

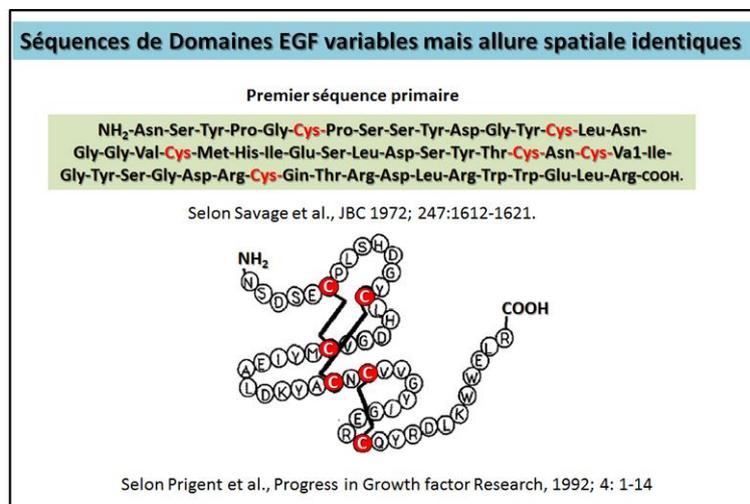
Neuréguline

INTRODUCTION

En fait dans un premier temps ce champs particulier de recherches étudiait la liaison entre la structure de [la peau et la puissance de la prolifération](#) des cellules épithéliales ce qui a permis de distinguer deux types de cellules de l'épiderme: (a) les cellules avec moins d'énergie et de prolifération des cellules ayant un plus grand pouvoir de prolifération. Puis dans les années [1970 il y aura l'identification d'un polypeptide](#) de 53 résidus que l'on baptise EGF (= Epithelial/Epidermal Growth Factor) ne possédant que 6 résidus cystéines et dont les 6 derniers résidus ne semblent pas essentiels pour une activité biologique.

Ensuite un dizaine d'année plus tard, on va parler de l'identification d'une protéine [baptisée la Héréguine](#) (HRG-alpha), une protéine d'environ 45-kilodalton qui fut à partir du milieu conditionné d'une lignée cellulaire de tumeur du sein humaine.

Puis en 1983 on va identifier et purifier partiellement [un facteur de faible poids moléculaire](#) capable d'induire la synthèse des récepteurs de l'acétylcholine et de favoriser leurs l'agrégation. Durant l'année 1985 deux équipes de recherches indépendamment découvrent un facteur qui semble capable [au cours d'un essai biologique](#) favoriser la hausse de l'activité de la choline acétyltransférase dans des neurones sympathiques cultivés pendant 12-15. De plus **un tel facteur** de taille variable, de 21-25 à 45 kDa, résiste à [une présence durant 10 minute à 100°C](#) sans perdre son activité



Puis dans les années 1990 les découvertes s'accélérent en particulier sur [une nouvelle famille de protéines](#) qui se ressemblent dites « EGFR-like » (=Epidermal Growth Factor Receptor). En 1994 on parle d'une famille des facteurs de différenciation Neu ([NDF= Neu Differentiation Factors](#)) et on va explorer l'activité biochimique de ces différentes isoformes de NDF. Le clonage exhaustive a révélé l'existence de six distinctes formes fibroblastique dites pro-NDF, dont la structure transmembranaire de base comprend un motif de type immunoglobuline et un domaine dit facteur de croissance épidermique (EGF). La grande variation structurelle est cependant limitée et on identifie trois domaines: la partie C-terminale du domaine de EGF, le tronçon adjacent qui est trans-membranaire, et le domaine cytoplasmique de longueur variable. On a lors une première allure générale d'un motif EGF et

de ses variantes selon la source. Une illustration donne un schéma récapitulatif de ce premier constat.

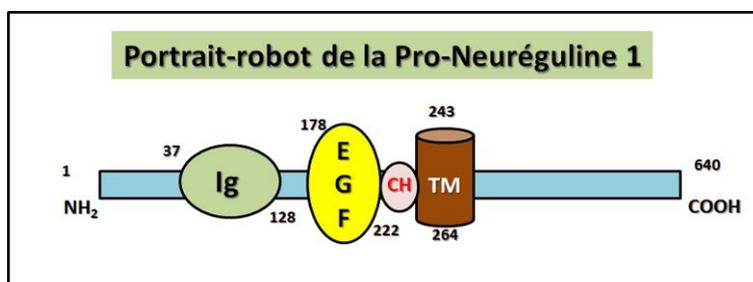
Ainsi il va être observé que parmi les composants de la [famille des polypeptides de type Héréguline](#), il existe des variants d'épissage mais un seul gène et le domaine correspondant au facteur de croissance épidermique est bien conservé (EGF) ce qui laisse penser qu'il pourrait être le principal déterminant de leurs activités biologiques.

Puis cette même année on va progressivement découvrir qu'il existe une forme précurseur beaucoup plus longue que l'on nommera « Pro- » et dont il va ensuite exister diverses formes solubles (clivage enzymatique par la Subtilisine) qui porteront dans [un premier temps le nom de ARIA](#) (=Acetylcholine-Receptor Inductible Activity).

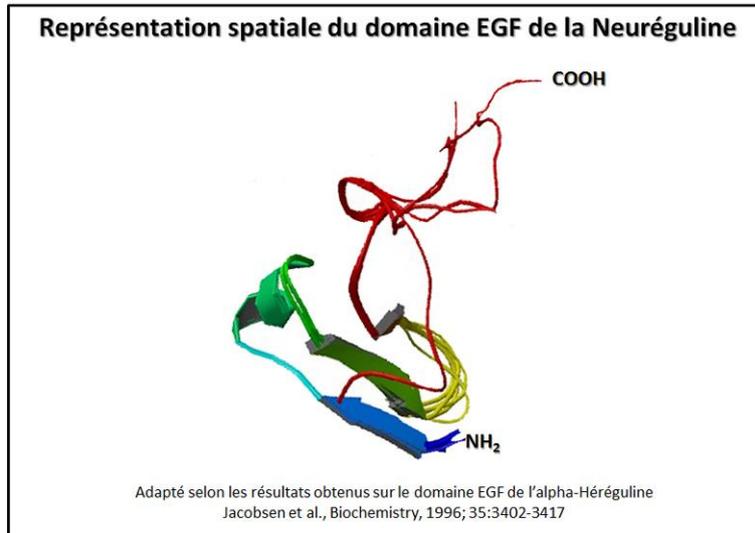
Les Neurégulines

Tableau récapitulatif des séquences des Neurégulines			
Protéine	PM	Gène	Sites d'expression
Pro-NRG1	71 kDa	8p12-p21	Membrane cellulaire
Pro-NRG2	92 kDa	5q23-q33	Membrane cellulaire
Pro-NRG3	78 kDa	10q22	Membrane cellulaire

