

réseau de protéines est impliqué dans de multiples contextes physiopathologiques. De nouvelles questions se posent à présent : cette propriété de GDNF est-elle partagée par d'autres facteurs neurotrophiques ? la régulation de PlexA1 intervient-elle également dans d'autres récepteurs plexines ? Si tel était le cas, le spectre d'interactions fonctionnelles entre ces différentes grandes familles de protéines en serait élargi. ♦

The neurotrophic factor GDNF, a novel modulator of the semaphorin signaling pathway during axon guidance

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bermingham N, Hillermann R, Gilmour F, et al. Human glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) maps to chromosome 5. *Hum Genet* 1995 ; 96 : 671-3.
2. Saavedra A, Baltazar G, Duarte EP. Driving GDNF expression: the green and the red traffic lights. *Prog Neurobiol* 2008 ; 86 : 186-215.
3. Rangasamy SB, Soderstrom K, Bakay RA, Kordower JH. Neurotrophic factor therapy for Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 2010 ; 184 : 237-64.
4. Paratcha G, Ledda F. GDNF and GFRalpha: a versatile molecular complex for developing neurons. *Trends Neurosci* 2008 ; 31 : 384-91.
5. Charron F, Tessier-Lavigne M. Novel brain wiring functions for classical morphogens: a role as graded positional cues in axon guidance. *Development* 2005 ; 132 : 2251-62.
6. Chédotal A. Further tales of the midline. *Curr Opin Neurobiol* 2011 ; 2 : 68-75.
7. Evans TA, Bashaw GJ. Axon guidance at the midline: of mice and flies. *Curr Opin Neurobiol* 2010 ; 1 : 79-85.
8. Nawabi H, Briancçon-Marjollet A, Clark C, et al. A midline switch of receptor processing regulates commissural axon guidance in vertebrates. *Genes Dev* 2010 ; 15 : 396-410.
9. Charoy C, Nawabi H, Reynaud F, et al. gdnf activates midline repulsion by Semaphorin3B via NCAM during commissural axon guidance. *Neuron* 2012 ; 75 : 1051.
10. Kruger RP, Aurandt J, Guan KL. Semaphorins command cells to move. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005 ; 6 : 789-800.
11. Takamatsu H, Kumanogoh A. Diverse roles for semaphorin-plexin signaling in the immune system. *Trends Immunol* 2012 ; 33 : 127-35.
12. Roth L, Koncina E, Satkauskas S, et al. The many faces of semaphorins: from development to pathology. *Cell Mol Life Sci* 2009 ; 66 : 649-66.

NOUVELLE

Un canal ionique qui protège la peau de la pression

Béregère Fromy^{1,2}, Éric Lingueglia^{3,4,5},
Dominique Sigaudou-Roussel^{1,2}, Jean-Louis Saumet^{1,2},
Michel Lazdunski^{3,4}

> En l'absence d'ajustements appropriés de la microcirculation cutanée, la peau est en danger face à une pression, même légère, avec un risque d'escarres important. Des processus biologiques particuliers permettent à une peau saine de résister aux contraintes mécaniques, en particulier grâce à la capacité de vasodilatation des microvaisseaux de la peau qui permet l'augmentation du flux sanguin cutané lorsqu'une pression faible lui est appliquée [1]. Cette vasodilatation est appelée PIV, pour *pressure-induced vasodilation*.

Les sujets touchés par le vieillissement ou atteints de diabète [2, 3] sont privés de cette PIV et présentent une baisse précoce du flux sanguin cutané dès l'application de très faibles pressions, reflétant une fragilité vasculaire qui peut augmenter le

risque d'escarres ou de plaies ischémiques de pression.

Notre objectif était d'identifier un mécanorécepteur nerveux cutané qui déclenche la PIV. Les canaux ASIC (*acid-sensing ion channels*) [4] sont de bons candidats pour participer à la transduction mécanique dans la PIV, même si leur rôle comme mécanosenseur nerveux reste controversé [5, 6, 12]. Ces canaux appartiennent à la famille des canaux sodium sensibles à l'amiloride et des dégénélines (famille ENaC/DEG) qui comprend entre autres le canal sodium épithélial (ENaC). ASIC3, une des trois sous-unités, était un candidat particulièrement intéressant : (1) il est très exprimé dans les neurones sensoriels ; (2) il est présent dans les terminaisons nerveuses à des sites où les stimulus mécaniques sont convertis en signaux électriques ; de plus,

¹Institut de biologie et chimie des protéines, CNRS-FRE 3310, 7, passage du Vercors, 69367, Lyon Cedex 07, France.

