



HAL
open science

Implication des canaux mécanosensibles Piezo1 et TRPV4 dans l'hypertension pulmonaire

S. Barbeau, T. Porto Ribeiro, G. Gilbert, G. Cardouat, I. Baudrimont, V. Freund-Michel, C. Guibert, R. Marthan, P. Vacher, J.-F. Quignard, et al.

► To cite this version:

S. Barbeau, T. Porto Ribeiro, G. Gilbert, G. Cardouat, I. Baudrimont, et al.. Implication des canaux mécanosensibles Piezo1 et TRPV4 dans l'hypertension pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (2), pp.79-83. 10.1016/j.rmr.2022.01.013 . hal-03655048

HAL Id: hal-03655048

<https://hal.univ-brest.fr/hal-03655048v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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 Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Fascicule vert

Recherche en pneumologie

Implication des canaux mécanosensibles Piezo1 et TRPV4 dans l'hypertension pulmonaire

Involvement of the Piezo1 and TRPV4 stretch-activated channels in pulmonary

S. Barbeau^{1,2}, T. Porto Ribeiro^{1,2}, G. Gilbert³, G. Cardouat^{1,2}, I. Baudrimont^{1,2}, V. Freund-Michel^{1,2}, C. Guibert^{1,2}, R. Marthan^{1,2}, P. Vacher^{1,2}, J.-F. Quignard^{1,2,*}, T. Ducret^{1,2,*}

¹ Université de Bordeaux, Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33600 Pessac, France

² INSERM, Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33600 Pessac, France

³ ORPHY, UFR Sciences et Techniques, Université de Brest, EA 4324, F-29238 Brest, France

*Co derniers auteurs

Auteur correspondant

Université de Bordeaux, Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33600 Pessac, France

solene.barbeau@u-bordeaux.fr,

Reçu le : 05.01.2022

Accepté le : 05.01.2022

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Résumé

L'hypertension pulmonaire est une pathologie de la circulation pulmonaire qui se traduit par un remodelage et une hyperréactivité des artères pulmonaires. La balance, vasodilatation/vasoconstriction est modifiée en faveur d'une constriction via, entre autres, la prolifération de cellules musculaires lisses et le développement d'une dysfonction endothéliale. De plus, les artères pulmonaires subissent une modification des contraintes mécaniques conduisant à une modification de l'activation de canaux mécanosensibles tels que Piezo1 et TRPV4. Ces canaux ioniques sont sensibles à l'étirement et leur activation peut induire de nombreuses réponses physiologiques cellulaires jouant un rôle important dans le développement et le maintien de la pathologie.

Mots-clés : Hypertension pulmonaire, canaux mécanosensibles, hypoxie, calcium

Involvement of the Piezo1 and TRPV4 stretch-activated channels in pulmonary hypertension

Abstract

Pulmonary hypertension is a pulmonary circulation pathology characterized by remodelling and hyperreactivity of the pulmonary arteries. Vasodilatation/vasoconstriction balance is modified in favour of constriction via, among other things, the proliferation of smooth muscle cells and the development of endothelial dysfunction. In addition, the pulmonary arteries undergo modification of mechanical forces, inducing modified activation of stretch-activated channels (SAC) such as Piezo1 and TRPV4. These ionic channels are sensitive to stretch and their activation can induce various cellular physiological responses, which strongly contribute to development and continuation of the pathology.

Key-words : Pulmonary hypertension, Stretch-Activated Channels, hypoxia, calcium

Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) se définit par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au-delà de 20 mmHg au repos lors d'un cathétérisme cardiaque droit. Cette augmentation chronique des pressions pulmonaires conduit à une hypertrophie ventriculaire droite qui peut mener à une insuffisance cardiaque et au décès des patients. On distingue 5 groupes d'HTP selon leurs caractéristiques hémodynamiques et cliniques et leur étiologie: l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1) qui regroupe entre autres les formes idiopathiques, héritables, induites par certains médicaments ou certaines pathologies comme les connectivites ou l'hypertension portale ; l'HTP due à une pathologie cardiaque gauche (groupe 2) ; l'HTP due à une pathologie pulmonaire et/ou à l'hypoxie (groupe 3) ; l'HTP associée à des obstructions pulmonaires (groupe 4) dont les HTP thromboemboliques chroniques, et enfin, l'HTP avec des mécanismes multifactoriels incertains (groupe 5) [1] (Tableau 1).

