



HAL
open science

Le récepteur 5-HT_{2B}: une cible privilégiée de la sérotonine au niveau cardio-pulmonaire

Nelly Etienne, Bérénice Schaerlinger, Fabrice Jaffré, Luc Maroteaux

► To cite this version:

Nelly Etienne, Bérénice Schaerlinger, Fabrice Jaffré, Luc Maroteaux. Le récepteur 5-HT_{2B}: une cible privilégiée de la sérotonine au niveau cardio-pulmonaire. *Journal de la Société de Biologie*, 2004, 198 (1), pp.22-9. hal-01274957

HAL Id: hal-01274957

<https://hal.science/hal-01274957>

Submitted on 18 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le récepteur 5-HT_{2B}: une cible privilégiée de la sérotonine au niveau
cardio-pulmonaire

Nelly Etienne, Bérénice Schaerlinger, Fabrice Jaffré et Luc Maroteaux

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC)
CNRS, INSERM, Université L. Pasteur de Strasbourg BP 10142 - 67404
ILLKIRCH CEDEX - France.

Tel: (33) 3 88 65 33 85 - Fax: (33) 3 88 65 32 01-

E-mail# lucm@igbmc.u-strasbg.fr

The 5-HT_{2B} receptor: a main cardio-pulmonary target of serotonin

Summary

In agreement with former bibliographic data, our results indicate that serotonin a classical neurotransmitter can also regulate cell proliferation, cell movements and cell differentiation. We have recently shown that serotonin was required for embryonic heart development. Genetic ablation of the 5-HT_{2B} receptor leads to partial embryonic and postnatal lethality with abnormal heart development. Similar molecular mechanisms seem to be involved in adult cardiomyocytes since adult surviving mice display a dilated cardiomyopathy. Furthermore this receptor is involved in survival function of serotonin on cardiomyocytes.

The 5-HT_{2B} receptor is also implicated in systemic hypertension. Furthermore, mice with pharmacological or genetic ablation of 5-HT_{2B} receptor are totally resistant to hypoxia-induced pulmonary hypertension, indicating that this receptor is regulating the pathologic vascular proliferation leading to this disease. Underlying mechanisms are still to be discovered.

Résumé.

En accord avec certaines données bibliographiques anciennes, les résultats récemment acquis par notre laboratoire indiquent qu'une petite molécule, connue pour son action dans le système nerveux, la sérotonine, peut aussi contrôler la division, les mouvements et la différenciation cellulaires. Nous avons montré que le récepteur de la sérotonine 5-HT_{2B} était impliqué dans la différenciation, la prolifération du cœur embryonnaire. L'ablation génétique de ce récepteur conduit à une létalité partielle embryonnaire et postnatale avec des malformations cardiaques. Des mécanismes similaires semblent utilisés pour la différenciation et le fonctionnement des cardiomyocytes adultes, les souris mutantes adultes présentant une cardiomyopathie dilatée. Les récepteurs 5-HT_{2B} semblent de plus impliqués dans des fonctions de survie des cardiomyocytes.

D'autres effets de l'absence de récepteur 5-HT_{2B} concernent l'implication de la sérotonine et de ces récepteurs dans les mécanismes de contractilité vasculaire systémique. Des évidences récentes montrent aussi que le récepteur 5-HT_{2B} est impliqué dans la réponse des vaisseaux pulmonaires à l'hypoxie qui est responsable de l'hypertension pulmonaire. Les mécanismes moléculaires mis en jeu restent à préciser.

Introduction

La sérotonine (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) est présente dans le système nerveux central et en périphérie. La sérotonine, synthétisée dans le tronc cérébral par les noyaux du raphé, est libérée par les neurones sérotoninergiques au niveau des fentes synaptiques et, en grande partie, recaptée par eux. Mais 90% du total de cette neurohormone est sécrétée par les cellules enterochromaffines de l'intestin et les corps neuroépithéliaux des poumons et stockée dans les plaquettes sanguines. Les plaquettes sanguines ne la synthétisent pas, mais la fixent à partir du plasma. La sérotonine plaquettaire peut être libérée dans le plasma et avoir un effet relativement localisé après libération dans certaines pathologies.

La sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques comprenant le sommeil, l'appétit, la perception sensorielle douloureuse et l'activité sexuelle. Beaucoup d'états pathologiques tels que la migraine, la dépression, et l'anxiété ont été reliés aux systèmes sérotoninergiques et des composés pharmacologiques agissant sur ces récepteurs sont utilisés pour traiter ces maladies. Les effets de la sérotonine au niveau du système nerveux central sont nombreux et complexes d'une importance considérable sur le plan pharmacologique car de nombreux médicaments agissent par son intermédiaire. La sérotonine intervient dans la régulation du

sommeil, de l'humeur (action antidépressive), de la température, de l'appétit (effet anorexigène). Une hyper stimulation pourrait favoriser l'apparition de certains symptômes de type productif et négatif des états psychotiques. Le LSD est un hallucinogène, agoniste de certains récepteurs.

