

Revue de la littérature

## Le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) : rôle de cette neurotrophine dans la physiopathologie cardiovasculaire

### Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Role of this neurotrophin in cardiovascular physiopathology

L. Lorgis<sup>a,b</sup>, S. Amoureux<sup>a</sup>, C. Vergely<sup>a</sup>, M. Zeller<sup>a,b</sup>, Y. Cottin<sup>a,b</sup>, L. Rochette<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> LPPCE, IFR Santé STIC, facultés de médecine et de Pharmacie, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, 21033 Dijon, France

<sup>b</sup> Service de cardiologie, CHU de Dijon, Dijon, France

Reçu le 14 octobre 2008 ; accepté le 4 novembre 2008

Disponible sur Internet le 3 décembre 2008

---

#### Résumé

La recherche sur les facteurs neurotrophiques est dominée par les neurotrophines (NT) : une famille de polypeptides qui regroupe des molécules telles que le *nerve growth factor* (NGF) et le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Ce sont des polypeptides homodimériques. Les NT agissent avec des classes de récepteurs présents sur les cellules réceptrices : récepteurs de la famille protéine-tyrosine-kinase (Trk). Il est bien connu que les taux de NT déterminent la balance entre survie cellulaire et apoptose au cours du développement neuronal. Récemment, il a été montré que le BDNF jouait également un rôle dans l'étiologie de certains désordres cardiovasculaires : induction de l'angiogenèse dans les tissus ischémiés. Les taux de BDNF plasmatiques sont augmentés dans la circulation coronaire des patients coronariens instables. Le BDNF est exprimé au niveau de l'intima et de l'adventice d'artère coronaire athéromateuse humaine. Nos propres travaux suggèrent que les taux de BDNF sériques chez les patients en phase aigüe d'infarctus du myocarde ou soumis à une circulation extracorporelle sont en relation avec l'activation plaquettaire, le stress oxydatif et la réponse inflammatoire. Aussi, les investigations avec ce nouveau facteur BDNF aideront à une meilleure compréhension du développement vasculaire et pourront conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques de certains désordres cardiovasculaires.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Neurotrophic-factors research is dominated by neurotrophins (NT): a family of polypeptides which includes molecules such as Nerve Growth Factor (NGF) and the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). They are homodimeric polypeptides. NTs interact with classes of receptors on responsive cells: protein-tyrosine kinase-type receptors (Trk family). It is well established that the levels of NT determine the balance between cell survival and apoptosis during neural development. Recently, it has been shown that BDNF played a role in the etiology of some cardiovascular diseases: induction of angiogenesis in ischemic issues. Plasma BDNF was increased in the circulation in patients with unstable angina. BDNF was expressed in atheromatous intima and adventitia in human coronary artery. Our own studies suggest that BDNF serum levels in patients with acute myocardial infarction or under cardiopulmonary bypass could be related to platelet activation, oxidative stress and inflammatory response. Thus, investigations of this new factor: BDNF will help to better understand vascular development and may lead to new therapeutic strategies for some cardiovascular diseases.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Mots clés** : Neurotrophines ; BDNF ; Cardiovasculaire ; Infarctus du myocarde

**Keywords** : Neurotrophins; BDNF; Cardiovascular; Myocardial infarction

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : luc.rochette@u-bourgogne.fr (L. Rochette).

## 1. Introduction

Les neurotrophines (NT) constituent une famille de protéines intervenant sur la croissance, la différenciation, la survie et la plasticité des neurones. Ces NT déterminent la balance entre la survie de la cellule et l'apoptose durant le développement. Sécrétées au niveau de différents tissus, on distingue le *nerve growth factor* (NGF), la neurotrophine 3 (NT-3), le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), la neurotrophine 4/5 (NT-4/5). NGF a été découvert vers les années 1950. Il faut attendre 1982 pour que le second membre des NT soit purifié : le BDNF. Actuellement, le nombre des NT isolées ne cesse d'augmenter, aux NT déjà notées citons NT-6 et des substances apparentées comme le *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF). On retrouve l'expression de ces protéines à travers de nombreuses structures du système nerveux central et périphérique, incluant les tissus cibles des terminaisons nerveuses sensorielles. Plus récemment, ces NT ont été localisées au niveau vasculaire (cellules endothéliales, musculaires lisses). De nombreuses études se sont intéressées à la production et à la libération des NT par les cellules sanguines circulantes. Les NT produisent leurs effets par une interaction avec des récepteurs (Fig. 1) à la surface des cellules réceptives : les récepteurs Trk sélectifs (TrkA, TrkB et TrkC) contenant un domaine cytoplasmique à activité tyrosine kinase et les récepteurs p75<sup>NTR</sup> non sélectifs qui ne font pas de discrimination entre les diverses protéines que sont les NT [1]. Le facteur de croissance neuronale (NGF) reste le prototype de la famille des NT. Quant au BDNF, ce n'est qu'au cours de ces dernières années que ses fonctions ont été précisées, initialement au niveau central et plus récemment au niveau du système cardiovasculaire et de la rétine. Ainsi, les premiers travaux avaient suggéré une participation du BDNF dans des pathologies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer [2,3]. Dans ces pathologies, les taux tissulaires centraux de BDNF étaient diminués. Dans le domaine cardiovasculaire, la participation du BDNF ne peut être dissociée du processus inflammatoire qui accompagne l'installation et le développement des dysfonctionnements cardiaques et vasculaires. Ainsi, les pathologies inflammatoires chroniques telles que l'athérosclérose s'accompagnent d'une synthèse accrue de NF par les tissus concernés [4]. Nous développerons ultérieurement dans cette revue la place qu'occupent les NT dans les tissus athéromateux.