Parmi ces différents groupes d'HTP, l'HTAP (également appelée HTP précapillaire) est une maladie multifactorielle de la circulation pulmonaire qui se définit par une PAPm au repos strictement supérieure à 20 mmHg en présence d'une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) \leq 15 mmHg et d'une résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 3 unités Wood [1]. Au niveau physiopathologique, l'HTAP se traduit par un remodelage et une hyperréactivité des artères pulmonaires de petit diamètre inférieur à 500 μ m [2]. En effet, un épaissement de la media, constituée principalement de cellules musculaires lisses (CML) vasculaires impliquées dans la vasoconstriction, est observé, ainsi qu'un remodelage adventitial avec la prolifération et la migration de fibroblastes, et également une prolifération de cellules endothéliales (CE) conduisant à la formation de lésions vasculaires de type néointimales et/ou complexes comme les lésions pléxiformes et singulières appelées SiMFIS (pour *singular millimetric fibrovascular lesions*) [2]. Même si la contribution de ces lésions vasculaires complexes reste encore mystérieuse, elles sont souvent absentes dans les différents modèles animaux d'HTP. Néanmoins, des lésions vasculaires proches peuvent se développer dans des modèles animaux d'HTP sévères qui combinent de l'hypoxie chronique à une injection de monocrotaline [3], ou de l'hypoxie chronique couplée à une injection d'un bloqueur du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (modèle de rat Sugén (SU5416) + hypoxie) [4]. De plus, une dysfonction endothéliale est également observée au niveau de l'intima comme le reflètent les altérations de la balance vasodilatation/vasoconstriction qui favorisent la constriction. Enfin, les artères pulmonaires

subissent une modification des contraintes mécaniques dont l'augmentation du tonus myogénique (augmentation de la pression intraluminale et des tensions pariétales) et la diminution du débit sanguin (diminution des forces de cisaillement) [5–7]. Cette altération des contraintes mécaniques au niveau des artères pulmonaires induit une modification de l'activation de canaux mécanosensibles.

Canaux mécanosensibles

Les canaux mécanosensibles (ou SAC pour *stretch-activated channels*) sont des canaux ioniques capables de convertir un stimulus mécanique en signal biologique. Ils sont sensibles à différentes forces mécaniques comme des forces de pression, tension ou cisaillement qui induisent des contraintes mécaniques au niveau de la membrane plasmique ou du cytosquelette sous-jacent conduisant à leur ouverture. Au niveau vasculaire pulmonaire, les SAC cationiques non sélectifs sont perméables au calcium (Ca^{2+}) et leur activation peut induire de nombreuses réponses physiologiques (contraction, prolifération, migration, etc.). Parmi les SAC, Piezo1 et TRPV4 (pour *transient receptor potential vanilloid 4*) sont largement exprimés au niveau des artères pulmonaires, jouant un rôle important dans le maintien du tonus myogénique [8].

Implication de Piezo1 et TRPV4 dans l'HTP

L'expression et l'activation des SAC ont été principalement étudiées dans un modèle animal d'HTP de groupe 3 (rats hypoxiques chroniques), où les rats sont placés dans un caisson hypobare (50 kPa) pendant 1 à 3 semaines [9]. Les effets de l'hypoxie peuvent également être évalués sur des cultures primaires de CML d'artères pulmonaires (CMLAP) conditionnées *in vitro* à 1% de dioxygène (O_2) pendant 48h à l'aide d'un incubateur tri-gaz [10].