Les effets cardiovasculaires de la sérotonine sont extrêmement complexes. Ils sont variables selon la dose injectée, selon les conditions expérimentales, selon les espèces et selon l'état vasculaire. La sérotonine provoque soit une vasoconstriction, en particulier des vaisseaux rénaux, soit une vasodilatation. La sérotonine contracte les veines et semble favoriser les thromboses veineuses, d'autant qu'elle a également une action pro- agrégante plaquettaire. Elle augmente la perméabilité capillaire. Sur le cœur, la sérotonine participe à la genèse de certains troubles du rythme cardiaque. Son action sur la tension artérielle est extrêmement complexe, soit une hypotension, soit une faible hypertension, soit aucune modification. La sérotonine entraîne des contractions de l'estomac, de l'intestin, de l'utérus, des bronches et des uretères. Elle joue un rôle important dans certaines maladies: 1) Les tumeurs carcinoïdes des cellules entérochromaffines du tube digestif sont métastatiques et sécrètent diverses substances, notamment une grande quantité de sérotonine. Celle-ci entraîne une diarrhée, des poussées de vasodilatation cutanée suivies d'une vasoconstriction, une

dyspnée asthmatiforme et parfois une atteinte des valvules cardiaques. Le diagnostic biologique de ces tumeurs repose sur l'augmentation de la concentration de sérotonine dans le sang et de l'excrétion de l'acide 5-hydroxy-indolacétique ou 5-HIAA dans les urines. 2) La migraine est une maladie familiale caractérisée par des accès itératifs de céphalées où les phénomènes vasomoteurs et la sérotonine jouent un rôle déterminant. Dans la première phase prodromique, il y a une vasoconstriction, et dans la deuxième phase douloureuse, une vasodilatation. Cette vasodilatation est réduite par des médicaments vasoconstricteurs. 3) La sérotonine libérée à partir des plaquettes semble aggraver l'ischémie myocardique par vasoconstriction (Villalon et al., 1997).

Indépendamment de sa présence dans l'organisme adulte, la sérotonine a en effet été détectée pendant les clivages zygotiques, la gastrulation, et la neurulation d'embryons d'oursin, de crapaud et de poulet. La présence de sérotonine tôt dans l'embryogenèse ainsi que la capacité de certains agents pharmacologiques (Lauder et al., 1981) d'interférer avec le développement embryonnaire ont suggéré que les embryons utilisent la sérotonine avant le début de la neurogénèse pour réguler la prolifération cellulaire et/ou certains mouvements morphogénétiques (Lauder, 1988). Les effecteurs de ces fonctions "prénerveuses" de la sérotonine restent inconnus (Lauder, 1993).

La sérotonine interagit avec des récepteurs couplés à des protéines G pour effectuer la plupart de ses actions biologiques, incluant divers types de récepteurs sérotoninergiques, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇. Les récepteurs 5-HT₃ forment un récepteur canal, perméable aux cations (Hoyer et al., 2002). La variété de récepteurs de la sérotonine et l'absence d'agents pharmacologiques spécifiques de chacun des sous-types ont compliqué les tentatives d'identifier les récepteurs spécifiquement impliqués dans les fonctions de la sérotonine. Une alternative à ces approches de pharmacologie classique est l'utilisation de souris génétiquement modifiée, portant une mutation nulle dans chacun des gènes codant pour ces récepteurs. La mutagenèse ciblée de différents récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, ou 5-HT_{2C}) par recombinaison homologue a exclusivement provoqué des anomalies de comportement chez les animaux mutés sans déficits morphologiques majeurs apparents. La création de souris mutantes pour le récepteur 5-HT_{2B} (KO) a permis de mettre en évidence le rôle de ce récepteur dans le développement embryonnaire et chez la souris adulte que la pharmacologie classique n'avait pas identifiée.

Rôle embryonnaire du récepteur 5-HT_{2B}

Le récepteur 5-HT_{2B}, initialement classifié comme récepteur atypique, avait été décrit dès 1957 par Vane comme le récepteur

hautement sensible à la sérotonine présent sur les muscles lisses longitudinaux du fondus d'estomac de rat. Après clonage et séquençage dans notre laboratoire, ce récepteur, voisin des récepteurs de la famille 5-HT₂, fut appelé 5-HT_{2B}. Les sites majeurs d'expression périphérique de ce récepteur chez l'adulte sont le système cardiovasculaire, pulmonaire et gastro-intestinal y compris les muscles lisses de l'estomac, de l'intestin, et des poumons, l'endothélium vasculaire et le myocarde, alors qu'au niveau du système nerveux central, le récepteur 5-HT_{2B} bien que d'expression discrète, a été identifié dans de nombreuses structures chez l'homme (Choi et al., 1994; Schmuck et al., 1994; Bonhaus et al., 1995), la souris (Loric et al., 1992; Choi et al., 1996) et le rat (Foguet et al., 1992; Kursar et al., 1992; Baxter et al., 1995; Ullmer et al., 1995).

La famille des récepteurs 5-HT₂ stimule comme voie de second messenger principal la phospholipase C par l'intermédiaire de la sous-unité alpha des protéines G de type Gq-G11 conduisant à la production d'inositolphosphate, IP₃ et à la stimulation de protéine kinase C. Le récepteur 5-HT_{2B} a aussi la capacité de stimuler la phospholipase A₂ (Tournois et al., 1998) et les nitrique oxyde (NO) synthases (Manivet et al., 2000). La stimulation du récepteur 5-HT_{2B} par des agonistes conduit de plus à une augmentation de l'activité mitogène par activation rapide du produit du proto-oncogène p21^{ras} (Launay et al., 1996) et des p42^{mapk}/p44^{mapk} (ERK₂/ERK₁) kinases activées par les mitogènes. Ces

phénomènes sont sous dépendance de la stimulation de l'activité tyrosine kinase du proto-oncogène p60^{src} et de la transactivation du récepteur au PDGF (Nebigil et al., 2000b) (Figure 1).

