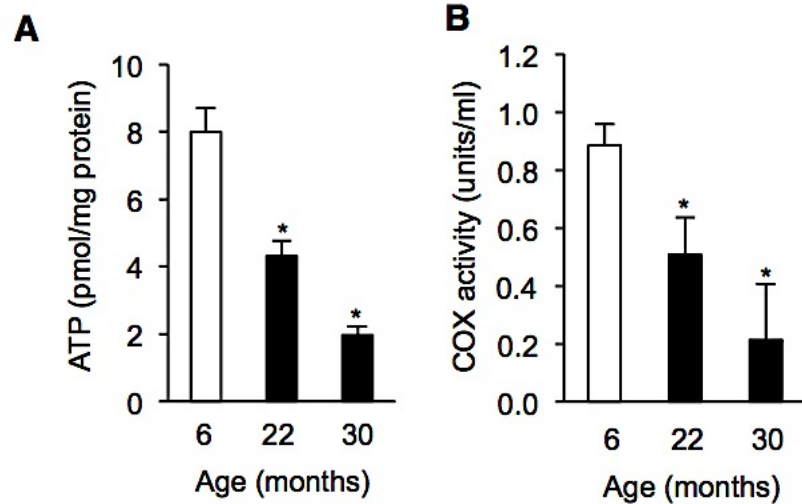


fonctions

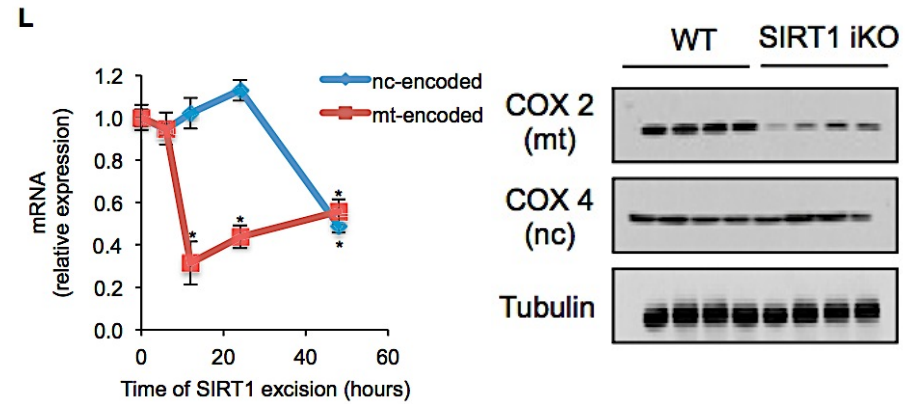


- Hypothèse très connue mais très controversée
- Mécanismes complexes, mal compris

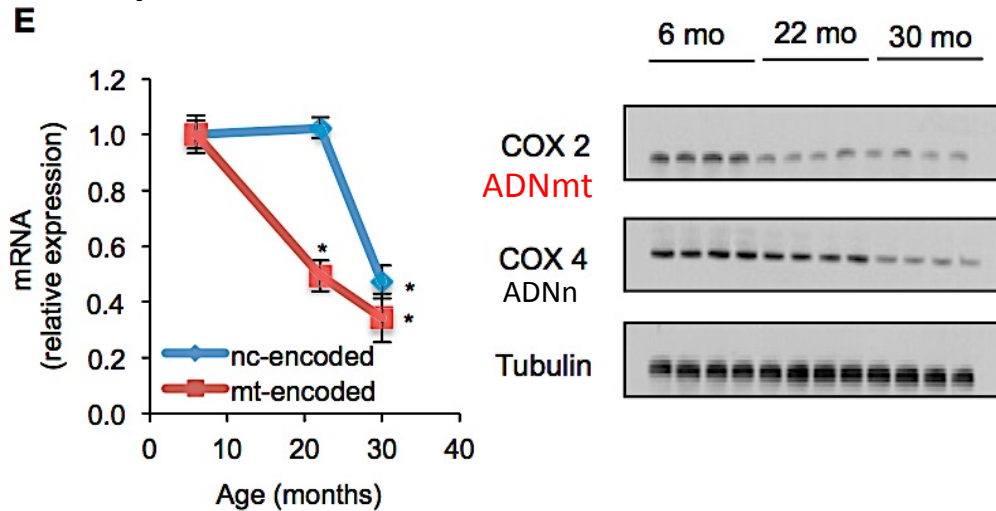
Le vieillissement mène à une perte progressive de fonction mitochondriale