Piezo1 est un canal mécanosensible qui s'organise en un complexe homotrimérique dont les monomères de 286 kDa forment une hélice à 3 pales entourant le pore du canal. Il est non sélectif pour le passage de cations (avec une perméabilité au Ca^{2+} supérieure à celle du sodium ou du césium) et possède une conductance unitaire d'environ 30 pS [11, 12].

Piezo1 joue un rôle majeur dans le développement vasculaire *in utero*. Ainsi, sa délétion induit une mort embryonnaire [13]. Il a été montré chez des souris que Piezo1 dans les CE contribue à la relaxation des artères intrapulmonaires [11] via la production de monoxyde d'azote (NO) par la NO synthase endothéliale (eNOS) [11, 14]. Il est aussi exprimé dans les CMLAP humaines, et plus particulièrement dans les CMLAP provenant de sujets atteints d'HTP.

TRPV4 est un canal polymodal de la large famille des TRP (pour *transient receptor potential*). C'est un canal cationique non sélectif (avec une perméabilité au Ca^{2+} très supérieure à celle au sodium (Na^+)) à rectification sortante. Sa conductance est d'environ 30 pS pour des potentiels négatifs [15]. Il s'assemble en homotétramères ou hétérotétramères pour former le canal. Un monomère est constitué de 871 acides aminés (98 kDa) et possède 6 domaines transmembranaires avec des extrémités N- et C-terminales cytosoliques. TRPV4 est sensible au stress mécanique (étirement, forces de cisaillement, osmolarité), mais aussi à la température, au pH ou aux produits du métabolisme de l'acide arachidonique comme les acides époxyeicosatriénoïques (EET) [16].

L'expression de TRPV4, ainsi que les courants ioniques transmembranaires en réponse à un de ses agonistes, sont augmentés dans des CMLAP issues de rats hypoxiques [17]. De plus, lors d'un conditionnement *in vitro* de CMLAP à l'hypoxie (1% O_2 pendant 48h), les cellules présentent une concentration calcique intracellulaire basale plus élevée, associée à une probabilité d'ouverture des SAC plus importante, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude des réponses calciques médiées par TRPV4 [10]. TRPV4 est également exprimé dans les fibroblastes adventitiels pulmonaires, où son activation induit leur prolifération et migration, ainsi que la production de matrice extracellulaire, participant au remodelage adventiciel observé dans l'HTP [18].

Conclusion et perspectives

Les SAC, et tout particulièrement TRPV4 et Piezo1, sont donc des acteurs majeurs dans le contrôle et la régulation du tonus vasculaire pulmonaire. Au niveau endothélial, les SAC participent à la production de NO impliqué dans la vasodilatation, alors qu'au niveau des CMLAP, leur activation favorise les processus de contraction, prolifération et migration impliqués dans les phénomènes d'hyperréactivité et de remodelage.

L'altération des forces mécaniques au niveau vasculaire pulmonaire lors de l'HTP modifie l'activation des SAC, induisant des réponses cellulaires dérégulées. Ainsi, les SAC sont suractivés au niveau des CMLAP amplifiant la réponse calcique menant à leur contraction, prolifération et migration, tandis que les réponses calciques au niveau des CE sont diminuées, limitant la production de NO, l'ensemble de ces phénomènes induisant une vasoconstriction des artères pulmonaires (Figure 1).

Une meilleure compréhension des voies de signalisation impliquant les SAC au cours du développement de l'HTP apparaît être essentielle et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de l'HTP.