Au niveau circulant dont l'approche biochimique est plus aisée, la présence de NT dans le sérum humain est connue depuis plus de dix ans. Les taux sériques sont 100 fois plus élevés que les taux plasmatiques suggérant un stockage cellulaire (et tissulaire) de ce marqueur [5]. Ainsi, le BDNF est stocké en grande quantité dans les grains  $\alpha$  des plaquettes sanguines et relargué lorsqu'une activation plaquettaire est induite par différents agonistes (thrombine, collagène) [6]. La présence de BDNF et de son précurseur le ProBDNF avec des taux relativement élevés dans certaines structures telles que les plaquettes reste à expliquer car les précurseurs de la lignée plaquettaire ne contiennent qu'une très faible quantité de BDNF. L'hypothèse retenue est qu'une internalisation du BDNF plasmatique pourrait exister, cette NT étant produite par d'autres cellules : cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires [7]. Il doit exister de nombreux facteurs endogènes et exogènes susceptibles de modifier les taux de NT circulantes et tissulaires ; il convient de mentionner qu'il existe une variation circadienne des teneurs circulantes sanguines en NT. Il a été évoqué comme facteurs influençant la « dynamique » de formation et libération des NT : la lumière, l'activité physique, le diabète sucré, l'âge, l'obésité et certains traitements [8–10].

## 2. Le BDNF parmi les neurotrophines : bases génétiques et moléculaires

Le gène qui code pour le BDNF est localisé, chez l'homme, sur le chromosome 11p. Il est associé à cinq exons. Huit ARNm distincts sont transcrits ; les exons I-III sont exprimés de manière prédominante dans le cerveau et l'exon IV dans le poumon, les vaisseaux et le cœur.

Le BDNF partage environ 50 % de ses acides aminés de manière identique avec les autres NT : NGF, NT-3 et NT-4/5. Ces NT existent initialement, comme nous l'avons signalé précédemment, sous forme de proNT, dont le poids moléculaire est voisin de 30 kDa alors que la NT mature a un poids moléculaire deux fois inférieur. La structure spatiale du BDNF comme celles du NGF, NT-3 ou NT4 s'organise en cinq boucles assemblées avec des ponts disulfure [11]. (Fig. 2).

Au niveau cellulaire et en particulier dans les terminaisons nerveuses, le transport des NT peut faire intervenir des transports antérogrades ; mais ce qui est vrai pour le NGF dans les structures cérébrales ne doit pas être généralisé à toutes les NT.

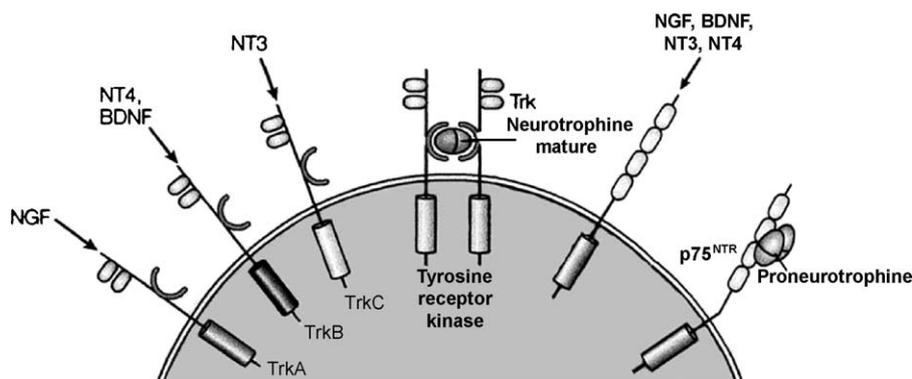


Fig. 1. Interactions entre les neurotrophines et leurs récepteurs ; la neurotrophine mature est un homodimère lié aux récepteurs Trk.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869352>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869352>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)