Une de nos observations originales est le fait que ce récepteur 5-HT_{2B} est exprimé tôt au cours du développement embryonnaire avec un pic en fin de gastrulation à 8 jours chez la souris (Choi et al., 1997). Dans des expériences de culture d'embryons de souris, des antagonistes non sélectifs mais de haute affinité pour le récepteur 5-HT_{2B} comme la ritansérine, provoquent des déficits morphologique de la région céphalique, cardiaque et du tube neural (Choi et al., 1997), incluant des défauts prolifératifs et de l'apoptose. Les fonctions embryonnaires de ce récepteur ont été confirmées par la création de souris mutées pour le récepteur 5-HT_{2B} après inactivation génique par recombinaison homologue. Cette inactivation ciblée provoque des anomalies du développement cardiaque induisant une létalité embryonnaire. Des anomalies cardiaques sévères sont à l'origine de la létalité à dix jours d'embryogenèse (Nebigil et al., 2000a).

Rôle du récepteur 5-HT_{2B} dans le coeur à la naissance

Une deuxième période de létalité partielle périnatale a été observée chez les embryons homozygotes mutants. Toutes les souris mutantes survivant à la naissance présentent des modifications de

l'histologie cardiaque incluant une hypoplasie ventriculaire et une désorganisation des myofibrilles. De plus, des myocytes isolés de souris mutantes nouveau-nées ne répondent pas normalement à un stimulus de travail ou de stress. La réduction de taille des myocytes est accompagnée d'une réduction de leur nombre, résultat probable d'une prolifération réduite (réduction d'incorporation de BrdU observée chez les cœurs nouveau-nés) (figure 1). Enfin, les cœurs nouveau-nés présentent des défauts majeurs de cytoarchitecture: de manière remarquable, l'expression de N-Cadhérine est sévèrement réduite chez les cœurs mutants et les jonctions intercellulaires (disques intercalaires) montrent de nombreuses anomalies ultrastructurales (Nebigil et al., 2001).

Rôle du récepteur 5-HT_{2B} dans les cardiopathies adultes

Grâce à l'obtention de souris portant une mutation du récepteur 5-HT_{2B} par recombinaison homologue, nous avons observé des déficits cardio-vasculaires adultes. Chez les souris survivant à l'âge adulte, des modifications importantes du cœur avec une dilatation ventriculaire, alors que la pression artérielle, le rythme et la conduction cardiaques sont normales. Le cœur de souris mutantes montre une contractilité anormale. Ces déficits morphologiques et fonctionnels apparaissent plus importants chez les souris mutantes mâles que chez les femelles.

Les récepteurs 5-HT_{2B} semblent donc impliqués dans l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée compensée congénitale (Nebigil et al., 2001).

Les animaux qui vont atteindre l'âge adulte et présentent, à ce stade, une cardiomyopathie dilatée avec élévation massive des enzymes qui constituent d'habituels marqueurs de nécrose (troponine I et CPK-MB) mais jamais associé à des signes d'hypertrophie (Nebigil et al., 2001).

L'identification de facteurs impliqués dans la survie et la croissance des cardiomyocytes est importante dans la compréhension de la pathogenèse de l'insuffisance cardiaque. A partir de culture de cardiomyocytes de souris normales ou invalidée pour le récepteur 5-HT_{2B}, nous avons montré que la sérotonine via le récepteur 5-HT_{2B} couplé à Gq protège les cardiomyocytes d'apoptose induite par privation de sérum. La sérotonine empêche le relargage cytoplasmique de cytochrome c et l'activation de caspase par cross-talks entre la phosphatidylinositol-3 kinase/Akt et la voie des MAPKinases (ERK1/2). L'activation des MAP kinases inhibe l'expression du facteur proapoptotique Bax et celle de la phosphatidylinositol-3 kinase/Akt active NF-κB qui régule le transporteur mitochondrial de l'adénine (ANT-1). L'analyse en microscopie électronique du cœur de ces souris montre aussi des anomalies ultrastructurales avec, chez les souris mutantes, des défauts mitochondriaux (figure 2) ainsi qu'une diminution d'activité d'enzymes mitochondriaux (cytochrome oxydase

et succinate dehydrogenase) et de l'expression d'ANT-1 et Bax (Nebigil et al., 2003a).

A l'opposé des souris mutantes, des souris transgeniques surexprimant le récepteur 5-HT_{2B} spécifiquement dans les cardiomyocytes (sous dépendances du promoteur des chaînes lourdes de la myosine) présentent une hypertrophie ventriculaire due à une augmentation du nombre et de la taille des cardiomyocytes. L'analyse échocardiographique du cœur de ces souris indique la présence d'une hypertrophie de la paroi libre du ventricule gauche sans altération de la fonction cardiaque. Au niveau ultrastructural, le cœur de ces souris montre une prolifération des mitochondries (figure 2). Des études immuno-histochimiques montrent une réduction spécifique de l'expression du transporteur de l'adénine nucléotide associée à une augmentation de l'activité d'enzymes mitochondriales, succinate dehydrogenase et cytochrome C oxidase. Ces résultats montrent que la surexpression du récepteur 5-HT_{2B} dans le cœur provoque une hypertrophie ventriculaire et indiquent un rôle des mitochondries dans ce processus qui peut être contrôlé par la sérotonine (Nebigil et al., 2003b).

