



HAL
open science

Expression et rôle du facteur de croissance des nerfs NGF dans l'hypertension pulmonaire

G. Cardouat, C. Guibert, V. Freund-Michel

► To cite this version:

G. Cardouat, C. Guibert, V. Freund-Michel. Expression et rôle du facteur de croissance des nerfs NGF dans l'hypertension pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37, pp.205 - 209. <10.1016/j.rmr.2020.02.002>. <hal-03490739>

HAL Id: hal-03490739

<https://hal.science/hal-03490739v1>

Submitted on 22 Aug 2022

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Expression et rôle du facteur de croissance des nerfs NGF dans l'hypertension pulmonaire

The expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension

Cardouat G.^{1,2}, Guibert C.^{1,2}, Freund-Michel V.^{1,2}

¹Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, INSERM U1045 ; ²Université de Bordeaux

Auteur correspondant :

Cardouat G.

Centre de Recherche Cardio-Thoracique, INSERM U1045

146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux.

guillaume.cardouat@u-bordeaux.fr

Reçu le : 12.01.2020

Accepté le : 12.01.2020

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Résumé

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie sévère et multifactorielle de la circulation pulmonaire qui se caractérise par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque droite pouvant causer, à terme, le décès des patients. Les stratégies thérapeutiques actuelles améliorent certains symptômes mais ne sont pas curatives. Le facteur de croissance des nerfs (NGF) est un facteur de croissance jouant un rôle clef dans la physiopathologie de l'HTP, en particulier dans l'hyperréactivité, le remodelage et l'inflammation vasculaire pulmonaire. Cibler le NGF pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives de stratégies thérapeutiques pour le traitement de cette pathologie.

Mots clés : Hypertension pulmonaire, Facteur de croissance nerveuse, Biologie vasculaire, Cible thérapeutique

The expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is a severe multifactorial disease of the pulmonary circulation characterized by a progressive elevation in mean pulmonary arterial pressure (PAPm), leading to right ventricular failure and the death of the patient. Current therapies slow the progression of the disease but do not offer a cure. Nerve growth factor NGF is a growth factor playing a significant role in the pathophysiology of pulmonary hypertension, particularly in pulmonary arterial hyperreactivity, and the remodelling and inflammation of the pulmonary vasculature. Thus, targeting NGF may offer new therapeutic strategies in the treatment of this disease.

Keywords : Pulmonary hypertension, Nerve growth factor, Vascular biology, Therapeutic target.

I. Contexte

1- L'Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie cardio-pulmonaire multifactorielle se caractérisant par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 20 mmHg au repos (chez le sujet sain, cette PAPm est comprise entre 10 et 15 mmHg). L'augmentation de la PAPm est induite par une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires, conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque droite, responsable du décès des patients.

On distingue cinq groupes d'HTP, classées selon leurs étiologies : l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1) qui est la forme la plus sévère, l'HTP associée à une cardiopathie gauche (groupe 2), l'HTP associée aux maladies pulmonaires et/ou à l'hypoxie (groupe 3), l'HTP associée aux maladies thromboemboliques (groupe 4) et enfin l'HTP de groupe 5, ayant des mécanismes multifactoriels incertains¹.

D'un point de vue mécanistique, l'HTP touche principalement les artères de petit calibre et se caractérise par (1) une inflammation vasculaire pulmonaire², (2) une hyperréactivité des artères pulmonaires et (3) un remodelage progressif des artères pulmonaires touchant les différentes couches artérielles (intima, media et adventice) et impliquant notamment des phénomènes de prolifération, de migration et de différenciation des cellules musculaires lisses, des cellules endothéliales et des fibroblastes (3–5). L'HTP est une maladie rare et de mauvais pronostic. Son diagnostic est souvent tardif et est évalué en premier lieu par un test de marche à 6 minutes (distance maximale que le patient peut effectuer en marchant pendant la durée de 6 minutes). Ainsi, lors d'une suspicion d'HTP, une échocardiographie transthoracique et en dernier lieu un cathétérisme cardiaque droit seront utilisés pour poser le diagnostic (3).

