

Implications physiologiques et physiopathologiques de la sérotonine. Nouvelles données chez les souris KO

Par M. Hamon

INSERM U288, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. e-mail : hamon@ext.jussieu.fr

Reçu le 5 janvier 2004

D'abord identifiée comme étant responsable de la contraction des muscles lisses au niveau gastro-entérique (d'où sa première dénomination d'entéramine) et d'une puissante action vasoconstrictrice, la sérotonine (de « serum » et « tonus »; en fait la 5-hydroxytryptamine ou 5-HT) s'est révélée être une « amine biogène » douée de multiples actions aussi bien sur les tissus périphériques que dans le système nerveux central. La sérotonine est en effet à la fois une neurohormone qui joue un rôle clé dans le contrôle de fonctions aussi diverses que la vasomotricité, la motricité gastro-entérique, la sécrétion du fluide intestinal, l'hémostase, la sensibilité à des stimulations nociceptives, etc., à la périphérie, et un neuromédiateur parmi les plus importants du système nerveux central. De fait, les neurones sérotoninergiques, qui synthétisent et libèrent la sérotonine dans les structures cérébrales et dans la moelle épinière, sont impliqués dans le contrôle du rythme veille-sommeil, de la nociception, de la thermorégulation, de la prise alimentaire, de la locomotricité, du comportement sexuel et d'autres comportements en rapport avec l'affect et les émotions. Il est ainsi clairement établi qu'un déficit dans la neurotransmission sérotoninergique est associé à un comportement impulsif, voire à une hétéro- ou auto-agressivité (comportement suicidaire). La caractérisation de composants clés pour la neurotransmission sérotoninergique centrale et/ou les actions physiologiques de la sérotonine sur les tissus périphériques a conduit à l'identification de la tryptophane hydroxylase, l'enzyme hautement spécifique et limitante pour sa synthèse, d'une pluralité de récepteurs spécifiques et d'un transporteur situé dans la membrane plasmique et dont l'activité influe directement sur la concentration extracellulaire de l'amine, au voisinage immédiat de ses récepteurs. En agissant sur ces diverses cibles moléculaires que sont la tryptophane hydroxylase, les récepteurs, le transporteur, il est possible de moduler l'action de la sérotonine, de la bloquer, voire au contraire de la renforcer, et ainsi d'affecter les multiples fonctions périphériques et centrales sur lesquelles elle exerce un contrôle physiologique. Ce type de recherches, engagé depuis une trentaine d'années, a abouti à des molécules qui sont devenues des médicaments d'utilisation courante; il s'agit en particulier des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui sont les antidépresseurs les plus prescrits aujourd'hui (Prozac®, Deroxat®, Seropram®, Zoloft®, etc.), des agonistes spé-

cifiques des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} de la famille des triptans (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, etc.) pour stopper la crise migraineuse, et des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, etc.) pour prévenir les nausées et vomissements causés par les traitements (chimiothérapie, radiothérapie) anticancéreux.

Depuis quelques années, une nouvelle ère dans l'étude des implications physiologiques et physiopathologiques de la sérotonine est apparue avec la possibilité de générer des souris mutantes n'exprimant pas la tryptophane hydroxylase, tel ou tel de ses récepteurs ou encore son transporteur. C'est d'ailleurs dans le cas de la sérotonine que ce type d'études a commencé car la première recombinaison homologue réussie ayant conduit au knock-out d'un gène codant un récepteur de neuromédiateur a été celle du gène du récepteur 5-HT_{1B} (Saudou *et al.*, 1994). Depuis, le knock-out de pratiquement tous les gènes codant les récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{3A}, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, 5-HT₇) ou son transporteur plasmique (SERT ou 5-HTT) a été réalisé, et l'étude approfondie des phénotypes des souris mutantes ainsi obtenues a conduit à de nouvelles découvertes qui sont autant de pistes pour la mise au point de stratégies thérapeutiques innovantes.

Quelques-uns des auteurs de ces découvertes en France ont bien voulu participer à une séance de la Société de Biologie pour faire le point sur l'apport des souris mutantes aux connaissances actuelles sur les implications physiologiques et physiopathologiques de la sérotonine. C'est ainsi que F. Côté *et al.* (voir page 7), en réalisant le knock-out du gène connu de la tryptophane hydroxylase (TPH1), ont montré qu'il en existait en fait un deuxième, codant une enzyme (TPH2) homologue mais exprimée uniquement dans les neurones sérotoninergiques. La localisation à la fois périphérique et centrale de la sérotonine correspond donc à deux compartiments distincts (notamment du fait de la barrière hémato-encéphalique) capables, chacun d'eux, de la synthétiser, mais par des enzymes différentes. Cette découverte laisse à penser qu'il doit être possible de moduler la synthèse de sérotonine spécifiquement dans le système nerveux central et pas à la périphérie, et inversement, ouvrant ainsi de nouvelles pistes pour la mise au point de médicaments à action purement centrale (neuronale) ou purement périphérique. D'ores et déjà, l'étude phénotypique des souris TPH1^{-/-} a révélé des anomalies majeures au niveau cardiaque (Côté *et al.*, 2003),

relançant l'intérêt des recherches sur l'implication physiologique et physiopathologique de la neurohormone sur la fonction cardio-vasculaire.

Un autre knock-out affectant la physiologie cardiaque est celui du gène codant le récepteur 5-HT_{2B} qui a été réalisé par L. Maroteaux *et al.* (voir page 22). Selon ces auteurs, des anomalies fonctionnelles du récepteur 5-HT_{2B} seraient à l'origine de cardiomyopathies, et ce récepteur pourrait également jouer un rôle majeur dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire. De fait, la sérotonine est une molécule clé pour cette pathologie puisque d'autres auteurs ont montré, toujours grâce à l'utilisation de souris knock-out, que le transporteur de la sérotonine pouvait constituer une cible d'intérêt majeur pour une nouvelle stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire (Eddahibi *et al.*, 2000).

Parmi les troubles fonctionnels les plus régulièrement observés chez les souris knock-out n'exprimant pas tel ou tel acteur de la neurotransmission sérotoninergique figurent des anomalies du rythme veille-sommeil. J. Adrien (voir page 30) fait le point dans ce domaine, montrant en particulier comment l'analyse phénotypique approfondie de souris mutantes a permis de préciser le rôle de la sérotonine dans la physiologie des différents états de vigilance, notamment le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal, au cours duquel se déroule l'essentiel de l'activité onirique.

Un lien privilégié entre le sommeil et la prise de nourriture est bien établi non seulement dans la tradition populaire (« qui dort dîne »!), mais aussi au plan physiologique. La sérotonine en est l'un des acteurs et, de fait, l'activation (indirecte) des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{2C} cérébraux produite par l'administration de dex-fenfluramine a longtemps été le traitement anorexigène le plus prescrit chez les sujets obèses, avant que cette molécule soit définitivement retirée du marché du fait des anomalies cardio-pulmonaires qu'elle entraîne, aussi via la sérotonine, mais périphérique cette fois. En réalisant le knock-out du gène codant le récepteur 5-HT₄, V. Compan *et al.* (voir page 37) ont obtenu des souris mutantes qui présentent des anomalies du comportement de prise alimentaire, en particulier une insensibilité à l'action anorexigène du stress et d'agents pharmacologiques tels que l'ecstasy (utilisée par ailleurs dans les rave parties). A partir de données expérimentales convaincantes, elle suggère que le récepteur 5-HT₄ pourrait devenir une cible d'intérêt thérapeutique non seulement pour le traitement des troubles des conduites alimentaires (anorexie, boulimie) mais aussi pour l'aide au sevrage chez des sujets toxicomanes. De fait, on peut espérer que, dans ce domaine également, la poursuite des recherches aboutira à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques centrées sur la sérotonine (cf. Hamon, 2002; Kelai *et al.*, 2003).

Enfin, comme le rappelle P. Gaspar (voir page 18), la sérotonine est aussi une molécule morphogène dont la présence à des périodes critiques au cours du développement fœtal et périnatal est indispensable à l'organogenèse cérébrale (Lauder et Krebs, 1978). En particulier, le manque relatif de sérotonine cérébrale chez l'enfant phénylcétonurique est l'un des éléments à l'origine de son

retard cognitivo-mental (Emerit *et al.*, 1992). Les études que P. Gaspar a conduites sur plusieurs souris mutantes dépourvues de tel ou tel acteur clé de la neurotransmission sérotoninergique montrent à quel point la sérotonine (notamment au travers de son action sur le récepteur 5-HT_{1B}) contrôle la mise en place des connexions neuronales au cours de la maturation cérébrale.

On peut donc s'attendre à des conséquences physiopathologiques et comportementales de ces anomalies, qui ne résultent pas directement du knock-out spécifique d'un gène en particulier, mais plutôt des perturbations majeures et définitives que l'absence de son expression a pu engendrer à des phases critiques du développement. En d'autres termes, le knock-out *constitutif* de gènes spécifiques apporte certes des données nouvelles sur les implications physiologiques et physiopathologiques de la sérotonine, et les cinq contributions réunies dans ce numéro en sont une brillante illustration. Mais, cette approche a aussi ses limites puisqu'elle engendre des altérations anatomo-fonctionnelles qu'on pourrait à tort attribuer spécifiquement à l'invalidation d'un gène alors qu'elle résultent de perturbations induites secondairement, du fait d'anomalies générées de façon définitive au cours du développement. Une deuxième génération de souris mutantes est en gestation chez lesquelles il sera possible d'invalider un gène à un moment choisi de la vie chez l'adulte, dans un type cellulaire donné, et qui plus est, de façon réversible. De tels modèles expérimentaux permettront d'éliminer les problèmes inhérents au knock-out constitutif. Il y a fort à parier qu'ils conduiront à d'autres découvertes sur cette petite molécule si riche d'implications fonctionnelles et d'applications thérapeutiques qu'est la sérotonine.

BIBLIOGRAPHIE

- Côté F., Thévenot E., Fligny C., Fromes Y., Darmon M., Ripoche M. A., Bayard E., Hanoun N., Saurini F., Lechat P., Dandolo L., Hamon M., Mallet J. & Vodjdani G., Disruption of the non-neuronal TPH1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, 13525-13530.
- Eddahibi S., Hanoun N., Lanfumey L., Lesch K. P., Raffestin B., Hamon M. & Adnot S., Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J. Clin. Invest.*, 2000, 105, 1555-1562.
- Emerit M. B., Riad M. & Hamon M., Trophic effects of neurotransmitters during brain maturation. *Biol. Neonate*, 1992, 62, 193-201.
- Hamon M., Mécanismes neurobiologiques de la dépendance : implication de la sérotonine. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186, 35-45.
- Kelai S., Aïssi F., Lesch K. P., Cohen-Salmon C., Hamon M. & Lanfumey L., Alcohol intake after serotonin transporter inactivation in mice. *Alcohol Alcohol.*, 2003, 38, 386-389.
- Lauder J. M. & Krebs H., Serotonin as a differentiation signal in early neurogenesis. *Dev. Neurosci.*, 1978, 1, 15-20.
- Saudou F., Amara D. A., Dierich A., Le Meur M., Ramboz S., Segu L., Buhot M. C. & Hen R., Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science*, 1994, 265, 1875-1878.