Une délicate balance existe entre hypertrophie, apoptose et insuffisance cardiaque. Les facteurs responsables de la transition entre une hypertrophie cardiaque compensatoire et l'insuffisance cardiaque

n'ont pas encore été élucidés. Mais, considérant que la surexpression du récepteur 5-HT_{2B} dans le cœur provoque une hypertrophie associée à une prolifération mitochondriale, alors que l'ablation de ce récepteur provoque une cardiomyopathie dilatée associée à des défauts mitochondriaux, il semble que les mitochondries ont un rôle majeur dans la transition entre hypertrophie et cardiomyopathie dilatée et que la sérotonine est un des facteurs impliqués (Nebigil et al., 2003c).

L'observation de l'absence totale d'hypertrophie myocardique chez des souris invalidées en récepteurs 5-HT_{2B} qui présentent une cardiomyopathie dilatée nous a conduit à évoquer l'implication de ces récepteurs dans les processus de remodelage associés à la dysfonction ventriculaire gauche. Les souris invalidées en récepteurs 5-HT_{2B} sont aussi totalement indemnes de fibrose. Le récepteur 5-HT_{2B} semble donc être impliqué non seulement dans le développement, la maturation, et le fonctionnement des cardiomyocytes adultes, mais aussi dans la régulation des processus de fibrogénèse. En effet, le myofibroblaste est une cellule qui participe à l'organisation architecturale des tissus mais aussi aux processus de fibrose physiologique et pathologique (Powell et al., 1999). La différenciation de cellules précurseurs (non identifiées de manière certaine) ainsi que la transformation des myofibroblastes stellaires en myofibroblastes activés nécessite l'activation de deux systèmes de couplage intracellulaire: l'hydrolyse des phosphatidyl-

inositols et la voie des MAP kinases, deux voies stimulées par le PDGF mais aussi par la sérotonine activant les récepteurs 5-HT_{2B} (Launay et al., 1996; Nebigil et al., 2000b).

La question de l'origine de la sérotonine et de son rôle tonique à l'âge adulte reste en suspens mais plusieurs origines peuvent être évoquées. Ainsi, la plaquette sanguine et le macrophage activés lors d'un processus pathologique peuvent libérer localement des quantités importantes de sérotonine. De plus, on a pu identifier chez l'Homme la sérotonine ainsi que son appareil de synthèse dans des neurones ganglionnaires du système nerveux parasympathique contenus dans le péricarde (Singh et al., 1999). Le récepteur 5-HT_{2B} constitue un bon candidat pour jouer un rôle fonctionnel puisqu'il est présent en quantités importantes dans le cœur et qu'il peut être activé par de faibles concentrations de sérotonine, son affinité étant extrêmement forte pour ce médiateur.

Rôle du récepteur 5-HT_{2B} dans l'hypertension pulmonaire

La fenfluramine sous forme racémique ou sous forme de l'énantiomère D, dexfenfluramine, de structure de type amphétaminique, a au niveau du système nerveux central des effets sérotoninergiques divers et complexes parmi lesquels une inhibition de la recapture de sérotonine, une augmentation de sa libération et un

effet agoniste direct sur les récepteurs 5-HT₂. La fenfluramine et surtout la dexfenfluramine ont un effet anorexigène reconnu, en particulier vis-à-vis de la consommation de glucides. La fenfluramine est transformée en norfenfluramine, métabolite actif qui intervient également dans l'effet anorexigène sans avoir tout à fait les mêmes propriétés que la fenfluramine. Le fait que la plupart des inhibiteurs de la recapture de 5-HT par son transporteur (SERT) aient un effet antidépresseur et que la fenfluramine ait un effet anorexigène semble provenir de son effet sur certains récepteurs. La fenfluramine a été utilisée dans le traitement de l'obésité. Les effets indésirables les plus fréquents de la fenfluramine et de la dexfenfluramine étaient des troubles digestifs (sécheresse de la bouche, constipation ou diarrhée, nausées) et des troubles centraux (sommolence ou insomnie, céphalée, nervosité). Les effets indésirables les plus graves de la fenfluramine et de la dexfenfluramine, surtout en utilisation prolongée, ont été difficiles à mettre en évidence et étaient, comme cela a été observé avec l'aminorex, anorexigène qui n'est plus commercialisé, une hypertension artérielle pulmonaire, affection rare mais grave et aussi des atteintes des valvules cardiaques. Devant la gravité des précédents effets, la fenfluramine et la dexfenfluramine ont été retirées du commerce en 1997.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie progressive et fatale, dépourvue de traitement en dehors de la

