

CTGF

En 1991, une étude porte sur [le facteur de croissance du tissu conjonctif qui se présente comme un mitogène riche en cystéine sécrété par les cellules endothéliales vasculaires humaines est lié au produit génique précoce immédiat CEF-10 induit par le SRC.](#) Il a déjà été signalé que les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVE) expriment les gènes des chaînes A et B du PDGF et sécrètent des facteurs liés au PDGF dans les milieux de culture. La chromatographie d'affinité anti-PDG humain IgG a été utilisée pour purifier l'activité liée au PDGF à partir des milieux conditionnés par les cellules HUVE. L'analyse par immunoblot des protéines purifiées par affinité avec des IgG anti-PDGF et des anticorps spécifiques des peptides de la chaîne A ou B du PDGF, combinée à des tests chimiotactiques et mitogéniques, a révélé que la principale molécule immunorélatée de PDGF sécrétée par les cellules HUVE est un monomère d'environ 36-38 kD et que moins de 10 % des molécules purifiées biologiquement actives sont des peptides de la chaîne A ou B du PDGF. Le criblage d'une bibliothèque d'ADNc de cellules HUVE dans le vecteur d'expression lambda gtl 1 avec l'anticorps anti-PDGF a permis le clonage et le séquençage d'un ADNc avec un cadre de lecture ouvert codant pour une protéine sécrétée riche en cystéine de 38 kD qui, selon nous, est le principal mitogène lié au PDGF sécrété par les cellules endothéliales vasculaires humaines. La protéine présente une homologie globale de 45 % avec le produit de la traduction de l'ARNm CEF-10 induit par v-src dans les fibroblastes d'embryon de poulet. Nous avons appelé ce **nouveau mitogène facteur de croissance du tissu conjonctif**.

Dès 1992 on va disposer [d'une cartographie physique des loci humains homologues au proto-oncogène « nov » du poulet.](#) Le locus humain (novH) correspondant au protooncogène nov surexprimé dans le néphroblastome aviaire a été identifié et cartographié sur le chromosome 8q24.1. Un autre locus partageant une homologie avec « novH » et correspondant au gène **du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF)** a également été cartographié sur le chromosome 6q23.1. L'attribution chromosomique de nov et CTGF à proximité de c-myc et c-myb respectivement est intéressante car des anomalies chromosomiques impliquant ces régions ont été associées à différentes tumeurs humaines, dont celle de Wilms.

L'ensemble des données acquises sur la CTFG permet de dresser un tableau récapitulatif sur les séquences relative à ce petit facteur de croissance comme cela est présenté ci-contre.

Tableau récapitulatif des différentes séquences du facteur de croissance du tissu conjonctif

Protéine	PM	Locus gène	Distribution
CCN2	35 kDa	6q23.1	Muscles et non Musculaire

De plus chez l'homme on peut en déduire la séquence primaire qui est présentée dans l'illustration suivante.

Séquence primaire de la version humaine du facteur de croissance du tissu conjonctif

1
 MTAASMGPVRVAFVLLALCSRPAVGQNCSGPCRCPDEPAPRCPAGVSLV
 LDGCGCCRVCAKQLGELCTERDPCDPHKGLFCHFGSPANRKIGVCTAKDG
 APCIFGGTVYRSGESFQSSCKYQCTCLDGAVGCMPLCSMDVRLPSPDCPF
 PRRVKLPGKCCEEWVCDEPKDQTVVGPALAAAYRLEDTFGPDPTMIRANCL
 VQTTEWSACSKTCGMGISTRVTNDNASCRLEKQSRLCMVRPCEADLEENI
 KKGKKCIRTPKISKPIKFELSGCTSMKTYRAKFCGVCTDGRCTPHRTT
 LPVEFKCPDGEVMKKNMMFIKTCACHYNCPGDNDIFESLYRKMYGDMA

349

En 1997, cette étude porte sur des [approches thérapeutiques de la fibrose des organes](#). Les isoformes 1 et 2 du facteur de croissance transformant (TGF)-bêta sont parmi les plus importantes et les approches pour contrôler leur activité comprennent le blocage de l'activation du TGF-bêta latent, la prévention des interactions ligand-récepteur et l'inhibition de la transduction du signal en aval. Les préoccupations **concernant les risques éventuels de la suppression à long terme de la fonction du TGF-bêta font apparaître le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) comme une cible alternative possible**. Le CTGF est induit par le TGF-beta et semble être le médiateur d'au moins certaines de ses actions

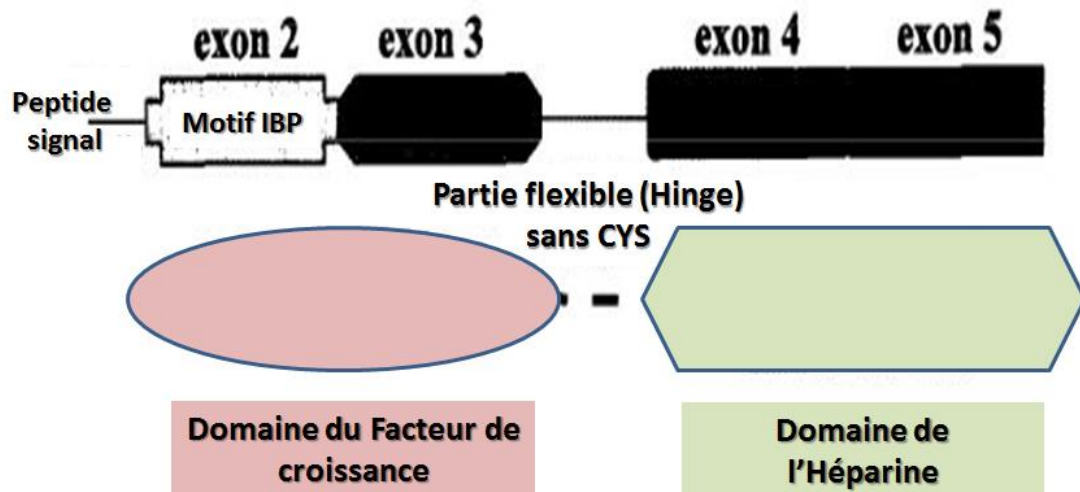
fibrogènes, mais pas de son importante activité antimitogène sur les cellules épithéliales. Les effets fibrogènes des endothélines et de l'angiotensine II ont suscité un intérêt considérable pour le potentiel anti-fibrotique des agents antihypertenseurs conçus principalement pour limiter les activités vasoconstrictives de ces peptides. Les polypeptides incluant les interférons alpha et gamma, la relaxine, le TGF-beta 3 et le facteur de croissance des hépatocytes, montrent tous une capacité à limiter la fibrogenèse dans des situations cliniques ou expérimentales. Enfin, les inhibiteurs des enzymes nécessaires à la transformation post-traductionnelle des collagènes, notamment la prolyl-4-hydroxylase, la C-protéinase et la lysyl-oxydase, constituent un moyen plus direct de réduire le dépôt de collagènes fibrillaires dans la matrice extracellulaire, bien que les effets potentiellement indésirables d'une manipulation prolongée du métabolisme du collagène restent à étudier.

Ce travail pose la question de savoir si le [facteur de croissance du tissu conjonctif est à considérer comme « Ami » ou « Ennemi » ?](#) Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) est un nouveau peptide sécrété, riche en cystéine, qui est impliqué dans l'athérosclérose humaine et les troubles fibrotiques tels que la sclérodémie systémique. Le CTGF est un membre de la famille des peptides qui comprend les produits du gène précoce immédiat induit par le sérum, un peptide induit par v-src et un proto-oncogène putatif. La famille de gènes CTGF est une protéine modulaire et est conservée au cours de l'évolution. L'ARNm du CTGF a été trouvé chez l'homme, la souris, le poulet, la grenouille et la mouche. **Les fonctions de la famille de gènes CTGF comprennent l'embryogenèse, la cicatrisation des plaies et la régulation de la production de la matrice extracellulaire.** Le CTGF humain est indétectable dans les vaisseaux sanguins normaux mais surexprimé dans les lésions athérosclérotiques, ce qui suggère un rôle important dans l'athérogenèse.