2- Les traitements actuels

Les traitements actuels de l'HTP ciblent principalement les altérations de la réactivité vasculaire. Avant la mise en place du traitement pharmacologique, il est nécessaire de tester la vasoréactivité des patients atteints d'HTP lors du cathétérisme cardiaque droit. Il s'agit de tester la PAPm avant et après l'administration de monoxyde d'azote (NO) inhalé. Les patients dits « répondeurs » (baisse de la PAPm d'au moins 10 mmHg) pourront alors être traités avec des inhibiteurs de l'influx calcique. Pour les patients dits « non répondeurs », trois autres voies de signalisation vont être ciblées : (1) la voie de la prostacycline à l'aide d'analogues de la

prostacycline ou d'agonistes de son récepteur IP, (2) la voie du monoxyde d'azote (NO) à l'aide d'inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) ou de stimulateurs directs de la guanylate cyclase soluble, et (3) la voie de l'endothéline-1 à l'aide d'antagonistes des récepteurs ET_A/ET_B³.

Cependant, les stratégies thérapeutiques mises en place dans le traitement de l'HTP améliorent certains symptômes mais ne sont pas curatives. La transplantation pulmonaire reste la seule alternative en cas d'échappement thérapeutique, malgré un taux de survie à 5 ans après la chirurgie d'environ 45%. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques s'avère ainsi essentielle afin d'identifier de nouvelles cibles pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Un intérêt particulier est porté à la dérégulation des facteurs de croissance et des voies de signalisation associées à leurs récepteurs à activité tyrosine kinase, qui semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'HTP⁵. Dans ce contexte, nous nous intéressons plus particulièrement au rôle du facteur de croissance des nerfs NGF dans cette pathologie.

II. Le NGF

1. Présentation du NGF

Le facteur de croissance des nerfs (NGF ou « Nerve Growth Factor ») a été découvert en 1951 par Rita Levi-Montalcini et collaborateurs⁶. Cette molécule appartient à la famille des neurotrophines qui comprend également chez l'Homme le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF ou « Brain-derived neurotrophic factor ») et les neurotrophines -3 (NT-3) et 4/5 (NT-4/5). Le NGF est un polypeptide dimérique de 26kDa formé de deux sous-unités identiques comportant chacune 118 acides aminés et trois ponts disulfure indispensables à son activité biologique⁷. Le NGF est synthétisé et sécrété par de nombreux types cellulaires, en particulier par des cellules neuronales, mais aussi par des cellules inflammatoires de même que par des cellules structurales comme des fibroblastes, des cellules endothéliales ou des cellules musculaires lisses de diverses origines (7).

Le NGF induit ses effets en activant deux types de récepteurs : le récepteur TrkA (tropomyosin-related kinase A) et le récepteur p75 des neurotrophines ou p75^{NTR}. Le récepteur TrkA est un récepteur à activité tyrosine-kinase liant le NGF de manière sélective avec une haute affinité. L'activation de ce récepteur entraîne la prolifération et la différenciation cellulaires *via* trois voies principales : la voie Ras/Raf, la voie de la PLC γ (phospholipase C γ)

et des PKC (protéines kinases C), et la voie de la PI3K (phosphatidyl inositol-3 kinase) (**Figure 1**). Le récepteur p75^{NTR} est un récepteur de basse affinité pour le NGF et son activation stimule le processus d'apoptose *via* la MAP-kinase JNK (c-jun N-terminal kinase). De manière paradoxale, l'activation du récepteur p75^{NTR} peut également conduire à la survie cellulaire *via* l'activation du facteur de transcription NF-κB (nuclear factor -κB) (**Figure1**).

2. Le NGF dans l'hypertension pulmonaire

Le NGF a initialement été décrit comme un médiateur de la croissance et de la survie des neurones. Cependant, le NGF joue également d'autres rôles physiologiques et physiopathologiques en dehors du système nerveux, et en particulier au niveau pulmonaire (8). Différentes études avaient déjà mis en évidence l'expression du NGF dans les poumons, en particulier dans les cellules inflammatoires infiltrées dans les tissus pulmonaires (7,9) mais également dans les cellules structurales des voies aériennes (7,9) et des artères pulmonaires. Un rôle du NGF avait déjà été proposé dans l'inflammation, l'hyperréactivité et le remodelage des bronches (7,10–13). Ces trois aspects physiopathologiques étant également retrouvés dans les artères pulmonaires dans l'HTP, un rôle du NGF a alors été proposé dans cette pathologie, ce que nos études ont pu confirmer depuis (14). En effet, l'expression et la sécrétion du NGF, ainsi que l'expression et/ou l'activation des récepteurs TrkA et p75^{NTR} sont augmentées dans l'HTP expérimentale et humaine (14–16).