transplantation. L'élévation progressive des résistances artérielles pulmonaires est liée à un remaniement hypertrophique de la paroi artérielle, associé à une réduction du lit vasculaire pulmonaire. La prolifération des cellules vasculaires pulmonaires joue un rôle déterminant dans ces altérations. De nombreux arguments sont à l'origine de l'intérêt actuel suscité par la sérotonine dans le développement de l'HTAP expérimentale et humaine. Des données expérimentales ont permis d'authentifier l'action déterminante de la sérotonine dans la physiopathologie de l'HTAP induite par l'hypoxie. La sérotonine intervient par son action vasoconstrictrice et mitotique sur les cellules musculaires lisses vasculaires. L'expression du SERT et des récepteurs 1B, 2A, 2B et 7 de la sérotonine est détectée dans les cellules endothéliales et musculaires lisses d'artère pulmonaire. Les souris déficientes en SERT ou en récepteur 5-HT_{1B} sont partiellement protégées contre l'HTAP hypoxique. L'analyse de la réponse mitotique de cellules musculaires lisses isolées d'artère pulmonaire normale, ou provenant de patients atteints d'HTAP, confirme l'activité mitotique très marquée de la sérotonine sur les cellules musculaires lisses. Les cellules musculaires lisses des patients atteints d'HTAP prolifèrent davantage en réponse à la sérotonine et au sérum que les cellules de sujets témoins.

Le métabolite principal de la dexfenfluramine, la nor-dexfenfluramine s'est avéré être un agoniste sélectif et de haute affinité

pour le récepteur 5-HT_{2B}. En utilisant le seul modèle validé d'HTAP chez la souris, d'hypoxie chronique (10% O₂ pour 5 semaines), nous avons montré que chez la souris sauvage l'hypoxie provoque une augmentation de la pression sanguine pulmonaire associée à un remodelage avec une prolifération de la paroi des artères pulmonaires, une augmentation de l'activité élastase et du niveau de TGFβ (transforming growth factor-beta), ces paramètres étant potentialisés par le traitement de ces souris par la dexfenfluramine. Par contre, les souris présentant une invalidation soit génétique soit pharmacologique du récepteur 5-HT_{2B} n'ont aucun changement de ces paramètres. Chez l'Homme comme chez la souris, l'HTAP est associée à une augmentation du niveau d'expression du récepteur 5-HT_{2B} dans les artères pulmonaires. Ces travaux montrent que l'activation du récepteur 5-HT_{2B} est limitante pour le développement de l'HTAP (Launay et al., 2002) (figure 3).

Ces observations concernent l'HTAP primitive mais aussi à toute forme d'HTAP sévère développée au cours de maladies telles que les collagénoses, l'hypertension portale, les cardiopathies comportant un shunt, l'HTAP persistante du nouveau-né, la maladie thromboembolique, l'insuffisance respiratoire chronique, l'exposition à l'altitude, etc. Les implications thérapeutiques sont potentiellement considérables. Les résultats obtenus chez l'animal montrent en effet que

certaines inhibiteurs très sélectifs des récepteur 5-HT_{2B} pourraient être efficaces chez les patients porteurs d'une HTAP et incitent à évaluer l'action thérapeutique potentielle de tels médicaments.

Réponses vasculaires médiées par le récepteur 5-HT_{2B}

De nombreuses études cliniques ont évalué l'effet d'antagonistes des récepteurs de la sérotonine sur l'hypertension artérielle. L'origine de ces investigations vient des observations montrant que l'effet vasoconstricteur de la sérotonine est beaucoup plus important dans les modèles expérimentaux ou génétiques d'hypertension que sur des animaux avec une pression sanguine normale (Mertens et al., 1991). Ces études ont immédiatement soulevé la question de l'implication de la sérotonine dans l'hypertension. Les études utilisant l'antagoniste 5-HT_{2A}-spécifique, la kétansérine, ont été principalement négatives dans la mesure où la kétansérine n'a que peu d'effet sur la baisse de pression sanguine et celle-ci peut être attribuée à un blocage des récepteurs α 1-adrénérgiques. Les muscles lisses provenant de rats hypertensifs (induits par la deoxycorticostérone et le sel-DOCA) ont une sensibilité accrue à la sérotonine. Ce changement a été attribué récemment à un changement de la population des récepteurs exprimés par les artères de ces rats. Plus particulièrement, Watts et collaborateurs ont présenté des évidences pharmacologiques et moléculaires que les récepteurs 5-HT_{2A}

(kétansérine-sensible) sont principalement responsables de la contraction des artères des rats normotensifs, alors que les récepteurs 5-HT_{2B} (relativement insensibles à la kétansérine) médient principalement la contraction des artères des rats DOCA-hypertendus (Watts et al., 1995; Watts et al., 1996; Watts, 1998). Ce changement est crucial car la sérotonine est 300 à 1000 fois plus affine pour les récepteurs 5-HT_{2B} que 5-HT_{2A} et donc une concentration plus faible de sérotonine permet l'activation complète des récepteurs 5-HT_{2B}. *In vivo*, le même groupe a montré que c'est une augmentation de l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} qui est responsable de l'hypertension chez les rats DOCA dans la mesure où l'antagoniste LY-272015 (5-HT_{2B}-spécifique) récemment développé réduit la pression sanguine chez ces rats (Watts et al., 1999).