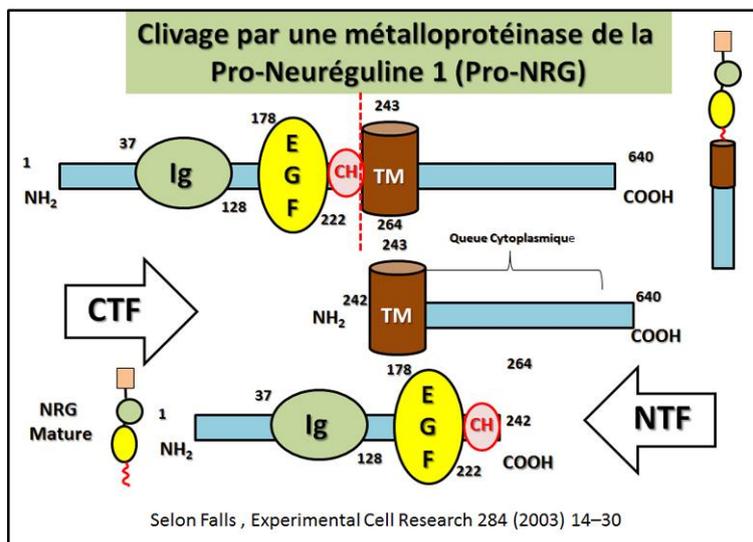
Aujourd'hui après de nombreux sigles différents parmi lesquels on trouve : Acetylcholine receptor-inducing activity (**ARIA**), Breast cancer cell differentiation factor (**p45**), Glial growth factor (**GGF**), Héréguline (**HRG**), mais aussi un peu plus tard nommée comme "Neu differentiation factor Sensory and motor neuron-derived factor" (**Neu-HERG**) avec divers sigles comme **GGF**, **HGL**, **HRGA**, **NDF**, **SMDF**, puis la nomenclature définitive est établie pour parler de la **Pro-NRG** pour le précurseur intact tandis que la forme clivée sera identifiée comme la **Neuréguline** soit **NRG** dont le chiffre de 1 à 3 qui va permettre de décliner dans un premier temps l'existence de 43 isoformes avec pour plus de détails les liens Swiss Prot respectivement : [Q02297](#) : [O14511](#) ; [P56975](#) . Un tableau récapitulatif donne un résumé des séquences correspondantes.



Avec ces diverses indications de séquences il était possible de dresser un portrait-robot de la **Neuréguline** et de ses principaux domaines. Du N-terminal au C-terminal on trouve un domaine Ig-like puis le domaine **EGF-like** suivi du domaine transmembranaire TM et d'une séquence que l'on va localiser dans le cytoplasme de la cellule. .



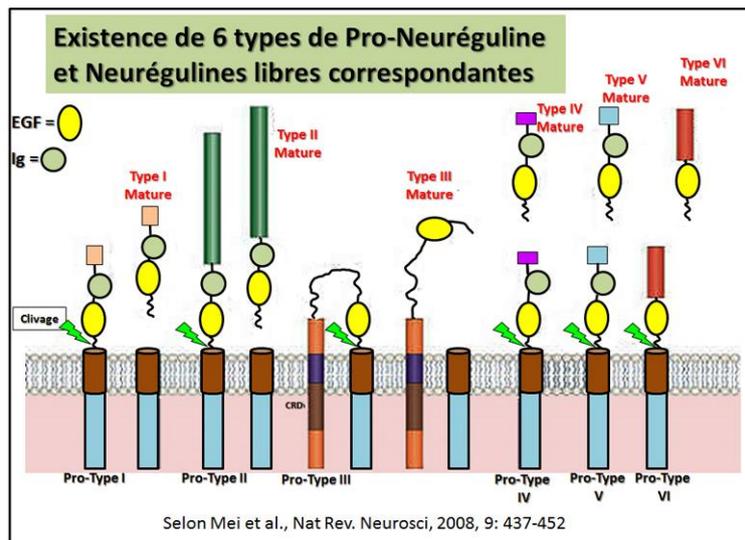
Pour autant cette protéine Pro-Neuréguline va donner avec le segment juste avant la zone transmembranaire sera susceptible d'être excisé pour donner une partie soluble ne contenant que les domaines **Ig-like et EGF-like**, on parle alors de la **forme de Neuréguline soluble**. Un nouveau clivage juste avant les 53 résidus constituant le domaine EGF sera également possible pour libérer un **domaine EGF- libre et soluble**. On trouvera alors sur un schéma présenté ci-contre une [représentation de la structure spatiale](#) de la partie correspondant à environ 60 résidus du **domaine EGF-Like soluble de la Neuréguline** fortement déduit de la structure de l'Alpha-Héréguline en solution.



Dans le détail on découvre alors que dans [les fibroblastes au moins une métalloprotéinase](#) va réaliser la coupure au sein d'une région richement glycosylée (domine STALK et/ou CH) juste avant le domaine transmembranaire ce qui transforme une pro-Neuréguline en 2 segments la portion N-terminale (NTF) qui va contenir la région du domaine EGF-like bioactive et la partie C-terminale (CTF) aussi nommée comme la queue cytoplasmique restant dans le cytoplasme. Un schéma présenté ci-contre résume cette étape.

Par ailleurs en 1995 on va alors investir des recherches sur [la Neuréguline et de potentiels récepteurs](#). Puis des comparaisons de séquences ont lieu entre [SMDF, GGF, HRGb^{ta1}, et ARIA](#).

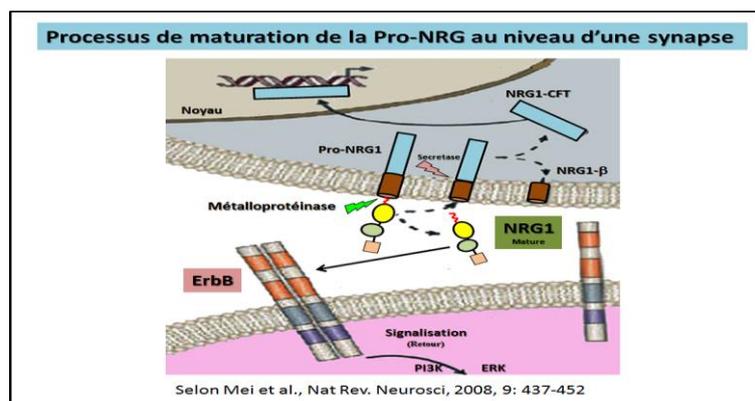
Puis en 1997 un premier bilan est réalisé [sur les Neurégulines](#) et les potentiels récepteurs. Puis ce sera l'identification de [nouvelles isoformes de la Neuréguline](#) par exemple la forme **gamma de l'Héréguline** qui tout comme les autres entités de cette famille de protéines présente des épissages alternatifs multiples.