Cette analyse fait le point sur le [facteur de croissance du tissu conjonctif à considérer comme un médiateur de l'action du TGF-beta sur les fibroblastes.](#) Une réaction de transcription inverse-polymérase en chaîne (RT-PCR) a également été réalisée pour évaluer l'expression de l'ARNm du CTGF dans les muscles dystrophiques. Dans les muscles normaux, les jonctions neuromusculaires et les vaisseaux étaient immunopositifs pour le CTGF, ce qui suggère un rôle physiologique du CTGF dans ces sites. Dans les muscles dystrophiques, l'immunoréactivité du CTGF était localisée dans la lame basale des fibres musculaires, dans les fibres en régénération et dans l'interstitium. Un triple marquage immunologique a révélé que les fibroblastes activés étaient immunopositifs pour le CTGF et le facteur de croissance transformant-beta1 (TGF-beta1). L'analyse RT-PCR a révélé des niveaux accrus d'ARNm du CTGF dans les muscles des patients atteints de DMD. La co-localisation du TGF-beta1 et du CTGF dans les fibroblastes activés suggère que l'expression du CTGF est régulée par le TGF-beta1 par un mécanisme paracrine/autocrine. En conclusion, la voie TGF-beta1-CTGF pourrait jouer un rôle dans la fibrose qui est couramment observée dans la dystrophie musculaire. Ci-contre figure un diagramme des **motifs et de la structure du domaine CTGF**. Le domaine N contient des sites de liaison putatifs pour les IGF et le TGF-fis. Le domaine C-terminal contient un site de liaison à l'héparine et une région avec un motif de nœud cystéine qui est similaire à celui du PDGF, du TGF-fi et du NGF. Les exons codant pour chaque motif sont indiqués. Pour une discussion complète des motifs structurels putatifs dans les protéines de la famille CCN

Portrait-robot de la version humaine du facteur de croissance du tissu conjonctif

Selon Grotendorst GR. Cytokine Growth Factor Rev. 1997 Sep;8(3):171-9

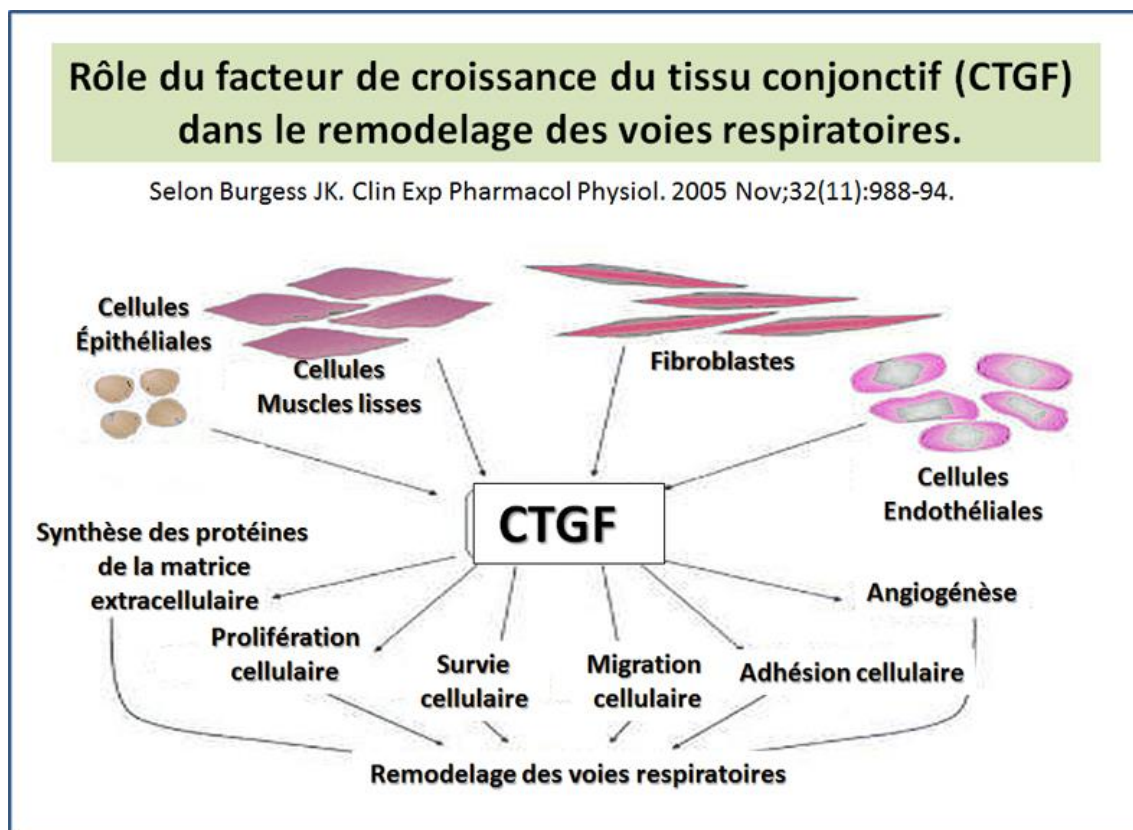


En 1998, il est indiqué dans ce travail le [rôle des protéines de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline dans le contrôle des actions de l'IGF](#). Les cellules du tissu conjonctif synthétisent quatre des IGFBP (IGFBP-2 à -5). La synthèse est contrôlée par l'hormone de croissance et plusieurs autres facteurs de croissance. Outre la régulation de la synthèse, d'autres variables régulent l'abondance des IGFBP, notamment des sérine-protéases spécifiques qui sont produites pour chaque forme d'IGFBP. Après clivage, les IGFBP ont une affinité réduite pour les IGF-I et -II, ce qui permet leur libération vers les récepteurs. Il a été démontré que les variables qui régulent la quantité de protéolyse régulent l'action de l'IGF. En plus d'être clivées par protéolyse, trois formes d'IGFBP (IGFBP-2, -3 et -5) peuvent s'associer à la matrice extracellulaire (ECM). Dans le cas de la liaison de l'IGFBP-5 à l'ECM, son affinité est considérablement réduite, ce qui permet à l'IGF de mieux s'équilibrer avec les récepteurs. Cet événement entraîne une potentialisation de l'action de l'IGF-I sur les fibroblastes et les cellules musculaires lisses (SMC). En résumé, les IGFBP sont des molécules importantes pour la régulation de la biodisponibilité de l'IGF-I et -II aux récepteurs. **La compréhension des variables qui régulent leur abondance peut conduire à une meilleure compréhension des facteurs qui régulent l'action de l'IGF dans les tissus squelettiques.**

En 2000, une revue présente [les connaissances actuelles sur les facteurs de croissance du tissu conjonctif](#), à savoir qu'y a-t-il dans ce nom ? Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) est un membre de la famille de gènes CCN récemment décrite qui contient le CTGF lui-même, *cyr61*, *nov*, *elm1*, *Cop1* et *WISP-3*. Le CTGF est activé transcriptionnellement par plusieurs facteurs, bien que sa stimulation par le facteur de croissance transformant bêta (TGF-bêta) ait attiré une attention considérable. Le CTGF agit pour favoriser la prolifération, la migration, l'adhésion et la formation de la matrice extracellulaire des fibroblastes, et il est proposé que sa surproduction joue un rôle majeur dans les voies qui mènent à la fibrose, en particulier celles qui sont TGF-beta-dépendantes. Cela inclut la fibrose des principaux organes, les maladies fibroprolifératives et la cicatrisation. Le CTGF semble également jouer un rôle dans le remodelage de la matrice extracellulaire qui se produit dans les processus physiologiques normaux tels que l'embryogenèse, l'implantation et la cicatrisation. Cependant, **des progrès récents ont montré que le CTGF est impliqué dans diverses actions autocrines ou paracrines dans plusieurs autres types de cellules**, comme les cellules endothéliales vasculaires, les cellules épithéliales, les cellules neuronales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules des tissus squelettiques de soutien. De plus, dans certaines circonstances, le CTGF a des effets négatifs sur la croissance cellulaire, car il peut être antimitotique et apoptotique. À la lumière de ces découvertes, le CTGF a été impliqué dans une grande variété de processus, dont la néovascularisation, la transdifférenciation, la cicatrisation neuronale, l'athérosclérose, la différenciation du cartilage et l'ossification endochondrale. Le CTGF est donc apparu comme une molécule effectrice potentielle importante dans les processus physiologiques et pathologiques et a fourni une nouvelle cible pour une intervention thérapeutique dans les maladies fibrotiques.