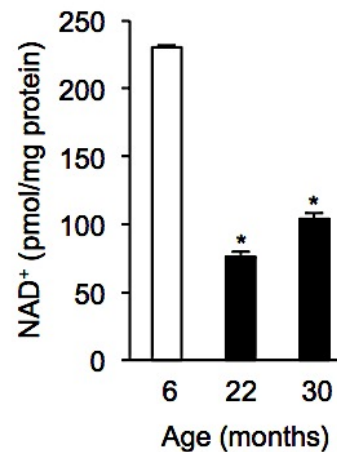
Cette perte précoce est reproduite par l'ablation de la déacétylase NAD⁺-dépendante SIRT1



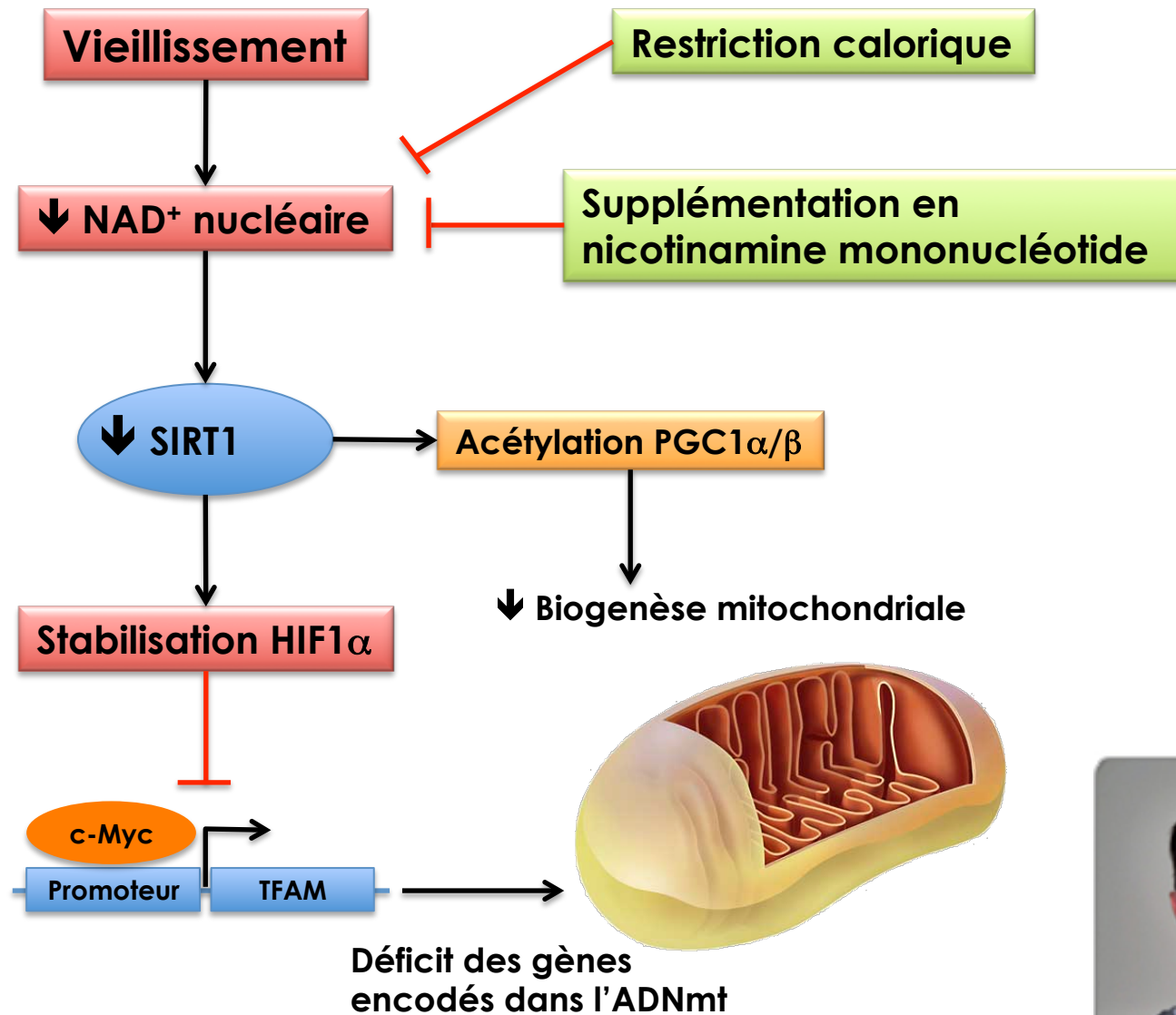
Ceci est initié par une perte précoce de contrôle sur l'expression des composants de la chaîne respiratoire encodés dans l'ADN mitochondrial