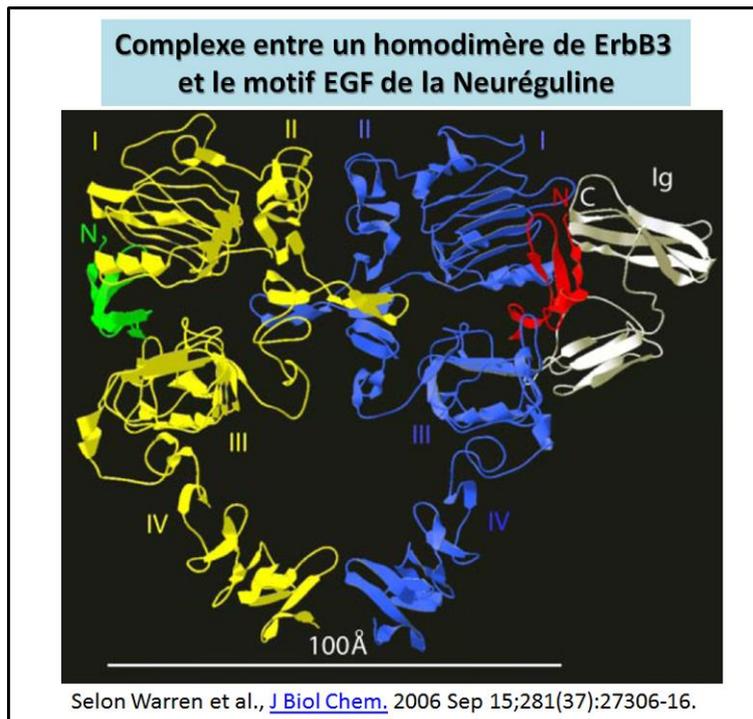
Enfin, plus tard **en 2008** on va finalement compter [6 isoformes complètes de Pro-NRGs](#) et le profil de chacune accrochée à la membrane figure dans le schéma présenté ci-contre et directement issu de l'article en référence. Les formes matures et libre pour 5 d'entre elles figure également sur ce schéma récapitulatif et sont indiquée comme les formes matures correspondantes (identifiées en rouge sur le schéma). Pour plus de détails sur l'épissage qui a donné naissance à ces diverses formes consulter l'article de référence).

Rôle des Neurégulines

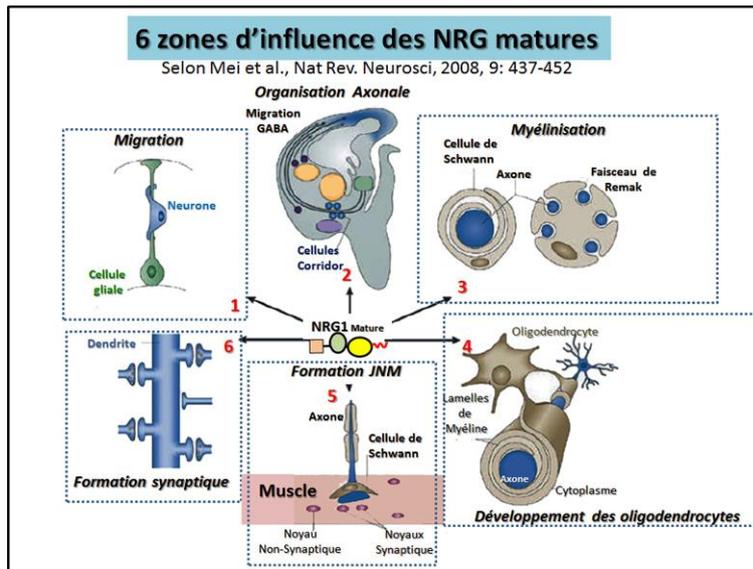
En 2006 un travail original démontre une participation active de la **Neuréguline** dans le [processus de myélinisation des axones](#).



Par ailleurs une illustration résume [les implications de la maturation de l'entité Pro-NRG](#) en ses divers dérivés d'une part cytoplasmique et d'autre part intra-synaptique au niveau d'une synapse. Ancré à la surface du nerf il y a la présence de la **protéine dite Pro-NRG**. Si on observe bien tout d'abord la libération extracellulaire par une métalloprotéinase de la **partie EGF libre** de la **Neuréguline-mature**, un autre clivage réalisé par une gamma-Secretase intra cytoplasmique libère le domaine cytoplasmique qui est relocalisé dans le noyau pour réaliser un contrôle en retour pour contrôler la **régulation de la transcription du gène**. Par ailleurs **une protéine de la famille des ErbB** va alors servir de site de liaison pour la partie soluble correspondant à la **Neuréguline-mature**. À ce stade des recherches ni le processus exact, ni l'importance d'une éventuelle importance d'une étape de phosphorylation n'est alors connu.



Une étude de 2006 analyse alors la formation d'un [dimère du récepteur ErbB3 avec le domaine EGF de la Neuréguline](#). On trouve sur le schéma présenté ci-contre, une représentation spatiale de la chaîne respective colorée en bleu et en jaune pour chaque protéine ERB3 avec leurs domaines respectifs figurant comme les motifs I à IV. Le domaine EGF-like de la Neuréguline figure en vert et en rouge avec la présence **du domaine adjacent Ig-like** qui figure en blanc.