En 2005, de nouvelles données figurent dans ce travail sur l'[hormone de croissance et tissu conjonctif à l'effort. Au cours des dernières années](#), l'hormone de croissance (GH) est devenue de plus en plus populaire en tant que produit dopant dans différents sports. Cependant, les mécanismes précis à l'origine des effets ergogéniques (amélioration des performances) de la GH chez les athlètes font encore l'objet de débats. Outre un effet stimulant bien documenté de la GH sur le métabolisme des glucides et des acides gras, et un possible effet anabolique sur les protéines musculaires myofibrillaires, nous suggérons un rôle de la GH en tant qu'agent anabolique dans le tissu conjonctif des muscles squelettiques et des tendons humains. Étant donné l'importance du tissu conjonctif pour la fonction du muscle squelettique et du tendon, un effet de renforcement de la GH sur le tissu conjonctif pourrait correspondre à l'effet ergogénique de la GH ressenti par les athlètes. Cette revue examine la sécrétion endogène de la GH et ses médiateurs en relation avec l'exercice. De plus, il est à considérer l'effet de la GH endogène et de la GH humaine recombinante administrée (rhGH) sur la synthèse des protéines myofibrillaires et du tissu conjonctif, offrant ainsi une explication alternative à l'effet ergogénique de la GH. Enfin, il est suggéré un rôle thérapeutique possible pour la rhGH dans la gestion clinique des blessures fréquemment subies par le tissu conjonctif.

Une nouvelle revue indique des informations sur [le facteur de croissance du tissu conjonctif et son rôle dans le remodelage des voies respiratoires dans l'asthme. L'asthme persistant sévère s'accompagne de modifications structurales des voies respiratoires, appelées remodelage.](#) 1 Les mécanismes à l'origine du remodelage des voies respiratoires sont mal connus. 2. Le facteur de croissance transformant (TGF)-beta est augmenté dans les voies respiratoires des patients asthmatiques. De nombreux effets du TGF-bêta sont médiés par le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF). 3. La surexpression du CTGF est liée à de nombreuses maladies fibrotiques, mais son rôle exact dans le remodelage des voies respiratoires est inconnu. 4. Le facteur de croissance du tissu conjonctif joue un rôle de médiateur dans l'adhésion cellulaire, la migration, la prolifération, la survie, la synthèse de la matrice extracellulaire et joue un rôle dans l'angiogenèse. 5. Les traitements actuels de l'asthme n'inhibent pas l'induction du CTGF. 6. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent le rôle du CTGF dans le remodelage des voies respiratoires pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'asthme. Une illustration présente ci-contre résume le **rôle du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) dans le remodelage des voies respiratoires**. Le CTGF est libéré par une variété de cellules des voies respiratoires. Il a la potentialité de réguler de nombreuses fonctions dans les voies respiratoires qui influencent le remodelage des voies aériennes. (FCM =matrice extracellulaire).



En 2008, Par ailleurs, la fibrose est diminuée chez la souris mdx après administration d'anticorps neutralisants CTGF. En effet dans cette étude il s'agit du [facteur de croissance du tissu conjonctif qui est surexprimé dans les muscles de la dystrophie musculaire humaine](#). Des biopsies de muscles congelés provenant de patients atteints de dystrophie musculaire de

Duchenne (DMD), de dystrophie musculaire de Becker, de dystrophie musculaire congénitale, d'amyotrophie spinale et de myopathie congénitale ont été analysées à l'aide d'un anticorps polyclonal anti-CTGF. Une réaction de transcription inverse-polymérase en chaîne (RT-PCR) a également été réalisée pour évaluer l'expression de l'ARNm du CTGF dans les muscles dystrophiques. Dans le muscle normal, les jonctions neuromusculaires et les vaisseaux étaient immunopositifs pour le CTGF, ce qui suggère un rôle physiologique du CTGF dans ces sites. Dans les muscles dystrophiques, l'immunoréactivité du CTGF était localisée dans la lame basale des fibres musculaires, dans les fibres en régénération et dans l'interstitium. Un triple marquage immunologique a révélé que les fibroblastes activés étaient immunopositifs pour le CTGF et le facteur de croissance transformant-beta1 (TGF-beta1). L'analyse RT-PCR a révélé des niveaux accrus d'ARNm du CTGF dans les muscles des patients atteints de DMD. **La co-localisation du TGF-beta1 et du CTGF dans les fibroblastes activés suggère que l'expression du CTGF est régulée par le TGF-beta1 par un mécanisme paracrine/autocrine.** En conclusion, la voie TGF-beta1-CTGF pourrait jouer un rôle dans la fibrose qui est couramment observée dans la dystrophie musculaire.

Il apparaît par ailleurs dans cette étude que le [facteur de croissance du tissu conjonctif correspond à un facteur de croissance, un organisateur matricellulaire, un biomarqueur fibrotique ou une cible moléculaire pour une thérapie anti-fibrotique dans la sclérose systémique SSc.](#) La SSc (sclérose systémique) est caractérisée par une production accrue de matrice extracellulaire (MEC) entraînant une cicatrisation excessive et une fibrose de remplacement affectant les compartiments interstitiels et vasculaires de multiples organes. Bien que les mécanismes moléculaires précis à l'origine de la fibrose restent flous, le TGF-beta et le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) sont considérés comme des médiateurs clés. Le CTGF est surexprimé dans les tissus lésés et ses niveaux élevés dans la circulation sont un indicateur de l'étendue et de la gravité de la maladie. Rapidement induit par le TGF-beta et l'ET-1, le CTGF active plusieurs voies de transduction du signal via des récepteurs de surface qui modulent les activités fonctionnelles des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. In vivo, la surexpression du CTGF entraîne une accumulation de la MEC et favorise la fibrose tissulaire. Dans les modèles animaux de la SScS, la neutralisation du CTGF à l'aide d'anticorps ou de siRNA supprime la fibrogenèse. Cet article examine le rôle du CTGF en tant qu'intégrateur de signaux extracellulaires et biomarqueur de la fibrose et discute de la valeur potentielle de l'antagonisme du CTGF comme stratégie thérapeutique dans la SSc.

Outre son rôle profibrotique, le CTGF induit également une altération de la myogenèse : sur les myoblastes murins, le CTGF induit une importante inhibition de la différenciation en réduisant la translocation nucléaire de la myogenine et de la myosine. Par ailleurs, l'administration de CTGF aux myoblastes induit une « dédifférenciation » par diminution de l'expression de MyoD et de la desmine.