Références

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019 ;53:1801913.
2. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019 ;53:1801887.
3. Morimatsu Y, Sakashita N, Komohara Y, Ohnishi K, Masuda H, Dahan D, Takeya M, Guibert C, Marthan R. Development and characterization of an animal model of severe pulmonary arterial hypertension. *J Vasc Res* 2012;49:33–42.
4. Abe K, Toba M, Alzoubi A, Ito M, Fagan KA, Cool CD, Voelkel NF, McMurtry IF, Oka M. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;121:2747–54.
5. Broughton BRS, Walker BR, Resta TC. Chronic hypoxia induces Rho kinase-dependent myogenic tone in small pulmonary arteries. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294:L797-806
6. de La Roque ED, Thiaudière E, Ducret T, Marthan R, Franconi J-M, Guibert C, Parzy E. Effect of chronic hypoxia on pulmonary artery blood velocity in rats as assessed by electrocardiography-triggered three-dimensional time-resolved MR angiography. *NMR Biomed* 2011;24:225–30
7. Wu D, Birukov K; Endothelial Cell Mechano-Metabolomic Coupling to Disease States in the Lung Microvasculature. *Front Bioeng Biotechnol* 2019;7:172.
8. Barbeau S, Gilbert G, Cardouat G, Baudrimont I, Freund-Michel V, Guibert C, Marthan R, Vacher P, Quignard J-F, Ducret T. Mechanosensitivity in Pulmonary Circulation: Pathophysiological Relevance of Stretch-Activated Channels in Pulmonary Hypertension. *Biomolecules* 2021 ;11:1389.
9. Ducret T, El Arrouchi J, Courtois A, Quignard J-F, Marthan R, Savineau J-P. Stretch-activated channels in pulmonary arterial smooth muscle cells from normoxic and chronically hypoxic rats. *Cell Calcium* 2010;48:251–9.
10. Parpaite T, Cardouat G, Mauroux M, Gillibert-Duplantier J, Robillard P, Quignard J-F, Marthan R, Savineau J-P, Ducret T. Effect of hypoxia on TRPV1 and TRPV4 channels in rat pulmonary arterial smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 2016;468:111–130 .

11. Lhomme A, Gilbert G, Pele T, Deweirdt J, Henrion D, Baudrimont I, Campagnac M, Marthan R, Guibert C, Ducret T, Savineau J-P, Quignard J-F. Stretch-activated Piezo1 Channel in Endothelial Cells Relaxes Mouse Intrapulmonary Arteries. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;60:650–8.
12. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010;330:55–60 .
13. Ranade SS, Qiu Z, Woo S-H, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM, Xu J, Mathur J, Bandell M, Coste B, Li Y-SJ, Chien S, Patapoutian A. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:10347–52.
14. Wang S, Chennupati R, Kaur H, Iring A, Wettschureck N, Offermanns S. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release. *J Clin Invest* 2016;126:4527–4536.
15. Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, Schultz G, Plant TD. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity. *Nature Cell Biology* 2000; 2:695–702.
16. Goldenberg NM, Ravindran K, Kuebler WM. TRPV4: physiological role and therapeutic potential in respiratory diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015;388:421–36.
17. Dahan D, Ducret T, Quignard J-F, Marthan R, Savineau J-P, Estève E. Implication of the ryanodine receptor in TRPV4-induced calcium response in pulmonary arterial smooth muscle cells from normoxic and chronically hypoxic rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;303:L824-33.
18. Cussac L-A, Cardouat G, Tiruchellvam Pillai N, Campagnac M, Robillard P, Montillaud A, Guibert C, Gailly P, Marthan R, Quignard J-F, Savineau J-P, Ducret T. TRPV4 channel mediates adventitial fibroblast activation and adventitial remodeling in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020 ;318:L135-L146

Tableau 1 : Classification des hypertensions pulmonaires (d'après [1])