²Université de Lyon 1, Lyon, France.

³Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, CNRS, UMR 7275, Valbonne, France.

⁴Université de Nice-Sophia Antipolis, UMR 7275, Valbonne, France.

⁵LabEx ICST Valbonne, France.

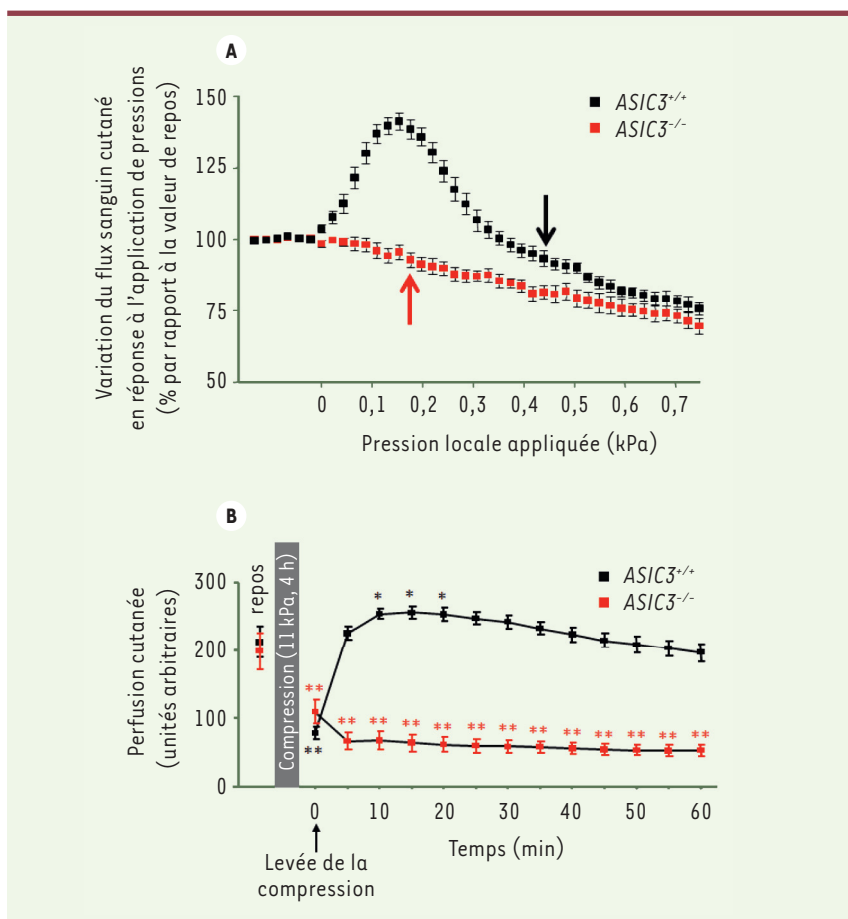
berengere.fromy@univ-lyon1.fr

la mécanosensibilité est altérée chez des souris déficientes en ASIC3 (*knockout*) [7] ; (3) il est coexprimé avec le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – un peptide vasodilatateur indispensable à la PIV [8] – dans la catégorie des neurones sensoriels dont certains innervent les vaisseaux sanguins [9]. Pour toutes ces raisons, nous avons étudié le rôle d'ASIC3 dans la PIV et la survenue des escarres.