En effet ce travail porte sur les [cellules musculaires squelettiques expriment la cytokine profibrotique connective tissue growth factor \(CTGF/CCN2\), qui induit leur dédifférenciation](#)

. Plusieurs dystrophies musculaires sont caractérisées par une faiblesse et une atrophie progressives de la musculature, ainsi que par une fibrose étendue. Cependant, le rôle exact du CTGF dans le muscle squelettique est inconnu. Il est présenté ici que les myoblastes et les myotubes sont capables de synthétiser le CTGF en réponse au facteur de croissance transformant de type bêta (TGF- β) et à l'acide lysophosphatidique (LPA). Le CTGF a induit plusieurs constituants de la MEC tels que la fibronectine, le collagène de type I et les sous-unités d'intégrine α 4, 5, 6 et β 1 dans les myoblastes et les myotubes. Le CTGF a eu un effet inhibiteur important sur la différenciation musculaire évaluée par la diminution de la translocation nucléaire du facteur de régulation musculaire précoce myogénine et myosine. **Fait remarquable, le traitement des myoblastes par le CTGF a induit leur dédifférenciation, caractérisée par une régulation négative de MyoD et de desmine, deux marqueurs des myoblastes engagés, ainsi que par une forte réorganisation des filaments du cytosquelette.** Ces résultats fournissent de nouvelles preuves des mécanismes sous-jacents et de la participation des cellules musculaires squelettiques à la synthèse et au rôle du CTGF dans l'induction de la fibrose, l'inhibition de la myogenèse et la dédifférenciation des myoblastes.

En 2009, on aborde dans ce travail [le facteur de croissance du tissu conjonctif et la fibrose cardiaque](#). La fibrose cardiaque est un facteur pathogène majeur dans une variété de maladies cardiovasculaires et fait référence à un dépôt excessif de composants de la matrice extracellulaire dans le cœur, ce qui entraîne un dysfonctionnement cardiaque et finalement une insuffisance cardiaque manifeste. Les preuves s'accumulent quant au rôle crucial du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) dans les processus fibrotiques de plusieurs tissus, dont le cœur. Le CTGF orchestre les actions d'importants facteurs locaux évoquant la fibrose cardiaque. Le rôle central du CTGF en tant **que protéine matricellaire modulant le processus fibrotique dans le remodelage cardiaque en fait un biomarqueur possible de la fibrose cardiaque** et un candidat potentiel pour une intervention thérapeutique visant à atténuer la fibrose dans le cœur.

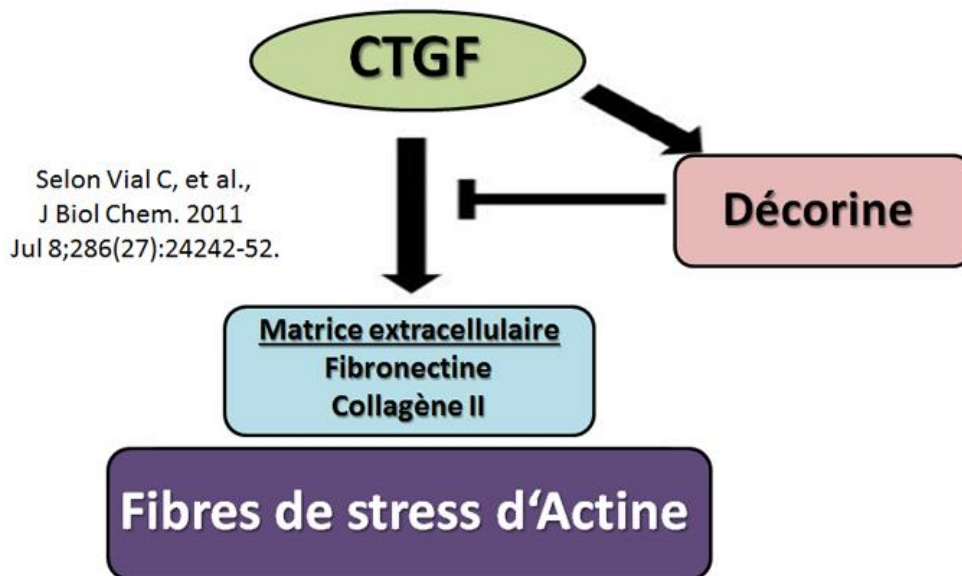
En 2011, le CTGF permet d'amplifier les effets du TGF β sur la fibrose, en induisant notamment la synthèse de collagène 1, d'intégrine et de fibronectine par les fibroblastes. Par exemple, la surexpression de CTGF dans **le muscle de souris entraîne la formation d'une importante fibrose.**

Cela est rapporté dans l'étude suivante sur [la surexpression de CTGF/CCN-2 peut induire directement les caractéristiques de la dystrophie musculaire squelettique.](#) Le facteur de croissance du tissu conjonctif CTGF/CCN2, qui est surexprimé dans les dystrophies musculaires, joue un rôle majeur dans de nombreuses conditions de cicatrisation progressive. Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle le CTGF pourrait non seulement contribuer à la transformation d'un muscle déjà endommagé en tissu cicatriciel, mais aussi contribuer directement à la détérioration du muscle squelettique, il a été évalué l'effet de la surexpression du CTGF dans le muscle tibial antérieur de souris de type sauvage, à l'aide d'un adénovirus contenant la séquence de la souris CTGF (Ad-mCTGF). La surexpression du CTGF a induit

des lésions musculaires squelettiques importantes, qui ont été suivies d'une régénération massive du muscle endommagé, comme en témoigne l'augmentation de la myosine embryonnaire et des fibres avec des noyaux centraux. Elle a également induit une forte fibrose avec des niveaux accrus de fibronectine, de collagène, de décorine et de l'Actine de forme alpha du muscle lisse (α -SMA). De plus, la surexpression de CTGF a provoqué une diminution de la force contractile isométrique spécifique. De manière frappante, lorsque la surexpression du CTGF a cessé, le phénotype entier s'est avéré réversible, parallèlement à la normalisation des niveaux de CTGF. Ainsi, le CTGF n'agit pas seulement en aval de la lésion musculaire mais contribue aussi directement à la détérioration du phénotype et de la fonction du muscle squelettique. De plus, la normalisation des niveaux d'expression a conduit à une inversion spontanée du phénotype induit par le CTGF et à une récupération complète de la structure musculaire. Ces observations **soulignent l'importance du CTGF dans la physiopathologie des dystrophies musculaires et suggèrent que le ciblage du CTGF pourrait avoir un potentiel significatif dans le développement de nouvelles thérapies** pour la dystrophie musculaire de Duchenne et les maladies associées.

Par ailleurs il est rapporté la présence de [la décorine qui interagit avec le facteur de croissance du tissu conjonctif \(CTGF\)/CCN2 par LRR12 en inhibant son activité biologique.](#) Les troubles fibrotiques sont le point final de nombreuses maladies chroniques dans différents tissus, où une accumulation de la matrice extracellulaire se produit, principalement en raison de l'action du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF/CCN2). On sait peu de choses sur la façon dont l'activité de ce facteur de croissance est régulée. Il est ainsi trouvé que les myoblastes sans décorine sont plus sensibles au CTGF que les myoblastes de type sauvage, comme évalué par l'accumulation de fibronectine ou de collagène III. La décorine ajoutée de manière exogène régule négativement l'activité pro-fibrotique du CTGF et l'induction de fibres de stress en actine. En utilisant la co-immunoprécipitation et les tests d'interaction in vitro, il a été démontré que la décorine et le CTGF interagissent de manière saturable avec un $K(d)$ de 4,4 nM. Cette interaction nécessite la protéine centrale de la décorine. Des expériences utilisant le mutant de délétion de la décorine ont indiqué que les répétitions riches en leucine (LRR) 10-12 sont importantes pour l'interaction avec le CTGF et la régulation négative de l'activité de la cytokine, de plus, un peptide dérivé de la LRR12 était capable d'inhiber la formation du complexe CTGF-décorine et l'activité du CTGF. Enfin, nous avons montré que le CTGF induisait spécifiquement la synthèse de la décorine, suggérant un mécanisme d'autorégulation. Ces résultats suggèrent que la décorine interagit avec le CTGF et régule son activité biologique. Comme le montre cette illustration, **un modèle proposé pour la régulation du CTGF par la décorine. Le CTGF est responsable de l'accumulation d'ECM et de la formation de fibres de stress d'actine.** Le CTGF est également capable d'induire l'accumulation de décorine (Dcn), ce qui serait un mécanisme d'autorégulation car la décorine est capable d'inhiber l'action du CTGF grâce à sa LRR12.