Les sources pulmonaires de NGF sont multiples, comprenant à la fois les cellules neuronales et les cellules structurales des voies aériennes et des artères pulmonaires, mais aussi les cellules inflammatoires infiltrées (**Figure 2**). *In vitro*, le NGF stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales (CEAP) et des cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires humaines (CMLAP), et induit une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par ces deux types cellulaires (**Figure 2**) (14,17). Les récepteurs et voies de signalisation mis en jeu dans ces phénomènes diffèrent en fonction des types cellulaires : ces processus dépendent uniquement du récepteur TrkA dans les CMLAP, alors qu'ils impliquent les récepteurs TrkA et p75^{NTR} dans les CEAP. *Ex vivo*, le traitement par le NGF d'anneaux d'artères pulmonaires de rats ou d'artères pulmonaires humaines induit une hyperréactivité à divers agents vasoconstricteurs. Enfin, *in vivo*, l'injection d'anticorps bloquants anti-NGF induit des effets à la fois préventifs et curatifs dans divers modèles expérimentaux d'HTP. En effet, ce traitement permet une diminution de la PAPm et du remodelage cardiaque (14) dans des modèles d'HTP chez le rat (rats traités à la monocrotaline ou placés en hypoxie chronique

durant 4 semaines). Ces expériences démontrent l'implication du NGF dans l'hyperréactivité, l'inflammation et le remodelage des artères pulmonaires, trois mécanismes physiopathologiques importants dans la mise en place et l'entretien de l'HTP (**Figure 2**).

III Conclusions / perspectives

Alors que les traitements actuels ne sont pas curatifs et modulent principalement la réactivité artérielle pulmonaire, cibler la voie du NGF semble être une nouvelle piste thérapeutique intéressante dans le traitement de l'HTP. En effet, l'inhibition du NGF à l'aide d'anticorps bloquants dans des modèles animaux d'HTP permet de réduire les phénomènes d'hyperréactivité, d'inflammation et de remodelage artériels pulmonaires, trois mécanismes essentiels à la mise en place et à l'entretien de la pathologie (14). Ainsi, le développement actuel d'anticorps bloquants anti-NGF comme le tanezumab ou le fasinumab, en cours d'étude chez l'homme dans le traitement de douleurs, en particulier les lombalgies ¹⁸ ou associées à l'ostéoarthrose (19,20), pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de l'HTP.

Références

1. Simonneau, G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;24;53
2. Huertas A., Tu L., Humbert M., Guignabert C. Chronic inflammation within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension : more than a spectator *Cardiovascular Research*, cvz308 2019. 1–9
3. Galiè N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; **37**: 67–119
4. Montani D, Günther S, Dorfmüller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, Jaïs X, Savale L, Artaud-Macari E, Price LC, Humbert M, Simonneau G, S. O. Orphanet J Rare Dis Pulm. Arter. Hypertens 2013 ; 8 : 97
5. Guignabert C., Dorfmüller P. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 571-84
6. Cowan, W. M. Viktor Hamburger and Rita Levi-Montalcini: The Path to the Discovery of Nerve Growth Factor. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:551-600.
7. Freund-Michel, V. Frossard N. The nerve growth factor and its receptors in airway inflammatory diseases. *Pharmacol Ther* 2008 ;117:52-76
8. Manni, L. et al. Nerve growth factor: Basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors* 2013;31:115-22.
9. Olgart Höglund, C. et al. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi. *Eur Respir J* 2002 ;20:1110-6.
10. Freund-Michel V., Bertrand C., Frossard N. TrkA signalling pathways in human airway smooth muscle cell proliferation. *Cell Signal* 2006 ;18:621-7
11. Micera, A. et al. Nerve growth factor displays stimulatory effects on human skin and lung fibroblasts, demonstrating a direct role for this factor in tissue repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6162-7
12. Dagnell, C. et al. Effects of neurotrophins on human bronchial smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Transl Res* 2007 ;150:303-10.
13. Frossard N., Naline E., Höglund C. O., Georges O., Advenier C. Nerve growth factor is released by IL-1 β and induces hyperresponsiveness of the human isolated bronchus. *Eur Respir J* 2005 ;26:15-20.
14. Freund-Michel V. et al. Role of nerve growth factor in development and persistence of experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2015 ;192:342-55
15. Ricci, A. et al. Elevated neurotrophin and neurotrophin receptor expression in