Un changement dans l'expression du récepteur 5-HT_{2B} dans les muscles lisses vasculaires est important pour plusieurs raisons: Tout d'abord ceci correspond à une sensibilité accrue à la sérotonine. Ensuite les niveaux circulants de sérotonine sont probablement augmentés au cours de l'hypertension, dans la mesure où le niveau intracérébral de sérotonine l'est. De plus, il a été observé une diminution de la recapture de sérotonine par les plaquettes chez les patients hypertendus, de même les dysfonctionnements de l'endothélium vasculaire sont bien documentés dans les cas d'hypertension et conduisent aussi à une

diminution de l'élimination de la sérotonine sanguine. Ainsi la combinaison entre un changement d'expression de type de récepteurs à plus haute affinité et une augmentation de la concentration circulante de sérotonine est primordiale. Puisque la sérotonine est mitogène pour les vaisseaux, ces observations ont des conséquences prévisibles sur la croissance vasculaire observée dans les cas d'hypertension. Cela correspond probablement à la réactivation de récepteurs régulés développementalement dans des pathologies telles que l'hypertension.

Conclusion

Nos travaux ont permis d'étayer l'hypothèse déjà ancienne que la sérotonine par l'intermédiaire du récepteur 5-HT_{2B} avait des fonctions au cours de l'embryogenèse. D'autre part, ce récepteur a un rôle déterminant dans le développement et le fonctionnement du système cardiovasculaire y compris à l'âge adulte. Nos résultats ont été obtenus chez l'animal suggèrent que certains composés très sélectifs des récepteurs 5-HT_{2B} pourraient avoir une action bénéfique chez certains patients atteints de pathologies comme l'hypertension systémique et pulmonaire ou certaines insuffisances cardiaques et incitent à évaluer l'action thérapeutique potentielle de tels médicaments.

Bibliographie

- Baxter, G., Kenett, G., Blaney, F., and Blackburn, T. (1995). 5-HT₂ receptor subtypes: a family re-united? *Trends Pharmacol. Sci.* *16*, 105-110.
- Bonhaus, D. W., Bach, C., DeSouza, A., Salazar, F. H. R., Matsuoka, B. D., Zuppan, P., Chan, H. W., and Eglen, R. M. (1995). The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine_{2B} (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Br. J. Pharmacol.* *115*, 622-628.
- Choi, D.-S., Birraux, G., Launay, J.-M., and Maroteaux, L. (1994). The human serotonin 5-HT_{2B} receptor: pharmacological link between 5-HT₂ and 5-HT_{1D} receptors. *FEBS Lett.* *352*, 393-399.
- Choi, D.-S., and Maroteaux, L. (1996). Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. *FEBS Lett.* *391*, 45-51.
- Choi, D.-S., Ward, S., Messaddeq, N., Launay, J.-M., and Maroteaux, L. (1997). 5-HT_{2B} receptor-mediated serotonin morphogenetic functions in mouse cranial neural crest and myocardial cells. *Development* *124*, 1745-1755.
- Foguet, M., Hoyer, D., Pardo, L. A., Parekh, A., Kluxen, F. W., Kalkman, H. O., Stühmer, W., and Lübbert, H. (1992). Cloning and functional

- characterization of the rat stomach fundus serotonin receptor. *EMBO J.* *11*, 3481-3487.
- Hoyer, D., Hannon, J. P., and Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *71*, 533-54.
- Kursar, J. D., Nelson, D. L., Wainscott, D. B., Cohen, M. L., and Baez, M. (1992). Molecular cloning, functional expression, and pharmacological characterisation of a novel serotonin (5-Hydroxytryptamine_{2F}) from rat stomach fundus. *Mol. Pharmacol.* *42*, 549-557.
- Lauder, J. M. (1988). Neurotransmitters as morphogens. *Prog. Brain Res.* *73*, 365-387.
- Lauder, J. M. (1993). Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.* *16*, 233-240.
- Lauder, J. M., Wallace, J. A., and Krebs, H. (1981). Roles for serotonin in neuroembryogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* *133*, 477-506.
- Launay, J.-M., Birraux, G., Bondoux, D., Callebert, J., Choi, D.-S., Loric, S., and Maroteaux, L. (1996). Ras involvement in signal transduction by the serotonin 5-HT_{2B} receptor. *J. Biol. Chem.* *271*, 3141-3147.
- Launay, J. M., Hervé, P., Peoc'h, K., Tournois, C., Callebert, J., Nebigil, C., Etienne, N., Drouet, L., Humbert, M., Simonneau, G., et al. (2002).

- Role of serotonin 5-HT_{2B} receptor in pulmonary hypertension. *Nature Medicine* 8, 1129-1135.
- Loric, S., Launay, J.-M., Colas, J.-F., and Maroteaux, L. (1992). New mouse 5-HT₂-like receptor: Expression in brain, heart, and intestine. *FEBS Lett.* 312, 203-207.
- Manivet, P., Mouillet-Richard, S., Callebert, J., Nebigil, C. G., Maroteaux, L., Hosoda, S., Kellermann, O., and Launay, J.-M. (2000). PDZ-dependent activation of nitric-oxide synthases by the serotonin_{2B} receptor. *J. Biol. Chem.* 275, 9324-9331.
- Mertens, M. J. F., Pfaffendorf, M., and Vanzwieten, P. A. (1991). Cardiac Effects of Serotonin in Hypertension. *J. Hypertension* 9, S156-S157.
- Nebigil, C. G., Choi, D.-S., Dierich, A., Hickel, P., Le Meur, M., Messaddeq, N., Launay, J.-M., and Maroteaux, L. (2000a). Serotonin_{2B} receptor is required for heart development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 9508-9513.
- Nebigil, C. G., Etienne, N., Messaddeq, N., and Maroteaux, L. (2003a). Serotonin is a novel survival factor of cardiomyocytes: mitochondria as a direct of 5-HT_{2B}-receptor signaling. *FASEB J.* 17, 1373-1375.
- Nebigil, C. G., Hickel, P., Messaddeq, N., Vonesch, J.-L., Douchet, M.-P., Monassier, L., György, K., Martz, R., Andriantsitohaina, R., Manivet, P., et al. (2001). Ablation of serotonin 5-HT_{2B} receptors in mice leads to

abnormal cardiac structure and function. *Circulation* 103, 2973-2979.