Modèle proposé pour la régulation du CTGF par la décorine.



En 2012, cette étude révèle [un blocage du récepteur de l'angiotensine II de type 1 ce qui diminue les dommages et la fibrose médiés par CTGF/CCN2 dans les muscles squelettiques normaux et dystrophiques](#). La surexpression du CTGF dans le muscle squelettique antérieur du tibialis à l'aide d'un vecteur adénoviral a reproduit de nombreuses caractéristiques observées dans les muscles dystrophiques, notamment les lésions et la régénération musculaires, la réponse fibrotique et la diminution de la force du muscle squelettique. Le système rénine-angiotensine est impliqué dans la genèse et la progression des maladies fibrotiques par l'intermédiaire de ses principaux composants fibrotiques : l'angiotensine-II et son récepteur transducteur AT-1. Il a été démontré que l'utilisation d'antagonistes des récepteurs AT-1 (ARA) diminue la fibrose. Dans cet article, il est montré un effet du blocage des récepteurs AT-1 sur l'activité biologique dépendante du CTGF dans les cellules musculaires squelettiques ainsi que la réponse à la surexpression du CTGF dans le muscle squelettique normal. Ces résultats montrent que dans les myoblastes, l'ARA a diminué l'augmentation des niveaux de protéines ECM, la phosphorylation des kinases 1/2 régulées par le signal extracellulaire (ERK-1/2) et la formation de fibres de stress médiée par le CTGF. Dans le muscle antérieur du tibia surexprimant le CTGF à l'aide d'un adénovirus, le traitement par ARA a diminué l'augmentation des molécules de l'ECM, de l' α -SMA et des niveaux de phosphorylation de l'ERK-1/2 médiée par le CTGF. De façon remarquable, les ARA ont été capables de prévenir la perte de force contractile des muscles du tibialis anterior surexprimant le CTGF. Enfin, l'article démontre **que les ARA ont diminué les niveaux de protéines fibrotiques, de CTGF et de phosphorylation ERK-1/2 augmentée dans un muscle squelettique dystrophique de souris mdx**. Il est ainsi proposé que les ARA constituent un

nouvel outil pharmacologique qui peut être utilisé pour diminuer la fibrose induite par le CTGF dans le muscle squelettique associé aux dystrophies musculaires.

En 2013, selon ce travail il existe une [réduction de CTGF/CCN2 qui va ralentir la dystrophie musculaire mdx et améliore la thérapie cellulaire](#). Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF/CCN-2) est impliqué de manière critique dans plusieurs maladies fibro-dégénératives chroniques. Dans la DMD, le rôle du CTGF pourrait aller bien au-delà de la fibrose de remplacement secondaire à la perte de fibres musculaires, puisque sa surexpression dans le muscle squelettique pourrait par elle-même induire un phénotype dystrophique. En utilisant deux approches indépendantes, nous montrons ici que les souris mdx avec une disponibilité réduite du CTGF présentent effectivement une dystrophie musculaire moins sévère. Les souris mdx présentant une délétion hémizygote du CTGF (mdx-Ctgf+/-) et les souris mdx traitées avec un anticorps monoclonal anti-CTGF neutralisant (FG-3019) ont obtenu de meilleures performances lors d'un test d'endurance à l'effort, une meilleure force musculaire dans des muscles isolés et une réduction de l'atteinte du muscle squelettique, des dommages apoptotiques et de la fibrose. **Le facteur de croissance transformant de type- β (TGF- β), la signalisation pERK1/2 et p38 n'ont pas été affectés par la suppression du CTGF**. De plus, les souris mdx-Ctgf+/- et les souris mdx traitées par FG-3019 ont présenté une meilleure greffe après injection intramusculaire de cellules satellites positives à la dystrophine. Ces résultats révèlent le potentiel du ciblage du CTGF pour réduire la progression de la maladie et améliorer la thérapie cellulaire dans la DMD.

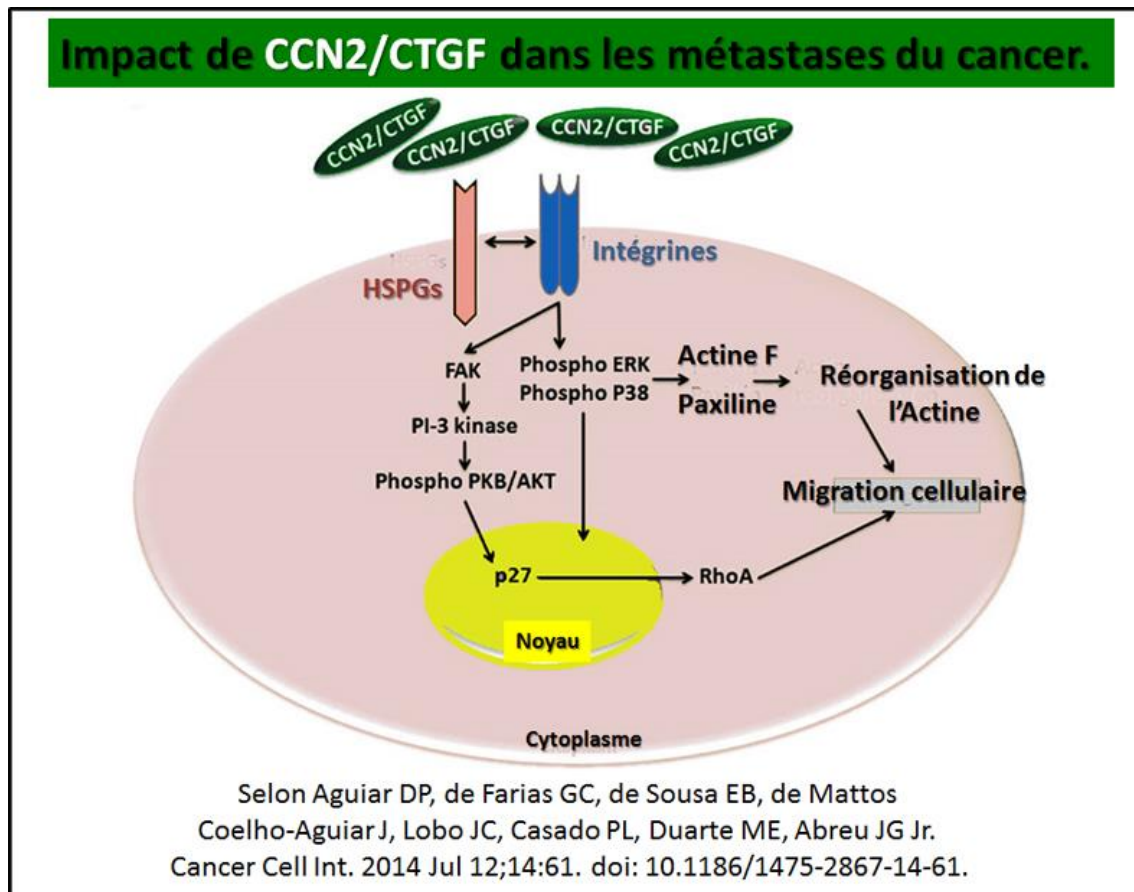
Avec cette nouvelle étude il est présenté que [l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine diminue la fibrose des muscles squelettiques chez les souris dystrophiques par une diminution de l'expression et de l'activité du facteur de croissance du tissu conjonctif \(CTGF/CCN-2\)](#). La souris mdx est un modèle murin de la DMD et développe les mêmes caractéristiques que les patients dystrophiques lorsqu'elle est soumise à un exercice chronique. Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF/CCN2) et le facteur de croissance transformant de type bêta (TGF- β), qui sont surexprimés dans les dystrophies musculaires, jouent un rôle majeur dans de nombreuses conditions de cicatrisation progressive. Ce travail a permis de tester l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (=ECA) diminue la fibrose dans les muscles squelettiques dystrophiques en traitant des souris mdx avec l'inhibiteur de l'ECA énalapril. Les souris mdx traitées à l'énalapril, qu'elles soient sédentaires ou qu'elles fassent de l'exercice, ont montré une amélioration de la force du muscle gastrocnémien, expliquée par une réduction des lésions musculaires et de l'accumulation de la MEC. L'inhibition de l'ECA a réduit l'expression du CTGF chez les souris mdx sédentaires ou en exercice et a diminué l'activité pro-fibrotique induite par le CTGF dans un modèle de surexpression du CTGF par infection adénovirale. L'énalapril n'a pas eu d'effet sur l'expression du TGF- β 1 ou sur son activité de signalisation chez les souris dystrophiques sédentaires ou en exercice. Ainsi, **l'inhibition de l'ECA pourrait améliorer la force musculaire et diminuer la fibrose en diminuant spécifiquement l'expression et l'activité du CTGF sans affecter la signalisation du TGF- β 1**. Ces données permettent de mieux comprendre les événements pathogènes du muscle dystrophique. Il est alors proposé **l'ECA comme cible pour le développement de thérapies pour la DMD** et les maladies associées.