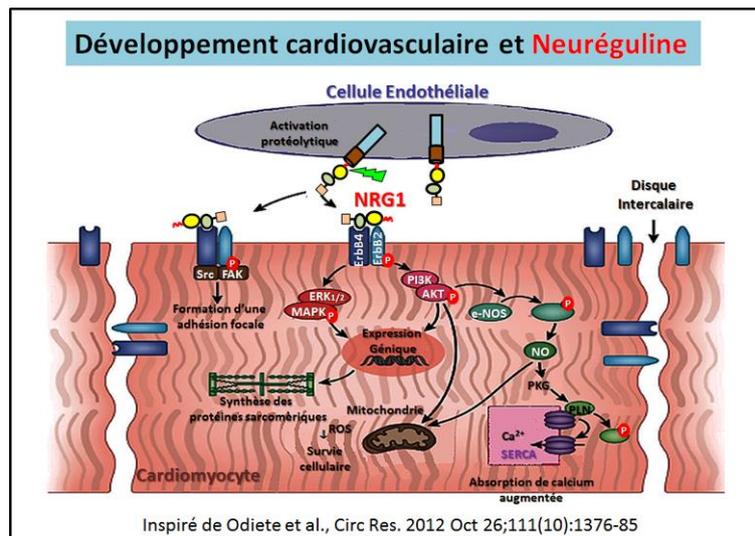


Une représentation [schématique montre les 6 zones pour un rôle de la Neuréguline](#)-mature au niveau des différentes synapses excitatrices typiques. Dans le détail (chiffres de 1 à 6 en rouge) on trouve que : La Neuréguline qui peut être libérée par les neurones pour stimuler la formation et la maintenance des cellules gliales radiales qui sont nécessaire pour une migration radiale des zones ventriculaires vers la surface de la pie-mère (1) ; Une migration tangentielle des GABA_A niveau inter neuronaux ce qui va requérir la Neuréguline dans la région corticale, la navigation d'un axone Thalamo-Cortical au travers le diencephale nécessite alors l'expression des Neuréguline au niveau des cellules corridors (2) ; La myélinisation du nerf périphérique est contrôlé par une large présence de Neuréguline produite par les axones (3) ; La présence de Neuréguline qui doit être régulée par le développement des oligodendrocytes et la myélinisation des axones dans le système nerveux central SNC (4) ; La Neuréguline qui est indispensable à la formation de la jonction Neuromusculaire JNM probablement via un effet sur la différenciation et la survie des cellules de Schwann (5) ; La Neuréguline qui est aussi impliquée pour stimuler la formation des synapses du SNC (6). (Voir des détails supplémentaires dans l'article original qui est en référence).

Au cours de l'année 2008 de nombreuses avancées furent réalisées sur [le mécanisme d'action de la Neuréguline](#) et des formes différentes issues du même gène mais produisent des protéines dont chacune possède un rôle spécifique. Puis on va découvrir une implication nouvelle des Neurégulines [dans le développement des cancers](#). En fait chez la souris la surexpression des Neurégulines dans les tissus mammaires favorise la génération des adénocarcinomes et augmente la propagation métastatique de cancer du sein. En outre, la réduction par l'utilisation d'oligonucléotides antisens spécifique de la Neuréguline réduit la tumorigénèse et la métastase des cellules cancéreuses du sein). En outre, il est observé que chez de nombreux patients atteints de cancer du sein la présence des Neurégulines exprimées est en corrélation avec la réponse clinique à certains traitements anti-tumoraux.

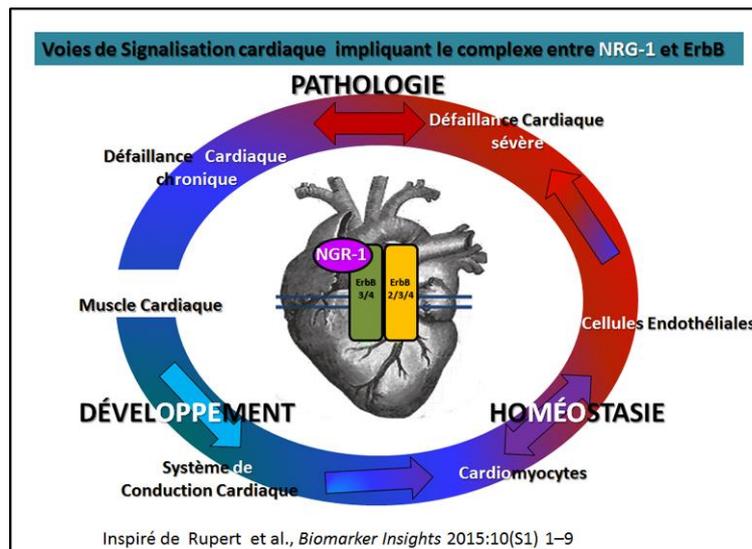
En 2009, une attention particulière est porté sur la [Neuréguline NRG-1 et son récepteur ErbB](#) qui vont être activés par une cascade de signalisation impliquant Erk 1/2, Akt, et FAK. En outre, ce complexe interagit avec d'autres systèmes tels que le complexe de l'Adhésion Focale impliqué dans la β -stimulation adrénergique **au niveau du cœur**. La figure n°2 de l'article en référence résume la situation des diverses voies de signalisation impliquant **la Neuréguline**. **Puis en 2011**, les relations entre la [Neuréguline et les récepteurs erbB2 et](#)

[erbB4](#) dans le cœur sont mieux compris. Les Neurégulines sont exprimés dans le cœur des adultes au niveau des cellules endothéliales micro vasculaires, et elles agissent sur les myocytes adjacents après une libération protéolytique par une métalloprotéinase matricielle. L'activation du dimère erbB2 et erbB4 récepteur de la Neuréguline conduit à une activation en aval des signaux qui régulent la biologie des myocytes. (Un schéma contenu dans l'article en référence résume la situation).



En 2012, de nouvelles données permettent de mieux appréhender le rôle de la voie de signalisation Neuréguline / ErbB2 / ErbB4 dans le Cœur avec des informations particulières sur les effets en ce qui concerne la prolifération des cardiomyocytes. Une illustration résume dans un cardiomyocyte l'ensemble des étapes du développement dans lesquels la Neuréguline va jouer un rôle important ce qui aura bien sur des conséquences si une altération de la Neuréguline est constatée. Le schéma présenté ci-contre illustre ce chapitre.

Puis en 2013, le facteur de croissance des cellules gliales de type 2 (GGF2), une isoforme intraveineuse de la Neuréguline-1 β améliore la fonction ventriculaire gauche, de même que l'expression génique et protéique de cette protéine chez le rat après un infarctus du myocarde. Une année plus tard on découvre que la Neuréguline participe activement à la signalisation entre cellule endothéliales et cardiomyocytes. On va également lui attribuer des effets aussi bien anti-fibrotique que de type anti-remodelage dans un contexte d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs dans l'alvéole pulmonaire en développement il est rapporté une participation importante pour le complexe Neuréguline-Erb4.



En 2015 la Neuréguline 1 est définie comme une protéine [susceptible d'améliorer la tolérance au glucose](#) chez les rats aussi bien adultes que plus rats âgés. Cependant une étude relativement bien documentée résume et montre dans le détail l'importance et le rôle précis de la Neuréguline dans le développement cardiaque ainsi que dans les cas de déficience en Neuréguline. Les caractéristiques de la maladie en particulier dans le cœur sont [analysées et résumées dans un seul diagramme](#) qui est présenté ci-contre .

Chez la souris db/db (voir détail dans la référence indiquée) ce travail indique que la forme de **Neuréguline de type 1** est [capable d'améliorer la tolérance au glucose](#).

Pathologies et Neurégulines

En 1999 c'est la forme Neuréguline de type 2 qui est proposée comme protéine candidate pour une forme autosomale liée au chromosome 5 de la maladie humaine dite de « [Charcot-Marie-Tooth disease](#) ».

En 2002 jusqu'à cette date rien n'était connu et pour la première fois [on va identifier la Neuréguline](#) (NRG1) en tant que **gène candidat pour la Schizophrénie**. En effet comme cela est indiqué plus haut la NRG1 est exprimée au niveau des synapses du système nerveux central et a un rôle clair dans l'expression et l'activation des récepteurs de neurotransmetteurs, y compris les récepteurs de glutamate, ce qui en fait une cible potentielle d'altération responsables des symptômes observés lors d'une Schizophrénie.