Ceci s'explique parce que le vieillissement mène à une perte du contenu nucléaire en NAD⁺ et une inactivation de SIRT1



Avec une panoplie d'expériences élégantes les auteurs démontrent le rôle central de HIF1 α dans les déficits mitochondriaux précoces et proposent un modèle intégratif expliquant le déclin mitochondrial avec l'âge.



Des mitochondries en pleine action





Denis deBlois

Cell

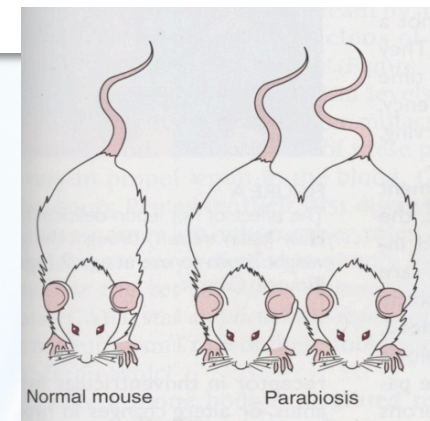
Cell 153, 828–839, 2013



Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy

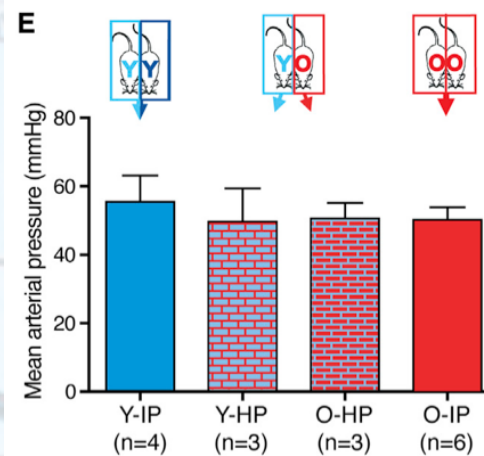
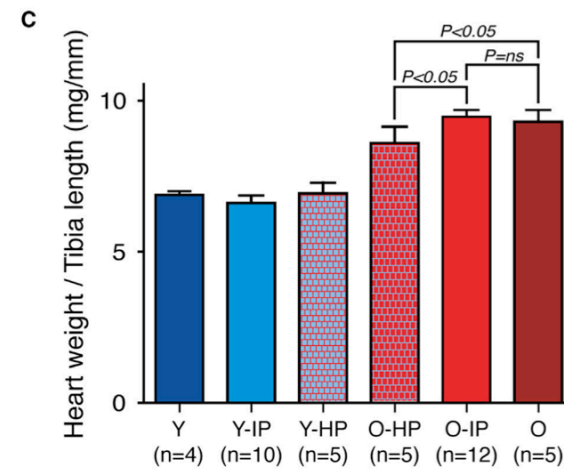
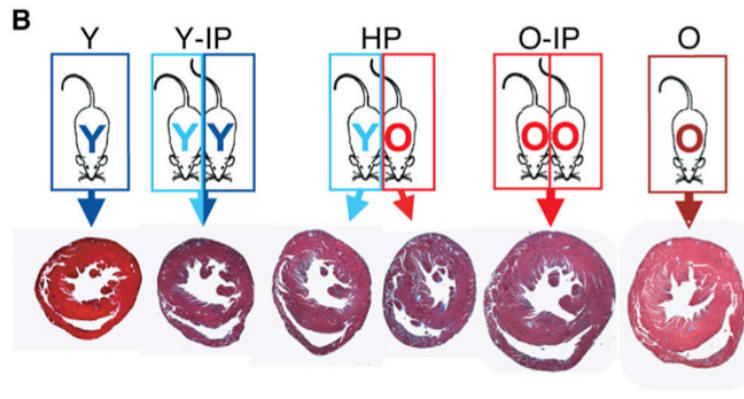
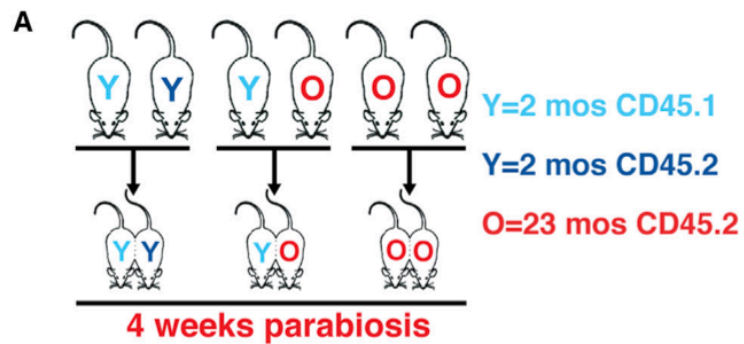
Francesco S. Loffredo,^{1,2} Matthew L. Steinhauser,² Steven M. Jay,^{1,2} Joseph Gannon,² James R. Pancoast,² Pratyusha Yalamanchi,² Manisha Sinha,^{1,3} Claudia Dall'Osso,^{1,3} Danika Khong,^{1,3} Jennifer L. Shadrach,^{1,3} Christine M. Miller,^{1,4} Britta S. Singer,⁵ Alex Stewart,⁵ Nikolaos Psychogios,⁶ Robert E. Gerszten,⁶ Adam J. Hartigan,^{1,4} Mi-Jeong Kim,^{1,4} Thomas Serwold,^{1,4} Amy J. Wagers,^{1,3,4,7,*} and Richard T. Lee^{1,2,7,*}

- Étude du développement de l'hypertrophie cardiaque associée au vieillissement
- Approche méthodologique inusité: parabiose hétérochronique
- Chirurgie joignant la circulation sanguine de deux individus d'âge différents
- Identification de facteurs circulants