En confirmation cet article montre de nouveau que la fibrose est diminuée chez la souris mdx après administration d'anticorps neutralisants CTGF. . Ces données laissent suggérer une éventuelle implication du CTGF dans les altérations de la différenciation dans la DMD (voir section myogenèse), outre son rôle bien établi dans la fibrose. Un autre acteur impliqué dans la fibrose du muscle squelettique est le système rénine-angiotensine. Morales et al. ont observé une diminution de l'expression du CTGF dans le muscle et une amélioration de la fibrose et de la force musculaire chez la souris mdx après traitement par enalapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) par ailleurs utilisé de longue date dans la prise en charge thérapeutique de la cardiomyopathie des patients DMD .

En 2014, ce travail rapporte [la pertinence de SGK1 dans les altérations structurelles, fonctionnelles et moléculaires produites par l'aldostérone dans le cœur](#). L'une des principales altérations cardiaques induites par l'aldostérone est l'hypertrophie cardiaque dans laquelle différents mécanismes sont impliqués tels que l'augmentation des cardiomyocytes, de la concentration en calcium, du stress oxydatif et de la stimulation des médiateurs inflammatoires et fibrotiques. De nombreuses études épidémiologiques ont démontré que l'hypertrophie ventriculaire gauche est associée à un risque significativement accru d'insuffisance cardiaque et d'arythmies malignes. La SGK1 est un membre de la famille des gènes sérine/thréonine kinase qui joue un rôle important dans l'absorption du Na⁺ et de l'eau par le canal Na⁺ dans la membrane apicale des cellules épithéliales tubulaires. La SGK1 a été liée à l'augmentation des médiateurs fibrotiques tels que le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) et le facteur de croissance transformant- β (TGF- β) ainsi que des espèces inflammatoires [facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et interleukine (IL)-1 β] et oxydatives (NADPH oxydase). Il a été démontré que l'aldostérone induit l'expression du gène SGK1 non seulement dans les reins mais aussi dans le cœur. À l'appui du rôle central de la SGK1 dans les altérations cardiaques induites par l'aldostérone, **le traitement par la spironolactone, un antagoniste des minéralocorticoïdes, est capable de réduire l'expression génétique de la SGK1 chez les rats traités par l'aldostérone**. L'ensemble de ces données suggère l'implication de SGK1 dans une signalisation intracellulaire complexe, impliquant des voies fibrotiques, inflammatoires et oxydatives, qui conduisent à l'hypertrophie et aux fibroses cardiaques induites par l'aldostérone.

Selon cette étude il existe bien une [nouvelle stratégie pour contrôler la migration cellulaire et les métastases régulées par CCN2/CTGF](#). Le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF)/ membre 2 de la famille CCN (CCN2) est un membre de la famille CCN des modulateurs de signalisation matricellulaire. Il a été démontré que CCN2/CTGF médie l'adhésion, l'agrégation et la migration cellulaires dans une grande variété de types de cellules, y compris les cellules endothéliales vasculaires, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les muscles lisses aortiques et également les cellules souches pluripotentes. D'autres protéines matricellulaires sont capables d'interagir avec CCN2/CTGF pour médier sa fonction. La migration cellulaire est une caractéristique clé de l'invasion des cellules tumorales et des métastases. CCN2/CTGF semble être un marqueur de pronostic pour le cancer. En outre, nous souhaitons discuter ici des découvertes récentes et d'une nouvelle stratégie pour développer des thérapies contre le CCN2/CTGF, afin de traiter les métastases du cancer. Le schéma présenté ci-contre montre l'impact de la recherche sur le CCN2/CTGF dans les métastases du

cancer. La migration et adhésion cellulaires modulées par CCN2/CTGF est indiquée . Le CCN2/CTGF favorise la migration et l'adhésion des cellules en se liant aux HSPG et aux intégrines à la surface des cellules. **L'activation des intégrines potentialise la phosphorylation de l'ERK et de la P38, conduisant à l'activation de la F-actine et de la Paxilline, ce qui entraîne une réorganisation de l'actine.** La même voie peut stimuler FAK, PI-3 kinase, entraînant la phosphorylation de PKB/AKT et la translocation de P27 dans le noyau, ce qui favorise le contrôle transcriptionnel de RhoA, et améliore ainsi la formation d'adhérences focales et la migration cellulaire.



En 2015, avec cette étude il apparaît que [le facteur de croissance transformant de type-β inhibe l'expression du récepteur Mas dans les fibroblastes mais pas dans les myoblastes ou les myotubes différenciés](#) ; pertinence pour la fibrose associée aux dystrophies musculaires. Les souris Mdx déficientes pour le récepteur Mas ont montré les effets opposés. Afin d'identifier le ou les types cellulaires responsables de l'expression du récepteur Mas, et de caractériser si les effecteurs profibrotiques avaient un effet sur son expression, il a été déterminé l'effet des agents profibrotiques sur l'expression de Mas. Le TGF-β, mais pas le facteur de croissance du tissu conjonctif ou l'Ang-II, a réduit l'expression du récepteur Mas dans les fibroblastes isolés des cellules des muscles squelettiques et dans les fibroblastes de deux lignées cellulaires établies. En revanche, aucun effet n'a été observé dans les myoblastes et les myotubes différenciés. Cette inhibition a été médiée par les voies de signalisation TGF-β dépendantes de Smad (canonique) et PI3K et MEK1/2 (non canonique). Lorsque les inhibiteurs canoniques et non canoniques des voies dépendantes du TGF-β étaient ajoutés ensemble, l'effet inhibiteur

du TGF- β sur l'expression de Mas était perdu. La diminution du récepteur Mas induite par le TGF- β dans les fibroblastes a réduit la stimulation de la phosphorylation des protéines de la voie AKT médiée par l'Ang-(1-7). **Ces résultats suggèrent que la réduction du récepteur Mas dans les fibroblastes, par le TGF- β , pourrait augmenter le phénotype fibrotique observé dans le muscle squelettique dystrophique en diminuant l'effet bénéfique de l'Ang-(1-7).**

Il a ainsi été démontré que ces effets bénéfiques de l'angiotensine 1-7 sur le muscle dystrophique n'impliquent que la voie de signalisation TGF β , indépendamment de l'angiotensine 2 ou du CTGF.