spontaneously hypertensive rat lungs. *Growth Factors* 2004;22:195–205

16. Ricci, A. et al. Neurotrophin and Neurotrophin Receptor Protein Expression in the Human Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:12-9
17. Freund-Michel V., Muller B., Frossard, N. Expression and Role of the TrkA Receptor in Pulmonary Inflammatory Diseases. *Inflamm. Dis. - A Mod. Perspect.* (2011).
18. Gimbel J. S. et, al. Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain. *Pain.* 2014 ;155:1793-801
19. Dakin, P. et al. The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019: 71, 1824–34
20. Tive, L. et al. Pooled analysis of tanezumab efficacy and safety with subgroup analyses of phase iii clinical trials in patients with osteoarthritis pain of the knee or hip. *J. Pain Res* 2019; 12, 975–95

Légende des figures

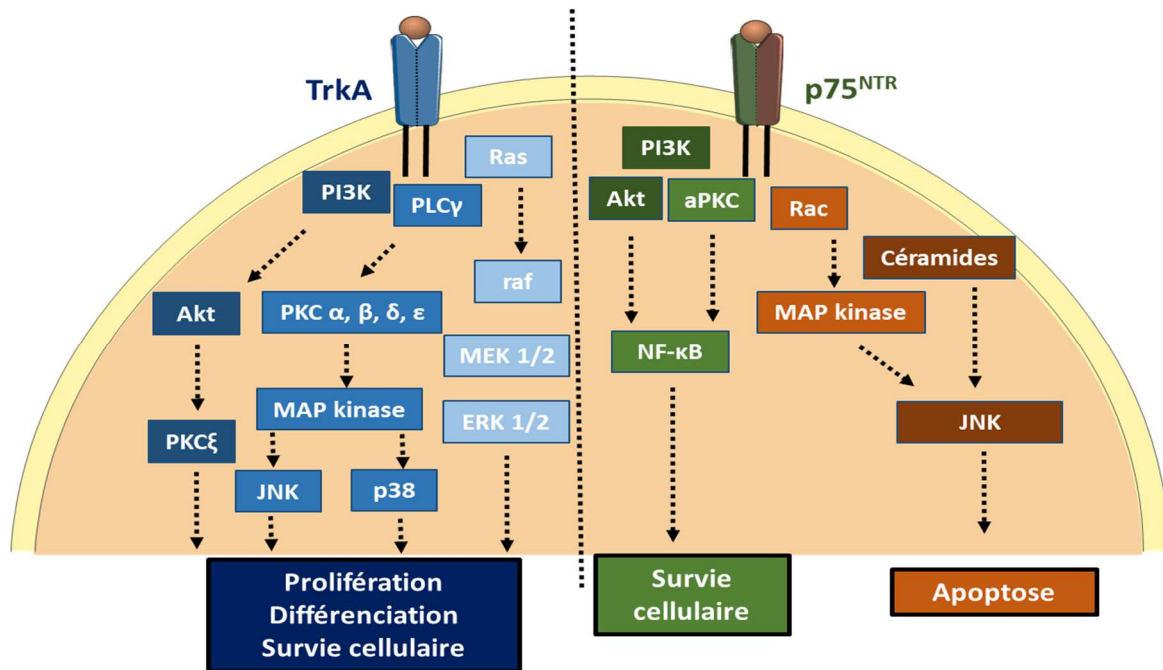


Figure 1 : Récepteurs du NGF et voies de signalisation associées

L'activation du récepteur TrkA par le NGF induit la transphosphorylation de ses domaines tyrosine-kinase intrinsèques et active trois voies principales, impliquées notamment dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaires : les voies PI3K/Akt, PLCγ/PKC et Ras/Raf et leurs cascades de kinases associées (p38, JNK ; MEK1/2, ERK1/2). L'activation du récepteur p75^{NTR} par le NGF conduit à deux grandes voies de signalisation reposant sur les kinases PI3K/Akt et PKC et sur la petite protéine G Rac-1. Ces voies mènent respectivement à la survie cellulaire via l'activation du facteur de transcription NF-κB et à l'apoptose via l'activation de la kinase JNK qui phosphoryle des protéines pro-apoptotiques.