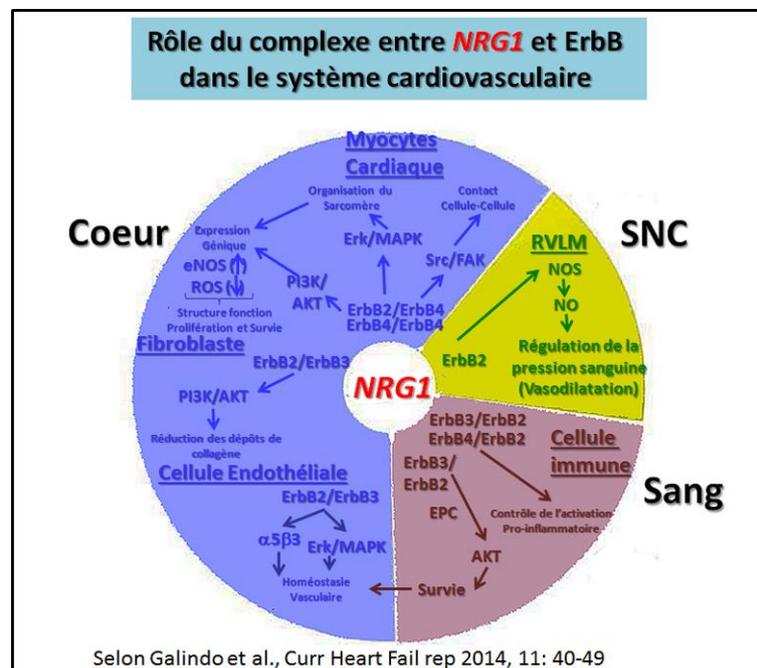
En 2006 on va identifier un modèle animal qui possède [une Neuréguline mutée](#) dans sa région transmembranaire, la souris Nrg1 TM HET, qui possède pour cette séquence particulière une mutation faux-sens dans l'exon 11 avec la présence d'une Leucine pour une Valine et cet animal montre un **phénotype Schizophrénique typique**, qui est de plus caractérisé par une hyper locomotion dépendante de l'âge.

Par ailleurs en 2012, les récentes découvertes impliquent la [Neuréguline dans le développement du cœur](#) et de fait en font une cible importante pour en cas de déficience provoquer **des pathologies cardiaques**. Puis, il est rapporté que dans la maladie de **Hirschsprung**, une relation altérée entre [RET et NRG1](#), serait responsable de cette pathologie. (En fait la protéine RET (Synonymes:CDHF12, CDHR16, PTC, RET51 résulte

d'un clivage du Proto-oncogene c-Ret (protéine de 1071 résidus) qui donne d'une part une kinase soluble RET d'environ 310 résidus et un fragment ancré à la membrane de 679 résidus.)

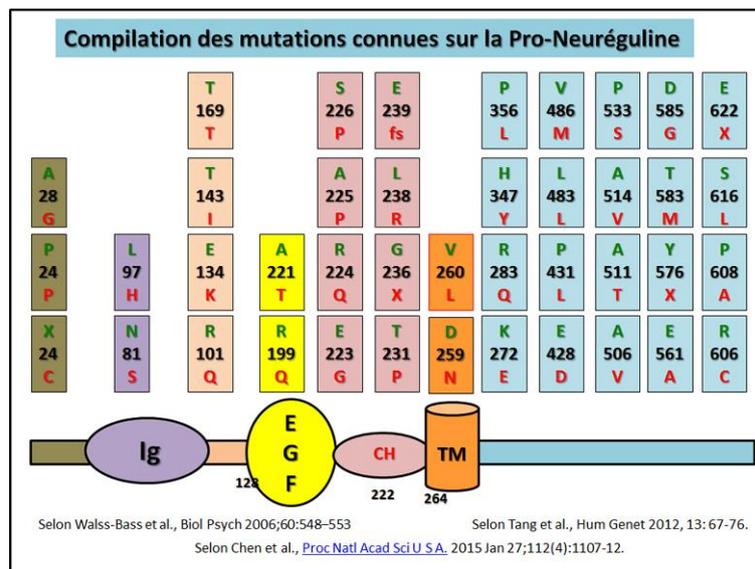
Un constituant majeur du cannabis, le Cannabidiol (CBD) est utile pour son potentiel thérapeutique dans le traitement psychiatrique des troubles associés à la Schizophrénie. On va lors mettre en évidence que les effets neurocomportementaux sont clairement distincts si on étudie sur les [souris mutantes de type Nrg1 TM HET les effets du Cannabidiol](#). De plus les souris mutantes sur la Nrg1 dans son domaine transmembranaire montrent [une altération de la sensibilité aux actions neurocomportementaux](#) suite à l'exposition répétée **au THC** (=Δ(9)-TetraHydroCannabinol) durant l'adolescence. Ainsi les connaissances acquises permettent en 2013 de mieux définir l'implication de [la Neuréguline dans le développement de la Schizophrénie](#) et de proposer des animaux modèles pour son étude. Un autre travail indique qu'en [cas de Diabète de type 1](#) on observe une abrogation de l'augmentation compensatoire de l'infarctus par le complexe Neuréguline-1β / ErbB en réponse à un infarctus du myocarde résultant d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Puis, on trouve dans l'article en référence un [répertoire des Phénotypes comportementaux](#) chez les modèles animaux atteints de schizophrénie en relation avec de multiples combinaisons de facteurs génétiques et environnementaux. On découvre également en 2013, [une variante de faux-sens](#) (changement d'une Méthionine pour une Thréonine) dans le **gène codant pour la Neuréguline 1** est associé à la schizophrénie et de la mort subite d'origine cardiaque. Le **domaine transmembranaire de la Neuréguline s'il est altéré va provoquer** un déséquilibre entre l'expression des récepteurs glutamatergique et dopaminergique chez la souris.



Ensuite les études montrent que **la Neuréguline** peut être considérée comme une axe de [thérapie pour l'insuffisance cardiaque](#) et se révèle alors comme un médiateur de remodelage inverse. Un schéma récapitulatif montre le rôle central de la Neuréguline au sein du système cardiovasculaire

De plus il apparait que la **Neureguline-1 β** induit au [stade embryonnaire des cellules souches cardiomyogénèse](#) via les récepteurs ErbB3 / ErbB2. Une délétion génétique partielle de la [Neuréguline 1 module les effets du stress](#) sur le déclenchement de la réponse sensorielle, la morphologie dendritique, et l'activité de l'axe HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) chez les souris adolescentes. Une nouvelle [thérapie efficace pour traiter une insuffisance cardiaque](#) et jouer le rôle de médiateur inverse du remodelage cardiaque. De nouvelles approches permettent de [mieux identifier les mutations](#) non-sens sur la Neuréguline et l'impact sur le **développement d'une Schizophrénie**.