Nebigil, C. G., Jaffré, F., Messaddeq, N., Hickel, P., Monassier, L., Launay, J. M., and Maroteaux, L. (2003b). Overexpression of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in heart leads to abnormal mitochondrial function and cardiac hypertrophy. *Circulation* 107, 3223-3229.

Nebigil, C. G., Launay, J.-M., Hickel, P., Tournois, C., and Maroteaux, L. (2000b). 5-Hydroxytryptamine_{2B} receptor regulates cell-cycle progression: Cross talk with tyrosine kinase pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2591-2596.

Nebigil, C. G., and Maroteaux, L. (2003c). Functional consequences of serotonin 5-HT_{2B} receptor signaling in heart: Role of mitochondria in transition between hypertrophy and heart failure? *Circulation* 108, 902-908.

Powell, D. W., Mifflin, R. C., Valentich, J. D., Crowe, S. E., Saada, J. I., and West, A. B. (1999). Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am. J. Physiol.* 277, C1-9.

Schmuck, K., Ullmer, C., Engels, P., and Lübbert, H. (1994). Cloning and functional characterisation of the human 5-HT_{2B} serotonin receptor. *FEBS Lett.* 342, 85-90.

Singh, S., Johnson, P. I., Javed, A., Gray, T. S., Lonchyna, V. A., and Wurster, R. D. (1999). Monoamine- and histamine-synthesizing

- enzymes and neurotransmitters within neurons of adult human cardiac ganglia. *Circulation* 99, 411-9.
- Tournois, C., Mutel, V., Manivet, P., Launay, J. M., and Kellermann, O. (1998). Cross-talk between 5-hydroxytryptamine receptors in a serotonergic cell line. Involvement of arachidonic acid metabolism. *J. Biol. Chem.* 273, 17498-503.
- Ullmer, C., Schmuck, K., Kalkman, H. O., and Lübbert, H. (1995). Expression of serotonin receptor mRNA in blood vessels. *FEBS Lett.* 370, 215-221.
- Villalon, C. M., de Vries, P., and Saxena, P. R. (1997). Serotonin receptors as cardiovascular targets. *Drug Discovery Today* 2, 294-300.
- Watts, S. W. (1998). The development of enhanced arterial serotonergic hyperresponsiveness in mineralocorticoid hypertension. *J. Hypertension* 16, 811-22.
- Watts, S. W., Baez, M., and Webb, R. C. (1996). The 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor and 5-HT receptor signal transduction in mesenteric arteries from deoxycorticosterone acetate- salt hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277, 1103-13.
- Watts, S. W., and Fink, G. D. (1999). 5-HT_{2B}-receptor antagonist LY-272015 is antihypertensive in DOCA-salt- hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 276, H944-52.

Watts, S. W., Gilbert, L., and Webb, R. C. (1995). 5-Hydroxytryptamine_{2B} receptor mediates contraction in the mesenteric artery of mineralocorticoid hypertensive rats. *Hypertension* 26, 1056-9.

Légendes de figure

Figure 1- Les voies de transduction du récepteur 5-HT_{2B} impliquées dans la régulation de cycle cellulaire (Haut) impliquent l'activité tyrosine kinase de p60^{Src} qui contrôle l'expression des cyclines E et D. L'activité mitogène de la sérotonine médiée par le récepteur 5-HT_{2B} régule le nombre de cardiomyocytes (Bas). En effet une réduction de l'incorporation de BrdU (vert) est observée dans le cœur de souris à 19 jours d'embryogenèse comparée au nombre total de cardiomyocytes visualisés par coloration au DAPI (bleu). Ce défaut de prolifération provoque l'hypoplasie ventriculaire observée chez les souris nouveau-nés mutantes (-/-).

Figure 2- Les voies de transduction du récepteur 5-HT_{2B} impliquées dans la survie des cardiomyocytes (milieu) impliquent l'activation des MAPkinase (ERK1/2) qui contrôlent l'expression du facteur proapoptotique BAX et la PI3kinase qui régule l'expression du transporteur mitochondrial de l'ATP (ANT). L'ensemble régule la perméabilité de la membrane mitochondriale. En cas d'absence du récepteur 5-HT_{2B} (gauche), des défauts de la membrane externe des mitochondries apparaissent dans les cardiomyocytes, les mitochondries relâchent du cytochrome C qui active la chaîne des caspases et une cardiomyopathie dilatée se développe. En présence d'un excès

d'expression du récepteur 5-HT_{2B} (droite), un excès de mitochondries est observée dans les cardiomyocytes et une cardiopathie hypertrophique se développe.

Figure 3- Au niveau pulmonaire, le récepteur 5-HT_{2B} est absolument nécessaire pour que l'hypoxie augmente l'expression de TGF-beta, l'activité elastase, deux facteurs agissant sur la prolifération des artères pulmonaires responsable de l'augmentation de la pression sanguine pulmonaire. La dexfenfluramine (DF) a un effet aigu sur le transporteur de la sérotonine et un effet chronique via le nor-dexfenfluramine (norDF) agissant comme agoniste du récepteur 5-HT_{2B}. En effet, en présence chronique d'hypoxie et de dexfenfluramine, une prolifération des muscles lisses de la paroi vasculaire est observée (bas) qui exprime alors l'actine de muscles lisses (rose) et le récepteur 5-HT_{2B} (brun). L'ensemble de ces phénomènes contribuent à l'apparition de l'hypertension pulmonaire.

Figure 1

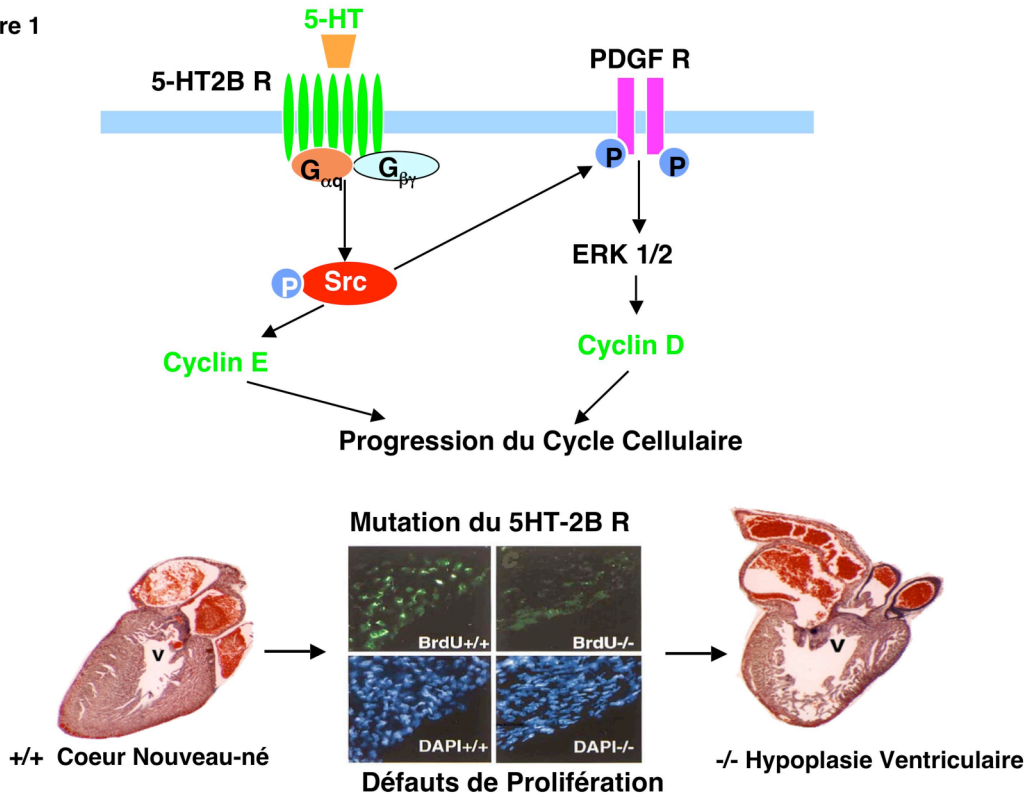


Figure 2

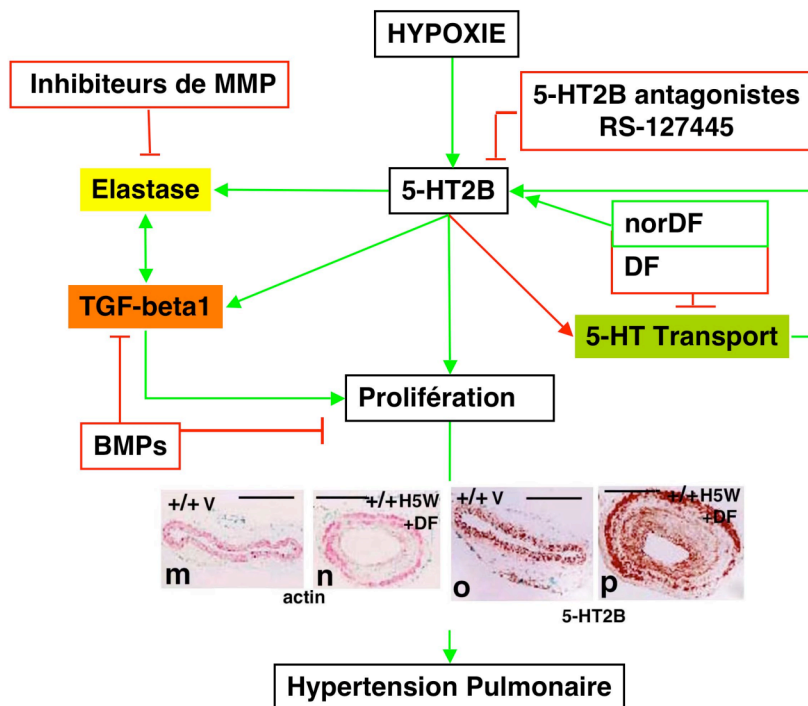


Figure 3