TrkA : Tropomyosin- related kinase A ; *p75^{NTR}* : récepteur p75 des neurotrophines ; *PI3K* : Phosphoinositide 3-kinase ; *PLC* : Phospholipase C ; *Ras* : v-Ha-RAS-Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog ; *Rac* : Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 ; *Raf* : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma kinase , *MEK* : MAP/ERK kinase -1/2 ; *ERK* : Extracellular signal-regulated kinases ; *PKC* : Protein Kinase C ; *MAP kinase* : Mitogen Activated Protein Kinase ; *JNK* : c-Jun N-terminal kinases ; *NF-κB* : nuclear factor -κB.

Adapté de Freund-Michel et al, 2008⁷

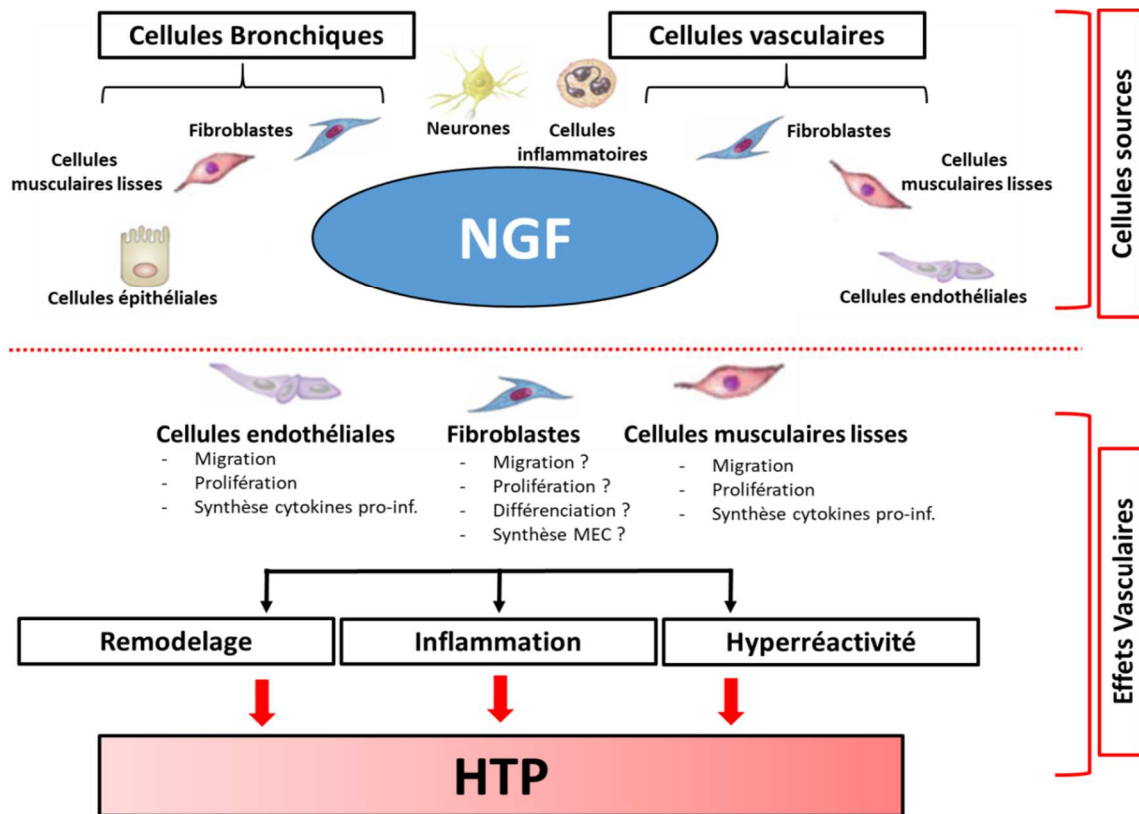


Figure 2 : Sources et effets du NGF dans les artères pulmonaires.

Le NGF est exprimé par les cellules structurales des voies aériennes et des artères pulmonaires (épithéliales, endothéliales, musculaires, et fibroblastiques) mais également par les cellules nerveuses et inflammatoires (basophiles, éosinophiles, neutrophiles, monocytes/macrophages, lymphocytes T et B, mastocytes). Une fois sécrété, le NGF stimule les différents types cellulaires constituant les artères pulmonaires, en particulier les cellules endothéliales et musculaires lisses pour induire leur migration, leur prolifération et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Ces phénomènes sont impliqués dans le remodelage, l'inflammation et l'hyperréactivité des artères pulmonaires, trois aspects physiopathologiques importants dans l'hypertension pulmonaire (HTP).