En 2018, ce travail porte sur le [facteur de croissance pro-fibrotique du tissu conjonctif \(CTGF/CCN2\) est en corrélation avec le nombre de foyers nécrotiques-régénératifs dans le muscle dystrophique](#). Dans ce travail il a été utilisé la microdissection par capture laser suivie d'analyses d'expression génique et d'immunofluorescence pour étudier les marqueurs de fibrose, d'inflammation et de régénération dans les zones endommagées et non endommagées du muscle squelettique mdx et mdx-Ccn2+/- . Les foyers de souris Mdx expriment des niveaux élevés d'ARNm du facteur de croissance transformant de type bêta, du collagène, de la fibronectine, du marqueur myofibroblastique α -SMA et du facteur de transcription myogénique myogénine. Les foyers de Mdx présentent également des niveaux élevés de cellules positives MCP-1 et CD-68, ce qui indique que le CCN2 pourrait induire une réponse inflammatoire. Il a été constaté une réduction significative du nombre de foyers dans le muscle des souris mdx-Ccn2+/- . Les marqueurs fibrotiques et inflammatoires étaient également diminués dans ces foyers. **Il n'a pas été observé de différence dans les niveaux d'ARNm Pax7, un marqueur des cellules satellites, chez les souris mdx par rapport aux souris mdx-Ccn2+/- .** Ainsi, CCN2 semble être impliqué dans la réponse fibrotique ainsi que dans la réponse inflammatoire dans le muscle squelettique dystrophique. Plus récemment, l'équipe de Morales et al. ont comparé les paramètres fibrotiques de souris mdx et de souris hémizygotés mdx:CTGF+/- : l'inactivation partielle de CTGF chez la souris mdx entraîne une réduction des zones de nécrose/régénération, des marqueurs profibrotiques (dont TGF β) et des cellules inflammatoires {Morales:2018dl}.

En 2019, dans cette étude on va trouver des informations de [l'effet des protéines comme la relaxine, la neuréguline, la ghreline et le Glucagon-like peptide-1, sur les facteurs cardiomyocytaires impliqués dans les mécanismes moléculaires conduisant à la dysfonction diastolique et/ou à l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée](#). Deux des principaux mécanismes responsables de l'HFpEF sont l'altération de la Ca²⁺ ATPase du réticulum sarcoplasmique (SR) des cardiomyocytes (SERCA2a), qui est responsable de la recapture du calcium dans le SR, et les fibroblastes/myofibroblastes cardiaques qui produisent du collagène ou de la fibrose myocardique. Le phospholamban (PLB), présent dans le SR et le réticulum endoplasmique, est le principal régulateur de SERCA2a dans le cœur et agit comme un inhibiteur réversible de SERCA2a. Le Glucagon-like peptide-1, un peptide de 30 acides aminés, améliore la fonction diastolique en augmentant l'expression et l'activité de SERCA2a ainsi qu'en diminuant la phosphorylation des récepteurs de la Ryanodine. Il améliore également la production de collagène en augmentant le procollagène I α 1/III α 1, le

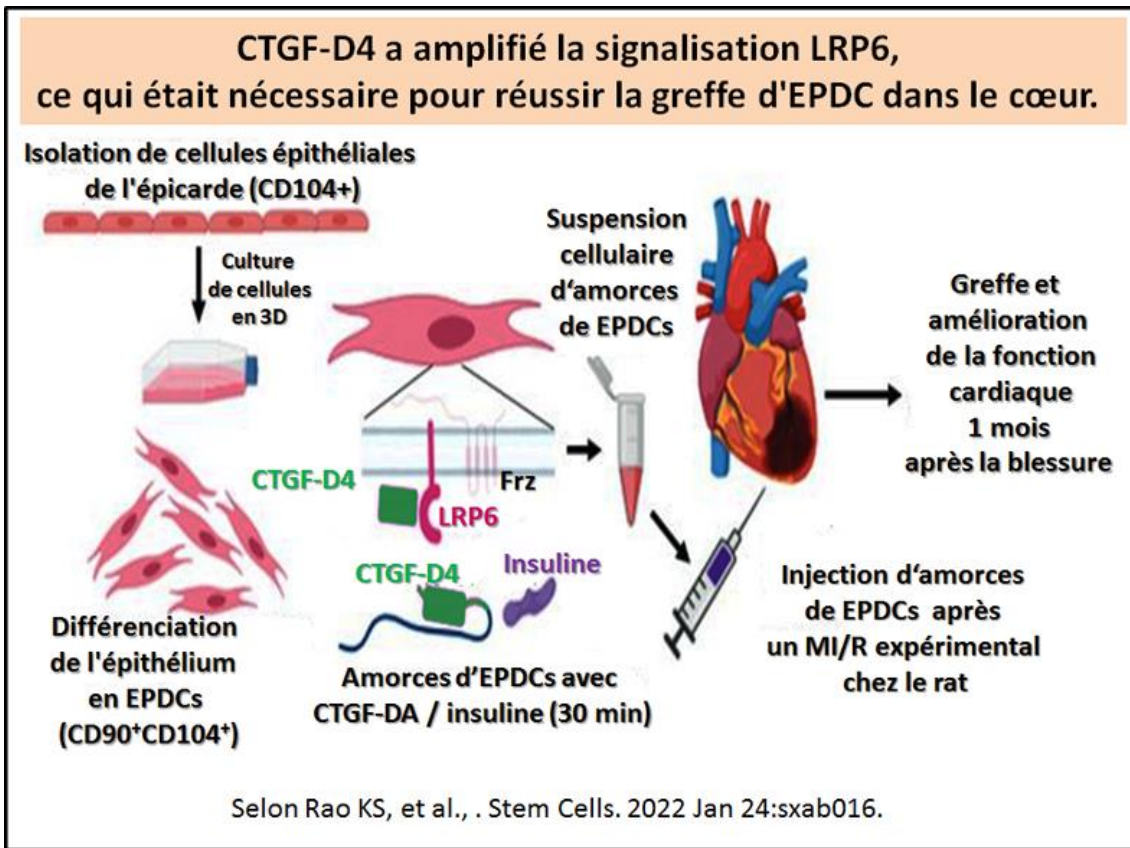
facteur de croissance du tissu conjonctif, la fibronectine, le TGF- β 3 ainsi que l'expression des gènes de l'interleukine -10, -1 β et -6. La relaxine-2, un peptide à deux chaînes de 53 acides aminés, augmente les niveaux de phosphorylation Ser16 et Thr17 de la PLB, libérant ainsi SERCA2a de son inhibition. La relaxine H3 inhibe le dépôt de collagène stimulé par le TGF- β 1 par le biais d'augmentations de pSmad2 induites par la relaxine H3. La Neureguline-1, un facteur de croissance épidermique, induit l'oxyde nitrique et l'activation de la PI-3 kinase qui augmentent l'activité de SERCA2. La neuréguline-1 a été associée à une diminution de l'infiltration des macrophages myocardiques et de l'expression des cytokines réduisant le dépôt de collagène. **La ghréline, un peptide de 28 acides aminés, améliore la fonction de SERCA2a en induisant la phosphorylation de PLB. La ghréline réduit également la fibrose cardiaque.** En résumé, le Glucagon-like peptide-1, la Relaxine-2, la Neureguline-1 et la Ghréline modifient chacun la dynamique du calcium, l'expression du collagène et la fibrose myocardique en atténuant les cascades de signalisation délétères et en induisant des voies adaptatives, ce qui représente des cibles thérapeutiques potentielles pour l'HFpEF.