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p>	<p>1.1 Idiopathique 1.2 Héritable 1.3 Induite par les médicaments et toxiques 1.4 HTAP associée à : 1.4.1 connectivite 1.4.2 infection par le VIH 1.4.3 hypertension portale 1.4.4 cardiopathie congénitale 1.4.5 bilharziose 1.5 HTAP avec réponse aux antagonistes calciques 1.6 HTAP avec signes d'atteinte veineuse / capillaire (maladie veino-occlusive pulmonaire / hémangiomasose capillaire pulmonaire) 1.7 Syndrome de l'HTP persistante du nouveau-né</p>
<p>2. Hypertension pulmonaire due à une cardiopathie gauche</p>	<p>2.1 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée 2.2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée 2.3 Valvulopathie 2.4 Maladies cardiovasculaires congénitales ou acquises entraînant une HTP post-capillaire</p>
<p>3. Hypertension pulmonaire due à une maladie respiratoire chronique ou à une hypoxie</p>	<p>3.1 Maladie respiratoire obstructive 3.2 Maladie respiratoire restrictive 3.3 Autres maladies pulmonaires mixtes restrictives et obstructives 3.4 Hypoxie sans maladie pulmonaire 3.5 Anomalies du développement pulmonaire</p>
<p>4. Hypertension pulmonaire due à une obstruction des artères pulmonaires</p>	<p>4.1 HTP thrombo-embolique chronique 4.2 Autres causes d'obstruction artérielles pulmonaires</p>
<p>5. Hypertension pulmonaire de mécanisme incertain ou multifactoriel</p>	<p>5.1 Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs 5.2 Maladies systémiques et métaboliques : histiocytose Langerhansienne, maladie de Gaucher, neurofibromatose, sarcoïdose 5.3 Autres : insuffisance rénale avec ou sans hémodialyse, médiastinite fibreuse 5.4 Cardiopathie congénitale complexe</p>

Légende de la figure

Figure 1

Schéma de l'implication des canaux mécanosensibles Piezo1 et TRPV4 dans l'hypertension pulmonaire. Les flèches rouges indiquent les modifications induites au cours du développement de l'hypertension pulmonaire au niveau des cellules endothéliales, musculaires lisses et fibroblastes des artères pulmonaires.

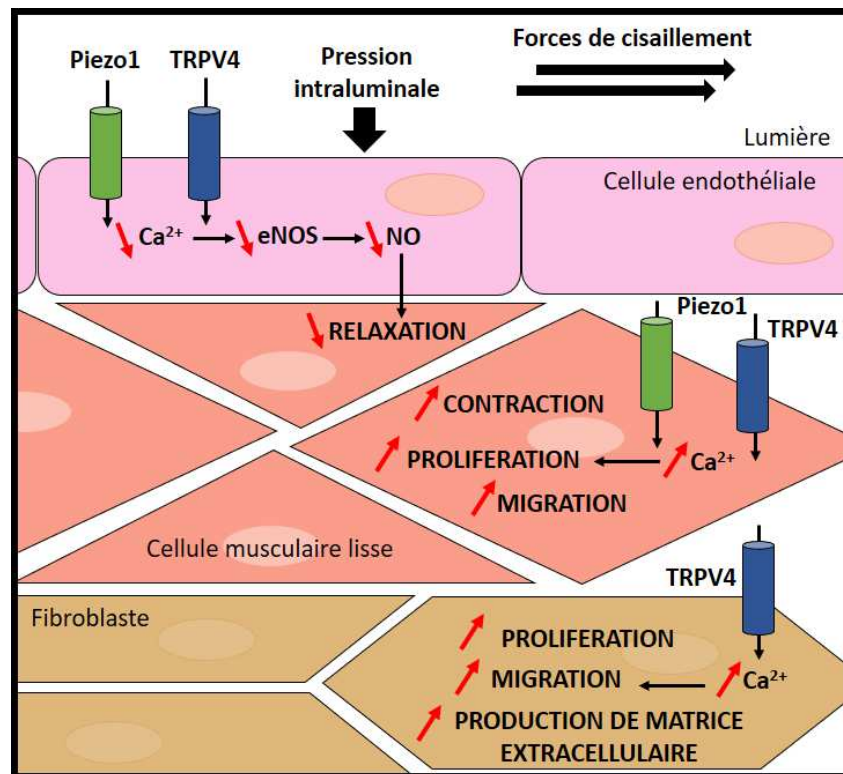


Figure 1