Une revue donne actuellement une [vue détaillée sur l'expression de la Neuréguline 1](#) expression et sur les anomalies électrophysiologiques chez la souris mutante hétérozygote. Une approche sur un pronostic et une thérapie en relation avec le développement d'un adénocarcinome gastrique chez les chinois associe également des **mutations au niveau de la Neuréguline**. Une compilation de l'ensemble des mutations trouvées sur les Neuréguline figure dans le diagramme suivant en associant les résidus mutés avec les région et domaines trouvés sur la Neuréguline.

En 2020, cette étude porte sur le rôle de [la neuréguline et des cellules souches comme thérapie post-infarctus](#) du myocarde. L'exploration de thérapies alternatives est en cours, y compris l'utilisation du facteur de croissance cardiaque neuregulin-1 (NRG-1). La recherche a démontré que NRG-1 a non seulement des effets directs sur les cardiomyocytes (CM) mais agit également dans les tissus soutenant les CM.

Plus particulièrement cette analyse indique que [la forme Neuregulin-1, est une protéine microvasculaire dérivée](#) de l'endothélium, qui protège contre les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique. Ainsi, de nouvelles recherches sont nécessaires de toute urgence pour réaliser des percées dans des traitements prometteurs. La neuréguline-1 (NRG-1), qui est une protéine dérivée de l'endothélium et le ligand des récepteurs ErbB, exerce des effets cardioprotecteurs et est rapidement régulée à la hausse pendant l'IR.

En 2021, cet article porte [sur la neuréguline-1 qui compense le déficit en oxyde nitrique synthase endothéliale](#). Les cellules endothéliales (CE) sécrètent différents signaux paracrines qui modulent la fonction des cellules adjacentes ; deux exemples de ces signaux paracrines sont l'oxyde nitrique (NO) et la neuréguline-1 (NRG1), un facteur de croissance cardioprotecteur. Actuellement, on ne sait pas si un facteur paracrine peut compenser la perte d'un autre. Il est émis l'hypothèse que la NRG1 peut compenser la déficience de la NO synthase endothéliale (eNOS). Il fut caractérisé des souris eNOS nulles et des souris de type sauvage (WT) par échographie cardiaque et histologie et nous avons

déterminé les niveaux de NRG1 circulants. Dans une expérience séparée, huit groupes de souris ont été divisés en quatre groupes de souris eNOS nulles et de souris WT ; la moitié des souris ont reçu de l'angiotensine II (ANG II) pour induire un phénotype plus sévère. Les souris ont été randomisées pour recevoir des injections quotidiennes de NRG1 ou de véhicule pendant 28 jours. La déficience en eNOS a augmenté les niveaux plasmatiques de NRG1, indiquant que les CE augmentent leur expression de NRG1 lorsque la production de NO est supprimée. La déficience en eNOS a également augmenté la pression artérielle, diminué la fréquence cardiaque, induit une fibrose cardiaque et affecté la fonction diastolique. Chez les souris invalides en eNOS, l'administration d'ANG II a non seulement augmenté la fibrose cardiaque, mais a également induit une hypertrophie cardiaque et une fibrose rénale. L'administration de NRG1 a empêché l'hypertrophie et la fibrose cardiaques et rénales causées par la perfusion d'ANG II et la déficience en eNOS. De plus, l'expression du Nrg1 dans le myocarde est régulée par le miR-134. **Cette étude indique que l'administration de NRG1 dérivé de l'endothélium peut compenser la déficience en eNOS dans le cœur et les reins.** Les CE compensent la déficience en eNOS en augmentant la sécrétion de NRG1. L'administration de NRG1 prévient l'hypertrophie et la fibrose cardiaques et rénales causées par la perfusion d'ANG II et la déficience en eNOS. L'expression du NRG1 est régulée par le miR-134.

Il est fait appel dans ce travail à [la thérapie génique surexprimant la neuréguline 1 de type I en combinaison avec la neuréguline 1 de type III favorise l'amélioration fonctionnelle chez les souris SOD1G93A atteintes de SLA.](#) La dégénérescence des motoneurones (MN) implique plusieurs mécanismes complexes, y compris les cellules gliales environnantes et les contributions des muscles squelettiques. La neuréguline 1 (NRG1) est un facteur trophique présent en particulier dans les MN et les jonctions neuromusculaires. Ces études précédentes ont révélé que la thérapie génique surexprimant l'isoforme I (NRG1-I) dans les muscles squelettiques ainsi que la surexpression de l'isoforme III (NRG1-III) directement dans le système nerveux central sont toutes deux efficaces pour préserver les MNs dans la moelle épinière des souris atteintes de SLA, ouvrant ainsi de nouvelles approches thérapeutiques. Dans cette étude, il est combiné l'administration des deux vecteurs viraux surexprimant NRG1-I dans les muscles squelettiques et NRG1-III dans la moelle épinière des souris SOD1G93A afin d'obtenir un effet synergique. **Les résultats ont montré que la thérapie génique combinatoire augmentait la préservation des MN et des jonctions neuromusculaires innervées et réduisait la réactivité gliale dans la moelle épinière des souris SOD1G93A traitées.** De plus, la surexpression des isoformes NRG1 a amélioré la fonction motrice des muscles des membres postérieurs et a retardé l'apparition de la maladie clinique. Cependant, cette thérapie génique combinatoire n'a pas produit d'effet synergique par rapport aux thérapies individuelles, ce qui suggère un chevauchement entre les voies activées par les NRG1-I et NRG1-III et leurs effets bénéfiques.

En 2022, cette analyse porte [sur la Neureguline-1/ErbB4 régule les récepteurs de l'acétylcholine via Akt/mTOR/p70S6K](#) : une étude dans un modèle de rat de paralysie du plexus brachial obstétrique et in vitro. En cas de paralysie obstétricale du plexus brachial, le délai opératoire pour la reconstruction nerveuse des muscles intrinsèques de la main est beaucoup plus court que celui du biceps. La raison en est que l'atrophie des MIM devient irréversible plus rapidement que celle du biceps. Une étude antérieure a confirmé que les plaques motrices des muscles intrinsèques dénervés de la patte avant (IMF) étaient déstabilisées, alors que celles des biceps dénervés restaient intactes. Cependant, le mécanisme moléculaire spécifique de régulation de l'autoréparation des plaques motrices est encore inconnu. Dans cette étude, il est utilisé un modèle de rat de l'OBPP avec une rupture C5-C6 droite et une avulsion C7-C8-T1, le côté gauche servant de contrôle. L'IMF bilatérale et le biceps sont prélevés 5 semaines après la blessure pour évaluer l'expression relative des protéines et de l'ARNm. Il est utilisé également des myoblastes squelettiques L6 pour vérifier les effets des voies de signalisation régulant la synthèse des protéines des récepteurs de l'acétylcholine (AChR) in vitro. Les résultats montrent que dans le modèle de rat OBPP, les niveaux d'expression des protéines et de l'ARNm de NRG-1/ErbB4 et la phosphorylation d'Akt/mTOR/p70S6K sont plus faibles dans le FMI dénervé que dans le biceps dénervé. Dans les myoblastes L6 stimulés par le NRG-1, la surexpression et le knockdown d'ErbB4 entraînent respectivement une augmentation et une diminution de la synthèse protéique de la sous-unité AChR et de la phosphorylation Akt/mTOR/p70S6K. **L'inhibition de mTOR abolit la synthèse**

protéique des sous-unités AChR augmentée par NRG-1/ErbB4. Ces résultats suggèrent que dans le modèle de rat OBPP, l'expression plus faible des sous-unités AChR dans les plaques motrices du FMI dénervé est associée à la régulation à la baisse de NRG-1/ErbB4 et à la phosphorylation de Akt/mTOR/p70S6K. NRG-1/ErbB4 peut promouvoir la synthèse protéique des sous-unités AChR dans les myoblastes L6 via la phosphorylation d'Akt/mTOR/p70S6K.

En 2023, il est question ici de [la neureguline-1 \$\beta\$ qui augmente l'absorption du glucose et favorise la translocation de GLUT4 dans les myotubes C2C12 traités au palmitate en activant la voie de signalisation PI3K/AKT.](#) La résistance à l'insuline (RI) est une caractéristique du diabète de type 2 (DT2) qui s'accompagne d'une réduction de l'absorption du glucose et de la translocation du transporteur de glucose 4 (GLUT4) par le muscle squelettique. La neureguline-1 β (NRG-1 β) est essentielle à la myogenèse et à la régulation du métabolisme des muscles squelettiques. La neureguline-1 β augmente la sensibilité à l'insuline, favorise l'absorption et la translocation du glucose dans le muscle squelettique normal. Ici, nous avons cherché à savoir si la neureguline-1 β augmentait l'absorption du glucose et la translocation de GLUT4 dans les myotubes C2C12 traités au palmitate (PA). Après la différenciation des myoblastes C2C12 en myotubes, il est utilisé le palmitate pour induire une résistance cellulaire à l'insuline. Les cellules ont été incubées avec ou sans Neuregulin-1 β et l'absorption de glucose a été déterminée en utilisant le test 2-NBDG. Le niveau d'expression du transporteur de glucose 4 (GLUT4) a été mesuré par immunofluorescence et Western blotting. Le MK2206, un inhibiteur de l'AKT, a été utilisé pour révéler le rôle important joué par la signalisation AKT dans les myotubes C2C12 traités à l'AP. Il est ensuite établi un modèle animal de DT2 et évalué les effets de la neureguline-1 β sur le poids corporel et la glycémie. Le niveau de GLUT4 dans le gastrocnémien des souris DT2 a également été mesuré. NRG-1 β a non seulement augmenté la captation du glucose par les myotubes traités à l'AP mais a également favorisé la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique. L'effet du NRG-1 β sur les myotubes C2C12 traités à l'AP a été associé à l'activation de l'AKT. **Chez les souris DT2, la neureguline-1 β a non seulement amélioré la perte de poids et l'hyperglycémie induites par le diabète, mais a également favorisé la translocation de GLUT4 dans le gastrocnémien.** En résumé, la neureguline-1 β a augmenté l'absorption du glucose et favorisé la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique dans les myotubes C2C12 traités à l'AP en activant la voie de signalisation PI3K/AKT.

En 2024, cet article porte sur [la neureguline 1 \(NRG1\) et ses récepteurs dans le système nerveux entérique et d'autres parties de la paroi gastro-intestinale.](#) La neureguline 1 (NRG1), qui appartient à la famille des facteurs de croissance transmembranaires, est largement répandue dans les organismes vivants. Elle agit par l'intermédiaire des récepteurs de la famille ErbB et participe tout d'abord à l'embryogenèse, ainsi qu'aux processus de développement, de régénération et d'adaptation qui se produisent dans divers organes et systèmes internes. On sait que NRG1 et ses récepteurs sont présents dans diverses parties du tractus gastro-intestinal (GI). **Tout d'abord, les récepteurs NRG1 et ErbB ont été détectés dans le système nerveux entérique (ENS) localisé dans la paroi de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin et régulant la majorité des fonctions du tractus gastro-intestinal, mais aussi dans les couches muqueuses et musculaires du tractus gastro-intestinal.** La voie NRG1/ErbB est impliquée dans le développement et la différenciation de l'ENS et dans la régulation des fonctions de l'épithélium intestinal. De plus, le dérèglement de cette voie entraîne un large éventail de maladies gastro-intestinales. Cependant, jusqu'à présent, il n'existe aucune synthèse des études antérieures concernant la distribution et les fonctions de NRG1 et de ses récepteurs dans le tractus gastro-intestinal. La présente étude comble cette lacune.

La présente analyse [porte sur les troubles liés à l'usage de la nicotine et Neuregulin 3](#) : **opportunités pour la médecine de précision.** L'agressivité du cancer a été liée à l'obésité et

des études ont montré que le tissu adipeux peut favoriser la progression du cancer. Dans ce numéro de Cancer Research, Hosni et ses collègues découvrent un mécanisme paracrine médié par les cellules précurseurs adipocytaires par lequel les carcinomes urothéliaux deviennent résistants à l'erdafitinib, une thérapie récemment approuvée qui inhibe les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR). Ils ont identifié la neuréguline 1 (NRG1) sécrétée par les cellules précurseurs d'adipocytes comme un activateur de la signalisation HER3 qui permet la résistance. La résistance aux inhibiteurs du FGFR médiée par la NRG1 a pu être traitée par le pertuzumab, un anticorps bloquant l'axe NRG1/HER3. **Pour étudier la nature des cellules exprimant le NRG1 associées à la résistance chez les patients humains, les auteurs ont analysé les données publiées sur le séquençage de l'ARN d'une seule cellule et ont observé que ces cellules apparaissent dans un groupe désigné sous le nom de fibroblastes inflammatoires associés au cancer (iCAF).**

Notamment, la signature génétique correspondant à ces CAF est très similaire à celle partagée par les cellules stromales adipeuses (ASC) dans le tissu adipeux et les progéniteurs fibro-adipogènes (FAP) dans le muscle squelettique d'individus exempts de cancer. Étant donné que les fibroblastes présentant la signature ASC/FAP sont enrichis dans divers carcinomes, il est possible que la signalisation paracrine conférée par NRG1 soit un mécanisme pancarcéomeux de résistance aux inhibiteurs du FGFR et d'agressivité tumorale.