Cet autre article concerne la [CTGF/CCN2 du muscle squelettique au système nerveux : Impact sur les pathologies neurodégénératives](#). Le rôle pro-fibrotique de CTGF/CCN2 a été bien étudié dans plusieurs pathologies caractérisées par le développement de la fibrose. La réduction des niveaux de CTGF/CCN2 chez les souris mdx, un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), diminue la fibrose et améliore le phénotype et la fonction des muscles squelettiques. Récemment, il a été démontré que le muscle squelettique de souris hSOD1G93A symptomatiques, un modèle de sclérose latérale amyotrophique (SLA), présente une régulation positive de CTGF/CCN2 accompagnée d'un dépôt excessif de molécules ECM. Des niveaux élevés de CTGF/CCN2 dans la moelle épinière de patients atteints de SLA ont été signalés précédemment. Cependant, il n'existe aucune preuve concernant le rôle du CTGF/CCN2 dans les maladies neurodégénératives telles que la SLA, dans lesquelles les altérations du muscle squelettique semblent être la conséquence d'une dénervation pathologique précoce. À cet égard, les nouvelles données montrent que CTGF/CCN2 exerce également des rôles non fibrotiques dans le système nerveux central (SNC), en altérant spécifiquement la maturation et la régénération des oligodendrocytes et en inhibant la myélinisation des axones. Malgré ces observations frappantes, **il n'existe aucune preuve du rôle du CTGF/CCN2 dans les nerfs périphériques.** Par conséquent, même si d'autres études sont nécessaires pour élucider son rôle précis, le CTGF/CCN2 commence à émerger comme une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des maladies neurodégénératives où se produisent une démyélinisation et une dégénérescence axonale.(consulter l'illustration didactique qui figure dans l'article en référence).

En 2022, une récente investigation porte sur [le CTGF-D4 amplifie la signalisation LRP6 pour favoriser les greffes de cellules adultes dérivées de l'épicarde qui améliorent la fonction cardiaque après un infarctus du myocarde](#). L'un des problèmes est que les ligands, les récepteurs et les voies de signalisation qui favorisent le succès des greffes restent mal compris. Ici, il est isolé de manière prospective les cellules épicaudiques non engagées de la surface du cœur adulte par CD104 (β -4 intégrine) et la démonstration est faite que le peptide

C-terminal du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF-D4), lorsqu'il est associé à l'insuline, prime efficacement les cellules dérivées de l'épicaarde (EPDC) pour la prise de greffe cardiaque après un IM. Semblables aux dérivés épicaardiques natifs issus de l'EMT épicaardique à la surface du cœur, les cellules greffées ont migré dans le tissu myocardique lésé dans un modèle de rat d'IM avec reperfusion. Par échocardiographie, à un mois après l'infarctus, nous avons observé une amélioration significative de la fonction cardiaque chez les animaux ayant reçu des cellules épicaardiques amorcées par CTGF-D4/insuline par rapport à ceux ayant reçu des cellules amorcées par véhicule (contrôle). En présence d'insuline, le traitement par CTGF-D4 a augmenté de manière significative la phosphorylation du corécepteur Wnt LRP6 sur les EPDC. Des essais de prise de greffe par compétition et des études de neutralisation/blocage ont montré que LRP6 était nécessaire à la prise de greffe des EPDC après transplantation. Ces résultats montrent que LRP6 est une cible clé pour augmenter la prise de greffe de cellules de la moelle épinière après un infarctus du myocarde et suggèrent que l'amplification de la signalisation de LRP6 par le CTGF-D4/insuline, ou par d'autres moyens, pourrait constituer une approche efficace pour obtenir des greffes cellulaires réussies en médecine régénérative. Les faibles taux de prise de greffe et de survie des cellules transplantées constituent un problème pour de nombreuses formes de thérapie cellulaire. En étudiant les cellules épicaardiques cardiaques primaires (EPDC), nous avons déterminé qu'une brève incubation (c'est-à-dire l'amorçage) avec une combinaison de CTGF-D4 et d'insuline augmentait significativement la prise de greffe des EPDC dans le contexte d'un infarctus du myocarde. En outre, les cellules greffées étaient compétentes pour migrer et ont amélioré la fonction cardiaque après 1 mois. En présence d'insuline, **le CTGF-D4 a amplifié la signalisation LRP6, qui était nécessaire pour réussir la greffe d'EPDC dans le cœur.** La stimulation de LRP6 pourrait constituer une stratégie générale pour améliorer le succès des greffes de cellules réparatrices.

Ainsi comme le démontre l'étude précédente sur les Voie de signalisation du CTGF, la conclusion est la suivante : Le connective tissue growth factor (CTGF, ou CCN2) est une protéine non structurale présente dans la MEC et joue également un rôle important dans la fibrose. Des taux élevés de CTGF sont relevés dans le muscle squelettique des patients DMD, ainsi que chez le chien dystrophique et la souris mdx.



En 2023, cette étude [présente le METTL3 qui favorise la prolifération des cellules épithéliales endométriales de chèvre en régulant CTGF de manière dépendante de m6A](#). Il a donc été déterminé l'expression et la régulation de METTL3 dans l'utérus de chèvre. METTL3 était fortement exprimé dans les épithéliums luminaux et glandulaires du jour 16 (J16) à J25 de la grossesse. Il pouvait être régulé à la hausse par les œstrogènes et la progestérone dans l'utérus de chèvre et les cellules épithéliales primaires de l'endomètre (EEC). Dans les cellules épithéliales endométriales, l'abaissement ou la surexpression de METTL3 a entraîné une diminution ou une augmentation significative de la prolifération cellulaire, respectivement. Le knockdown de METTL3 a réduit le niveau m6A non seulement de l'ARN total mais aussi du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF). Le dosage de la luciférase suggère que METTL3 pourrait cibler les sites m6A potentiels dans la région 3' non traduite (3'UTR) de l'ARNm du CTGF. **En outre, METTL3 régule positivement l'expression du CTGF, et l'inhibition du CTGF contrecarre de manière significative l'effet promoteur de la surexpression de METTL3 sur la prolifération des cellules souches embryonnaires.** Dans l'ensemble, METTL3 est exprimé de manière dynamique dans l'utérus de chèvre et peut affecter la prolifération de l'EEC en régulant le CTGF de manière dépendante du m6A. Ces résultats jetteront les bases d'une étude plus approfondie du mécanisme crucial de la modification de la m6A par METTL3 dans l'utérus de chèvre au début de la grossesse.

En 2024, cet article porte sur [la thymidine phosphorylase \(TYMP\) favorise la formation d'un anévrisme de l'aorte abdominale chez les souris soumises à un régime alimentaire occidental](#). Les résultats présentés démontrent collectivement que TYMP sert de nouvelle force de régulation dans la biologie vasculaire, exerçant une influence sur la fonctionnalité des VSMC et les réponses inflammatoires qui favorisent le développement de l'AAA (« abdominal aortic aneurysm »). **TYMP a également stimulé l'activation de la signalisation TGFbeta1 renforcée par le domaine répétitif de la thrombospondine-1 de type 1, ce qui a entraîné**

une augmentation de la production de facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF).

Perspective translationnelle : La thymidine phosphorylase (TYMP) augmente dans les parois des vaisseaux des patients atteints d'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA), et la déficience en TYMP chez la souris réduit l'incidence de l'AAA, ce qui suggère que la TYMP joue un rôle crucial dans le développement de l'AAA. Cela pourrait être attribué au rôle du TYMP dans l'augmentation de l'inflammation systémique et de la thrombose, dans l'inhibition de la fonction des cellules musculaires lisses vasculaires, dans l'augmentation de l'activation de la métalloprotéinase matricielle et de l'AKT, ainsi que dans l'augmentation de l'expression du TGFβ1 **et du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF)**. Le tipiracil est un médicament approuvé par la FDA et connu pour inhiber la thrombose favorisée par le TYMP. Le ciblage du TYMP par le tipiracil pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse pour le développement de l'AAA.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine CTGF**, il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient:

- **La Protéine CTGF = CELLULAR COMMUNICATION NETWORK FACTOR 2; [CCN2](#)**
- **La Pathologie :** En 2022 pas de pathologie spécifique n'est à l'heure actuelle associée à la **CTGF**