Le double rôle d'ASIC3 dans la protection contre les lésions induites par la pression cutanée

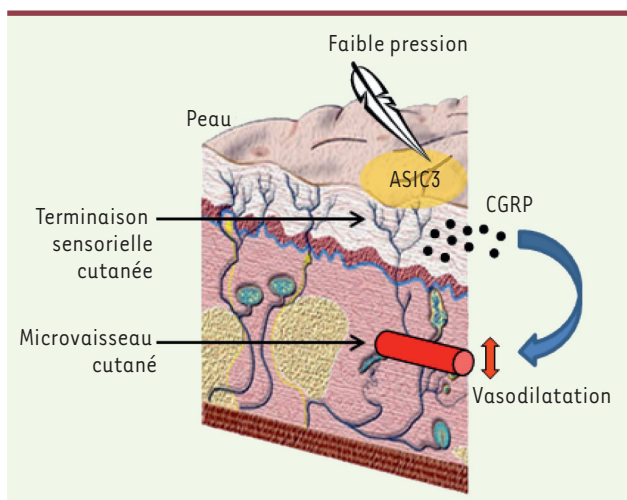
ASIC3 détecte les variations de pression cutanée

Afin de décrire précisément le rôle du canal ASIC3 dans la PIV, nous avons étu-



dié la réponse du flux sanguin cutané en réponse à l'application de faibles pressions chez des souris C57BL/6 témoins ($ASIC3^{+/+}$) et des souris transgéniques dont le gène codant pour le canal ASIC3 a été tronqué ($ASIC3^{-/-}$)¹. Chez les souris $ASIC3^{-/-}$, l'application

de faibles pressions n'a pas engendré - contrairement à ce que l'on observe chez les souris témoins - de vasodilatation des microvaisseaux de la peau (Figure 1A) [10]. En absence de PIV, nous avons observé chez ces souris une baisse précoce du flux sanguin



cutané dès l'application de très faibles pressions. Ces souris ne présentent aucune altération ni de l'endothélium ni du muscle lisse vasculaires, qui participent tous

Figure 1. Variation du flux sanguin cutané chez les souris $ASIC3^{+/+}$ et $ASIC3^{-/-}$ en réponse aux faibles pressions (A) et fortes pressions (B). (d'après [10]).

deux au mécanisme de PIV, indiquant plutôt un défaut dans la détection des variations de pression de la peau.

De la même manière, chez les animaux témoins mais aussi chez des volontaires sains, les inhibiteurs pharmacologiques d'ASIC3 - l'amiloride, le diclofénac et l'APETx2 [11] (un peptide isolé de venin d'anémone de mer) - ont tous aboli la PIV, alors qu'ils n'induisent généralement pas de défauts vasculaires chez l'homme et le rat. Ainsi, ces résultats suggèrent que le canal ionique ASIC3 joue le rôle d'un mécanosenseur dans les fibres nerveuses périphériques cutanées, déclenchant la vasodilatation aux faibles pressions.

ASIC3 détecte l'acidose provoquée par une pression prolongée

Pour étudier le rôle d'ASIC3 dans la protection de la peau contre la survenue d'escarres, nous avons étudié l'incidence et la sévérité de lésions ischémiques chez des souris $ASIC3^{+/+}$ et $ASIC3^{-/-}$ après l'application prolongée de pressions plus fortes que celles qui sont utilisées pour créer une PIV (11 kPa pendant 4 heures).

L'incidence et la sévérité des escarres engendrées dans ces conditions se sont avérées plus importantes chez les souris $ASIC3^{-/-}$ que chez les souris témoins $ASIC3^{+/+}$. Ce protocole induit des lésions ischémiques chez 100 % des souris $ASIC3^{-/-}$ et 60 % des souris témoins. De plus, la surface d'ischémie était beaucoup plus étendue en l'absence (81 ± 15 % de la zone compressée) qu'en présence de ASIC3 (19 ± 8 %).

Figure 2. Schéma récapitulatif des mécanismes impliqués dans l'ajustement adapté de la microcirculation cutanée en réponse à l'application d'une faible pression sur la peau (© Idé pour l-marginal et Bérengère Fromy).

Chez les souris témoins, la perfusion et l'oxygénation de la peau compressée sont rapidement revenues à des valeurs de repos ; ce phénomène, appelé hyperémie réactionnelle, est dû à une forte vasodilatation déclenchée dès le retrait de la compression (Figure 1B). Il n'a en revanche pas été observé chez les souris ASIC3^{-/-}. L'absence d'hyperémie réactionnelle chez ces souris n'est liée ni à un dysfonctionnement de l'endothélium ou du muscle lisse vasculaire, ni à des thrombooses intravasculaires, écartant une origine obstructive dans l'incidence des escarres. L'ischémie associée à une pression intense et prolongée sur la peau conduit en fait à une acidification du milieu (production de protons et de lactate) qui active le canal ASIC3. C'est cette activation qui jouerait un rôle dans l'hyperémie réactionnelle après le retrait de la compression. Comme pour la PIV [8], bloquer pharmacologiquement le vasodilatateur CGRP mime les effets provoqués par l'absence du canal ASIC3 vis-à-vis de l'hyperémie réactionnelle et des lésions ischémiques (dans une moindre mesure).