Dans ce travail il apparaît que [la neuréguline 4 \(Nrg4\) coopère avec la mélatonine pour réguler l'expression de la PRL via la voie de signalisation ErbB4/Erk en tant que régulateur potentiel de la prolactine \(PRL\)](#). La neuréguline 4 (Nrg4) et la mélatonine jouent un rôle essentiel dans les maladies endocriniennes. Cependant, la fonction et le mécanisme potentiel de la Nrg4 et de la mélatonine dans la régulation de la prolactine (PRL) font l'objet de peu de discussions. Les données de l'hypophyse normale humaine provenant de la base de données « Gene Expression Profiling Interactive Analysis » (GEPIA) ont été utilisées pour explorer la corrélation entre NRG4 et PRL. L'expression et la corrélation entre NRG4 et PRL ont été déterminées par coloration par immunofluorescence (IF) et microarray de tissu hypophysaire normal humain. Le Western Blot (WB) a été utilisé pour détecter l'expression de la PRL, p-ErbB2/3/4, ErbB2/3/4, p-Erk1/2, Erk1/2, p-Akt et Akt dans les cellules GH3 et RC-4B/C de l'hypophyse sécrétant de la PRL et traitées par Nrg4, Nrg4-petit ARN interférent, FR180204, inhibiteur d'Erk1/2, et mélatonine. **L'expression de NRG4 était significativement corrélée positivement avec celle de PRL dans la base de données GEPIA et les tissus hypophysaires humains normaux.** NRG4 a augmenté de manière significative l'expression et la sécrétion de PRL et l'expression de p-Erk1/2 dans les cellules GH3 et les cellules RC-4B/C. L'inhibition de Nrg4 a augmenté de manière significative l'expression et la sécrétion de PRL. L'inhibition de Nrg4 a significativement inhibé l'expression de la PRL. L'augmentation des niveaux de p-Erk1/2 et de PRL induite par NRG4 a été abolie de manière significative en réponse à FR180204 dans les cellules GH3 et RC-4B/C. En outre, la mélatonine favorise l'expression de Nrg4, p-ErbB4, p-Erk1/2 et PRL et peut favoriser davantage l'expression de p-Erk1/2 et PRL en combinaison avec NRG4. Une étude plus approfondie de la fonction de Nrg4 et de la mélatonine sur l'expression et la sécrétion de la PRL pourrait fournir de nouveaux indices pour faire progresser le contrôle clinique des prolactinomes et de l'hyperprolactinémie.

En 2025, cette analyse [concerne L'expression élevée de la néuréguline-1 module la malignité de la tumeur et l'autophagie dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage.](#) Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage (ESCC) est inférieur à 20 %, ce qui souligne la nécessité de développer de nouvelles cibles thérapeutiques. La néuréguline 1 (NRG1), une protéine transmembranaire impliquée dans la prolifération cellulaire et la signalisation de la survie, a des fonctions biologiques et une valeur clinique peu claires dans l'ESCC. **La présente étude a examiné l'association entre l'expression de la NRG1 et l'ESCC en analysant des données provenant de patients atteints d'ESCC et de la base de données The Cancer Genome Atlas (Atlas du génome du cancer).** La transcription inverse de la PCR quantitative et la coloration immunohistochimique ont été utilisées pour déterminer les niveaux du gène et de la protéine dans le tissu. Les résultats ont révélé que les niveaux de gène et de protéine NRG1 étaient significativement plus élevés dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux. Une expression élevée de NRG1 a été associée à des résultats médiocres, en particulier chez les patients atteints d'ESCC avancé. La réduction au silence de NRG1 a diminué ses niveaux d'ARNm et de protéines, perturbant des voies de signalisation clés, telles que l'AKT phosphorylé (p) et le fibrosarcome cellulaire rapidement accéléré (p cRAF), ce qui a entraîné une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses, de la migration et de la formation de sphères tumorales, ainsi qu'une augmentation de la mort cellulaire. Des niveaux d'expression élevés de NRG1 et de cRAF ont été associés de manière significative à un mauvais pronostic. En outre, la réduction au silence de NRG1 a favorisé la formation d'autophagosomes et d'autolysosomes, en diminuant les niveaux de LC3B. L'utilisation de la chloroquine, un inhibiteur de l'autophagie, a considérablement renforcé la mort cellulaire induite par l'inhibition de NRG1, ce qui suggère que l'autophagie fonctionne comme un mécanisme de survie dans les cellules ESCC dans lesquelles NRG1 est inhibé. En outre, une forte co-expression de NRG1 et de LC3B était associée à un pronostic plus défavorable. Dans l'ensemble, la présente étude a démontré que le ciblage de NRG1 par des inhibiteurs de l'autophagie pourrait constituer une stratégie thérapeutique potentielle pour l'ESCC.

L'étude porte sur la [Nrg4 sécrété par le tissu adipeux brun supprime la ferroptose des lésions hépatiques induites par la septicémie.](#) La septicémie est l'une des principales causes de décès, le foie étant particulièrement vulnérable aux lésions liées à la septicémie. Ces lésions contribuent de manière significative à la progression de la maladie, ce qui souligne la nécessité de nouveaux traitements. Le tissu adipeux brun (BAT) sécrète diverses cytokines, dont la neureguline 4 (Nrg4), qui joue un rôle protecteur dans le métabolisme hépatique du glucose et des lipides. La ferroptose, un type clé de mort cellulaire dans les lésions hépatiques induites par le sepsis, a récemment fait l'objet d'une attention particulière. **Cette étude visait à déterminer comment les cytokines sécrétées par les MTD atténuent la ferroptose hépatique en cas de septicémie.** Des lésions hépatiques septiques ont été induites dans le groupe témoin et dans le groupe BAT par ligature et ponction cœcale (CLP) et par injection de lipopolysaccharide. L'élimination des MTD a aggravé la ferroptose ; en revanche, l'activation de CL316243 l'a réduite. Ces résultats suggèrent que la sécrétion de Nrg4 suite à l'activation des MTD protège le foie pendant la septicémie en inhibant la ferroptose. De futures thérapies ciblant l'activation des MTD et la Nrg4 pourraient potentiellement atténuer les lésions hépatiques induites par le sepsis, offrant ainsi de nouvelles perspectives en matière de stratégies de traitement.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **Les Neurégulines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **chaque Neuréguline** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : NEUREGULIN 1; [NRG1](#)

Pathologies associées: SCHIZOPHRENIA SUSCEPTIBILITY LOCUS, CHROMOSOME 8p-RELATED, [SCZD6](#)

Protéine: NEUREGULIN 2; [NRG2](#)

Pathologies associées: pas connue en 2015

Protéine : NEUREGULIN 3; [NRG3](#)

Pathologies associées: pas connue en 2015