

MÉMOIRE ORIGINAL

Effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine, un antidépresseur végétal : revue de la littérature

Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature

A. Bouron^{a,*}, E. Lorrain^d

^a Laboratoire de chimie et biologie des métaux, UMR CNRS 5249, CEA, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble, France

^b CEA, DSV, IRTSV, 38054 Grenoble, France

^c Université Joseph-Fourier, 38000 Grenoble, France

^d Institut européen des substances végétales, 20, rue Emériau, 75015 Paris, France

Reçu le 2 janvier 2012 ; accepté le 30 janvier 2013

Disponible sur Internet le 29 juin 2013

MOTS CLÉS

Antidépresseur ;
Cerveau ;
Hyperforine ;
Calcium ;
Zinc ;
Canaux TRPC6

KEYWORDS

Hyperforin;
Antidepressant;
Brain;
Calcium;
Zinc;
TRPC6 channels

Résumé L'hyperforine est une molécule bioactive extraite de fleurs de millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*). Elle possède d'intéressantes propriétés antidépressives. Des travaux réalisés ces dernières années ont apporté un éclairage nouveau sur cet inhibiteur de la recapture de neurotransmetteurs. Elle régule les concentrations cellulaires de cations tels que le Na⁺, le Ca²⁺ et le Zn²⁺. Elle intervient au niveau du métabolisme du précurseur du peptide β-amyloïde (APP), prévenant la voie amyloïdogénique en favorisant la formation du dérivé sAPP. Cet article de synthèse présente une revue bibliographique des effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine, en se focalisant principalement sur le système nerveux central. À la lumière des données expérimentales accumulées, il apparaît que l'hyperforine présente potentiellement un grand intérêt pharmacologique.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Summary

Introduction. – *Hypericum perforatum* is, with *Ginkgo biloba*, one of the most frequently prescribed medicinal plants in the world. Its popular name, St. John's wort (SJW), is due to the fact that its flowers, yellow, are gathered around the feast of St. John the Baptist (24th June) whereas "wort" is an old English word for plant. Of interest, SJW possesses antidepressant actions and is currently used to alleviate symptoms of mild to moderate depression. Nearly two dozens of bioactive compounds have been isolated from SJW. Hypericin, originally described as a monoamine oxidase inhibitor type A, was thought to be responsible for the antidepressant properties of SJW extracts. However, subsequent studies could not confirm this observation and hyperforin, a phloroglucinol derivative, was shown to display antidepressive properties. Indeed,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexandre.bouron@cea.fr (A. Bouron).

the efficiency of the extracts of SJW has been reported to be dependent on the concentration of hyperforin. However, its effects on brain cells and on the mechanisms underlying its putative clinical antidepressant effect remain poorly characterized.

Objective. – The aim of this review article is to propose an overview of the recent scientific publications that have provided new and relevant insights into the neurobiological actions of hyperforin.

Results. – Hyperforin has been described as an inhibitor of the reuptake of many neurotransmitters such as dopamine, norepinephrine, serotonin or glutamate. It is thus a potent modulator of synaptic transmission. In addition, it blocks the activity of many receptors such as gamma-aminobutyric acid (GABA) and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. More recently, hyperforin has been shown to activate TRPC6, a Ca^{2+} -conducting channel of the plasma membrane, which is the only channel opened by this molecule. Interestingly, the other transient receptor potential channels of C type (TRPC) isoforms (TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC5 and TRPC7) are insensitive to hyperforin. Due to this specific property, it is now used as a convenient pharmacological tool to investigate the functions of endogenous TRPC6 channels in various cell types. Chronically applied to neuronal cell line PC12, hyperforin promotes the extension of neurites via a mechanism implying TRPC6 channels. It is also known to trigger an intracellular signalling pathway that involves the cAMP-dependent protein kinase A and the transcription factor cyclic adenosine monophosphate response element binding protein (CREB). This leads to an up-regulation of the expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) receptor neurotrophic tyrosine kinase (TrkB) and TRPC6. This hyperforin-dependent cascade is controlled by Ca^{2+} ions and occurs specifically in the cortex but not in the hippocampus. One key aspect of the cellular responses induced by hyperforin is its impact on the homeostasis of several cations (Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} and H^+). In vitro experiments demonstrated that hyperforin, which changes the fluidity of membranes, elevates the intracellular concentration of these elements by promoting their influx and/or their release from internal compartments.

Conclusion. – The phloroglucinol derivative hyperforin is an important bioactive molecule of *Hypericum perforatum* exhibiting antidepressive properties. Although it inhibits the reuptake of many neurotransmitters, hyperforin is in fact a multi-target drug influencing the cellular homeostatic mechanisms of Ca^{2+} , Zn^{2+} , H^+ and Na^+ due to its effects on their influx and/or release from internal stores. In addition, hyperforin is a potent modulator of mitochondrial functions. In spite of recent progress in the characterization of the cellular hyperforin responses, it remains unclear what pharmacological aspects of hyperforin functions are relevant in vivo.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Introduction

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante herbacée vivace, d'odeur balsamique et de saveur aromatique, aux fleurs jaune d'or à cinq pétales asymétriques. Originaire d'Europe et du bassin méditerranéen (Asie de l'Ouest, Madère, Açores, Afrique du Nord), elle s'est répandue dans la plupart des régions du globe, notamment en Amérique du Nord et en Australie. Le millepertuis, qui appartient au genre *Hypericum* pour lequel 400 espèces ont été dénombrées, est aussi appelé «*Herbe de la Saint Jean*» car sa floraison survient fin juin, au moment du solstice d'été. La plante tire son nom courant (millepertuis perforé) de l'aspect de ses feuilles qui semblent présenter de très nombreuses petites perforations ou pertuis.

Le millepertuis a été décrit et utilisé en médecine traditionnelle depuis plus de deux mille ans pour un large spectre d'indications thérapeutiques. Son emploi a ainsi été recommandé pour lutter contre les hémorragies, les rhumatismes, les blessures et contusions, les brûlures, les névralgies, comme diurétique... Le millepertuis a été utilisé en médecine traditionnelle pour lutter contre l'anxiété et les états dépressifs et, dès le xix^{e} siècle, les premières publications

font état de son intérêt dans le traitement des troubles de l'humeur.

Au milieu des années 1980, le gouvernement allemand fut le premier à autoriser l'utilisation en clinique humaine d'extraits d'*Hypericum perforatum* comme médicaments antidépresseurs. Depuis lors, cette plante connaît un vif regain d'intérêt et sa consommation a considérablement augmenté au point de devenir l'une des plantes médicinales les plus consommées au monde [1]. Elle fait l'objet d'un nombre sans cesse croissant d'études, aussi bien in vitro que cliniques, afin de préciser ses propriétés, notamment sur le plan chimique et pharmacologique. Dans la pratique, ce sont les propriétés neuropsychiques du millepertuis qui expliquent l'utilisation en plein essor de cette plante, en parallèle avec la prise de conscience du grand public et des autorités de santé de la surconsommation des antidépresseurs de synthèse. Diverses études ont montré l'efficacité thérapeutique du millepertuis, notamment lors d'essais comparatifs avec des antidépresseurs de synthèse comme l'imipramine [2], la fluoxétine [3], ou la paroxétine [4]. *Hypericum perforatum* s'est imposé comme une alternative efficace pour le traitement des troubles de l'humeur légers à modérés [5], associés ou non à des troubles cognitifs

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4181849>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4181849>

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