

## Résumé



# Effet protecteur de l'antagonisme du récepteur des minéralocorticoïdes dans l'hypertension pulmonaire

**Ly Tu**<sup>1,2</sup>, Raphaël Thuillet<sup>1,2</sup>, Julie Perrot<sup>3</sup>, Mina Ottaviani<sup>1,2</sup>, Emy Ponsardin<sup>4</sup>, Peter Kolkhof<sup>5</sup>, Marc Humbert<sup>1,2,6</sup>, Say Viengchareun<sup>3</sup>, Marc Lombès<sup>3</sup>, and Christophe Guignabert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INSERM UMR\_S 999 « Pulmonary Hypertension: Pathophysiology and Novel Therapies », Hôpital Marie Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson, France

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>3</sup> Université Paris-Saclay, Inserm, Physiologie et Physiopathologie Endocrinienne, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>4</sup> Université Paris-Saclay, Inserm, CNRS, Ingénierie et Plateformes au Service de l'Innovation Thérapeutique, 92296, Châtenay-Malabry, France

<sup>5</sup> BAYER AG, Heart and Vascular Diseases, Therapeutic Area Cardiovascular Diseases, Research and Early Development, Pharmaceuticals, Aprather Weg 18a, 42096 Wuppertal, Germany

<sup>6</sup> Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

**E-mail :** [lytieng@gmail.com](mailto:lytieng@gmail.com)

**INTRODUCTION** - L'hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) est une maladie incurable à issue fatale, justifiant la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. Le récepteur des minéralocorticoïdes (MR), un facteur de transcription, exerce un effet direct sur les réponses prolifératives, pro-inflammatoires et de remodelage. Des données récentes de notre laboratoire révèlent que le MR est surexprimé (2 à 3 fois) dans les cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires (CML-AP) de patients HTAP

**OBJECTIFS** - L'objectif de ces travaux est de mieux comprendre l'activation inappropriée du MR dans les CML-AP et de tester l'efficacité de la finérénone, un antagoniste non-stéroïdien du MR, dans les modèles précliniques d'hypertension pulmonaire [modèles monocrotaline (MCT) et sugen+hypoxie (SuHx) chez le rat].

**RESULTATS** – Des analyses RNA-seq, menées sur des cultures primaires de CML-AP isolées à partir de patients HTAP transfectées avec un siRNA-MR ou un siRNA-contrôle (non relevant), ont révélé que le MR joue un rôle prépondérant dans la régulation du cycle cellulaire et de la prolifération des CML-AP. Ces résultats ont été confirmés par l'observation que l'inhibition de l'expression du MR par siRNA ou de son activité par la finérénone atténue fortement la prolifération de CML-AP de patients HTAP, évaluée par le suivi de l'incorporation de la bromodéoxyuridine (BrdU). De plus, nous avons démontré que les souris qui surexpriment le MR humain (*PI.hMR*) développent une hypertension pulmonaire spontanée, reflétée par une élévation de la pression systolique du ventricule droit, une hypertrophie ventriculaire droite et un remodelage des petites artères pulmonaires. En accord avec ces données, nous avons pu observer que l'administration curative de finérénone (1 mg/kg/jour par gavage) atténue l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et améliore le débit cardiaque dans deux modèles complémentaires d'hypertension pulmonaire induite par MCT et SuHx chez le rat. Enfin, nous avons également constaté que cet effet bénéfique de la finérénone était associé à une baisse de la prolifération des CML-AP et de l'infiltration pulmonaire de cellules inflammatoires.

**CONCLUSION** - L'ensemble de ces données soutient un rôle du MR dans l'accumulation de CML-AP dans les parois des artères pulmonaires dans l'HTAP humaine et expérimentale. Le ciblage pharmacologique du MR pourrait donc représenter un intérêt potentiel dans le traitement de l'HTAP en conjonction avec les traitements actuels.

**Mots-clefs :** Hypertension pulmonaire, Remodelage vasculaire pulmonaire, Cellules musculaires lisses vasculaires, Récepteur minéralocorticoïde, Aldostérone, Finérénone,