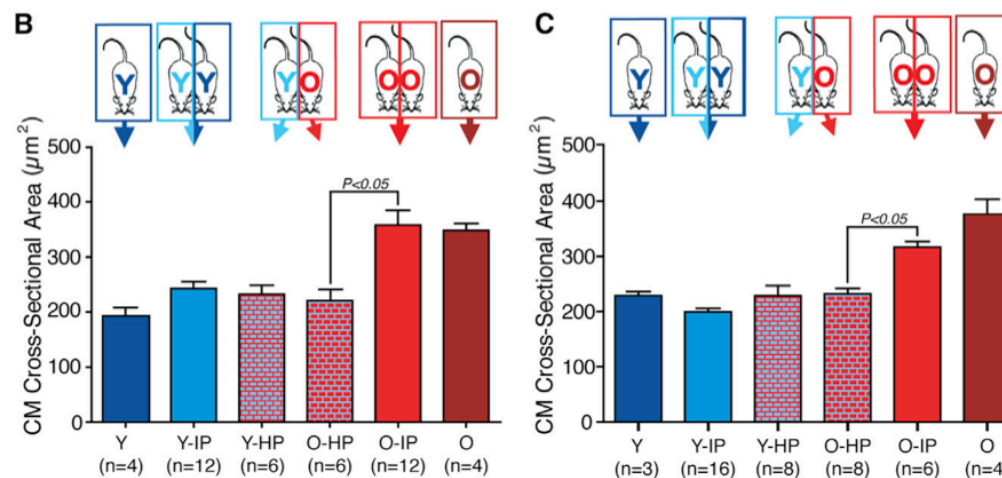
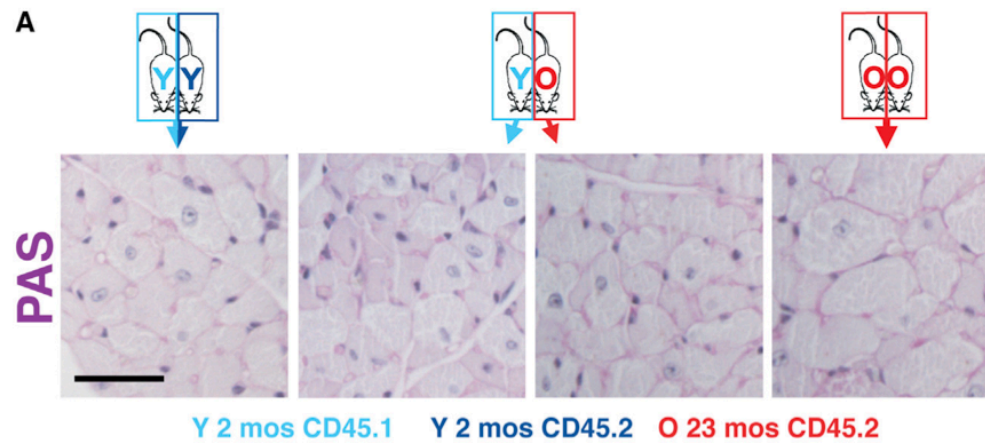


- La parabiose hétérochronique réduit le LVH associé au vieillissement sans changement de pression artérielle.



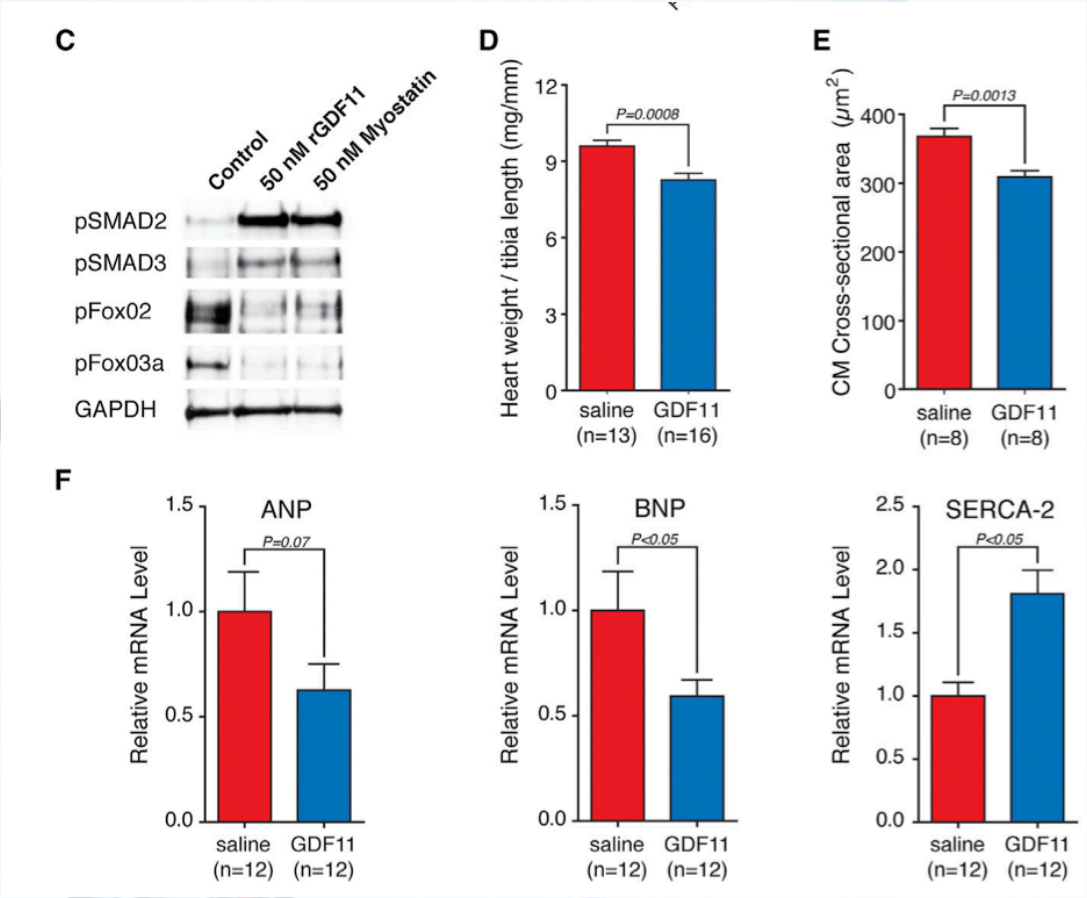
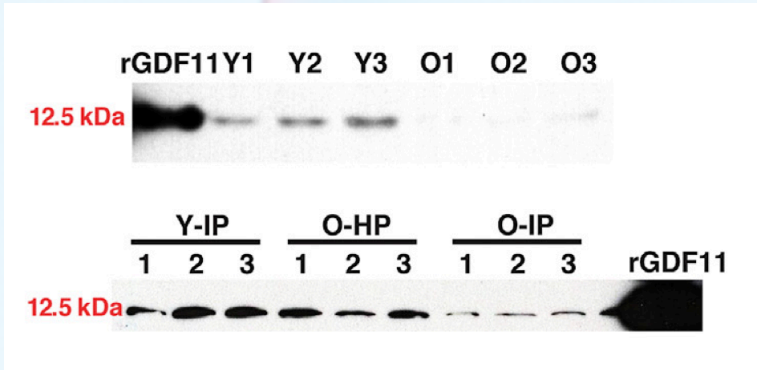


- La parabiose hétérochronique réduit l'hypertrophie des cardiomyocytes associé au vieillissement.





- Cette étude a permis d'identifier l'hormone circulante GDF11 comme le facteur responsable du renversement de l'hypertrophie cardiaque associé au vieillissement.

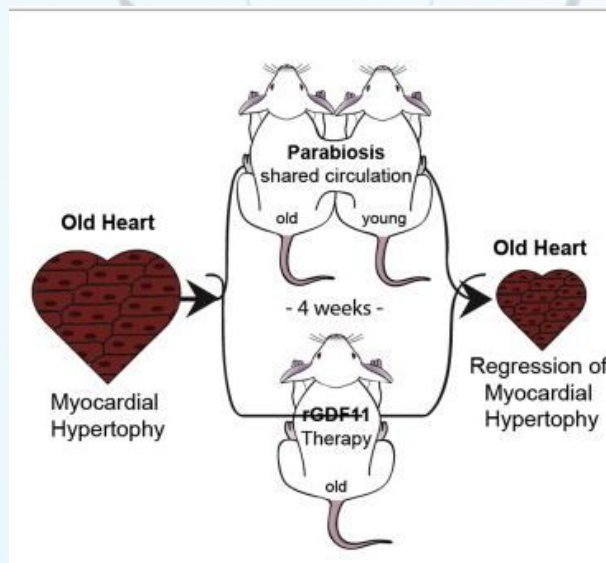




Denis deBlois

IMPACT

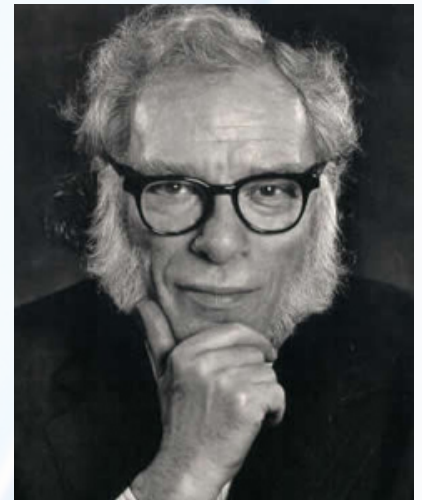
- Un pas de plus vers le traitement des ravages du temps qui passe...



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 2014

Du succès dans vos études!