Conclusion

Les canaux ASIC3 de la peau ont un double rôle sensoriel. Un premier rôle mécanosenseur de faibles pressions,

qui déclenche la PIV via le CGRP (Figure 2). Un second rôle de détecteur de l'acidification, déjà connu chez le rongeur et l'homme. Lorsque la pression appliquée à la peau est intense et prolongée, l'ischémie apparaît associée à la production de protons et de lactate qui peuvent activer ASIC3. Cette activation d'ASIC3 par l'acidification semble jouer un rôle essentiel dans l'hyperémie réactionnelle après le retrait de la compression.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats indique que le canal ionique ASIC3, présent dans les terminaisons sensorielles cutanées, est essentiel à la détection de faibles pressions induisant le déclenchement de la vasodilatation, et à la protection de la peau contre la survenue des escarres chez les sujets exposés à de plus fortes pressions. La protection contre les escarres représentant un problème médical majeur, la découverte du rôle essentiel d'ASIC3 dans ce processus offre de nouvelles voies thérapeutiques. ♦

An ionic channel involved in the skin protection against pressure

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été subventionnés par la Fondation pour la recherche médicale (FRM) et

l'association Prévention, éducation, recherche, soins, escarres (PERSE).

RÉFÉRENCES

1. Fromy B, Abraham P, Saumet JL. Non-nociceptive capsaicin-sensitive nerve terminal stimulation allows for an original vasodilatory reflex in the human skin. *Brain Res* 1998 ; 811 : 166-8.
2. Fromy B, Sigauco-Roussel D, Gaubert-Dahan ML, et al. Aging-associated sensory neuropathy alters pressure-induced vasodilation in humans. *J Invest Dermatol* 2010 ; 130 : 849-55.
3. Koitka A, Abraham P, Bouhanick B, et al. Impaired pressure-induced vasodilation at the foot in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 721-5.
4. Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, et al. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 1997 ; 386 : 173-7.
5. Arnadottir J, Chalfie M. Eukaryotic mechanosensitive channels. *Annu Rev Biophys* 2010 ; 39 : 111-37.
6. Drew LJ, Rohrer DK, Price MP, et al. Acid-sensing ion channels ASIC2 and ASIC3 do not contribute to mechanically activated currents in mammalian sensory neurons. *J Physiol* 2004 ; 556 : 691-710.
7. Price MP, McIlwrath SL, Xie J, et al. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron* 2001 ; 32 : 1071-83.
8. Fromy B, Merzeau S, Abraham P, et al. Mechanisms of the cutaneous vasodilator response to local external pressure application in rats: involvement of CGRP, neurokinins, prostaglandins and NO. *Br J Pharmacol* 2000 ; 131 : 1161-71.
9. Molliver DC, Immke DC, Fierro L, et al. ASIC3, an acid-sensing ion channel, is expressed in metaboreceptive sensory neurons. *Mol Pain* 2005 ; 1 : 35.
10. Fromy B, Lingueglia E, Sigauco-Roussel D, et al. ASIC3 is a neuronal mechanosensor for pressure-induced vasodilation that protects against pressure ulcers. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1205-7.
11. Deval E, Gasull X, Noel J, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther* 2010 ; 128 : 549-58.
12. Mamet J, Voilley N. Les canaux sodiques activés par l'acidification extracellulaire et la douleur inflammatoire. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 889-95.

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

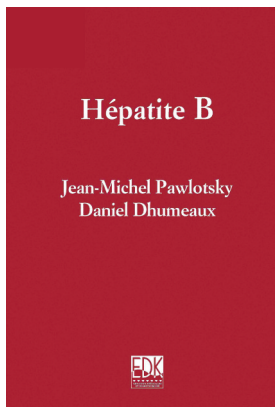
Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages