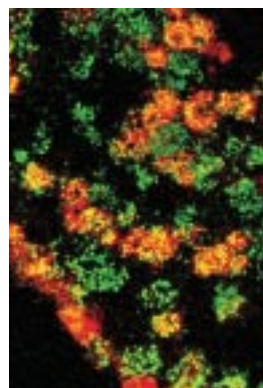


> L'acidose tissulaire produite en cas d'inflammation, d'hématome ou de fracture contribue directement à la genèse de la douleur ressentie. Cette diminution locale de pH est captée par les neurones sensoriels associés aux fibres, qui innervent la peau, les viscères et les muscles, grâce à des protéines membranaires particulières : les ASIC (*acid sensing ion channels*). Ce sont des canaux ioniques qui, sous l'influence des protons, vont déclencher une entrée de sodium dans les neurones et ainsi permettre la formation de potentiels d'action. Le niveau d'expression de ces ASIC augmente en cas d'inflammation, ce qui contribue à sensibiliser les nocicepteurs dans ces conditions physiopathologiques. Leur activité est directement bloquée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide acétyl-salicylique ou l'ibuprofène. Les ASIC se présentent ainsi comme de nouvelles cibles possibles pour la recherche de molécules à propriété analgésique. <

Les canaux sodiques activés par l'acidification extracellulaire et la douleur inflammatoire

Julien Mamet, Nicolas Voilley



Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Cnrs UMR 6097, 660, route des Lucioles, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France. voilley@ipmc.cnrs.fr

[3]. Au niveau cellulaire, des mesures électrophysiologiques réalisées sur des neurones sensoriels, mis en culture à partir de ganglions rachidiens, mettent en évidence l'apparition de courants cationiques qui dépolarisent la membrane lorsqu'une solution acide est appliquée [4, 5].

Ces neurones sensibles au pH sont en fait des nocicepteurs polymodaux (fibres C et A δ), neurones sensoriels qui interviennent principalement dans la perception des stimulus douloureux mécaniques, thermiques ou chimiques (c'est-à-dire la nociception). Ils constituent avec les propriocepteurs, les thermorécepteurs et les mécanorécepteurs (fibres A β et A α), le système nerveux sensoriel périphérique. Leurs corps cellulaires se trouvent dans les ganglions rachidiens des racines dorsales de la moelle épinière. Ils possèdent des pseudo-axones à deux extrémités : une extrémité périphérique dans les tissus (peau, muscles, viscères) qui collecte les informations, et une extrémité centrale vers les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, qui sont chargés de transmettre les signaux vers les centres supérieurs du système nerveux central (Figure 1).

Les terminaisons des neurones sensoriels expriment des

En cas d'inflammation ou d'ischémie, autour d'une tumeur, d'une fracture ou d'un œdème, lors d'une infection locale ou d'une blessure oculaire, le pH tissulaire diminue. Cette baisse de pH a plusieurs origines : production par le métabolisme et accumulation dans les tissus, d'acides et de CO₂ durant une hypoxie et une ischémie, libération d'acides par les cellules lésées, sécrétion active d'acide lactique par les leucocytes au site de l'inflammation, dégranulation des contenus vésiculaires. Le pH peut alors descendre localement en dessous de 5. Cette acidose contribue directement à la genèse de la sensation de douleur et à l'hypersensibilité inflammatoire [1]. En effet, une ischémie provoquée, ou l'injection intradermique de solutions acides chez des volontaires sains, provoque une douleur dont l'intensité croissante est directement corrélée à la diminution progressive du pH intradermique [2]. Au niveau des nerfs sensitifs, l'application de solutions de pH décroissant induit une augmentation croissante de la fréquence des potentiels d'action des fibres sensitives



(→) m/s
2000, n°8-9,
p. 958

récepteurs de l'acidité leur permettant de détecter la présence de protons dans le milieu extracellulaire. Ces protons deviennent alors un signal pour le neurone en induisant directement une dépolarisation membranaire qui peut conduire à la formation d'un potentiel d'action. Deux types de « récepteurs » des protons ont été identifiés récemment : les canaux sensibles au pH (les ASIC, pour *acid sensing ion channels*) et les récepteurs ionotropiques des vanilloïdes (les VR, comme le récepteur de la capsaïcine VR1). Les ASIC et les VR ont pour seul point commun d'être des canaux ioniques laissant entrer des cations dans la cellule sous l'action des protons.

Le VR1 est activé par les vanilloïdes, dont la capsaïcine du piment rouge (→), et produit un courant lent soutenu cationique principalement calcique. Le principal activateur du VR1 est la température : normalement le canal s'ouvre dès 45°C. Le proton ne l'active pas directement mais abaisse son seuil de sensibilité à la capsaïcine et à la température. Ainsi, à pH 6,4, une température de 37°C suffit à l'activer [6].

Les ASIC, quant à eux, sont directement activés par les protons, qui induisent un courant principalement sodique, rapide, ressemblant aux réponses natives des neurones induites par le pH acide.

Les différences de structure, de pharmacologie et de caractéristiques électrophysiologiques et histologiques qui distinguent les ASIC des VR, laissent penser que ces deux familles de récepteurs des protons vont avoir une participation différente dans la perception de l'acidification extracellulaire, notamment dans la nociception inflammatoire et la nociception cardiaque où les ASIC semblent avoir un rôle prépondérant.

Structure et diversité des ASIC : une grande famille

Le clonage du gène du premier ASIC fut réalisé en recherchant dans le système nerveux de mammifères un équivalent des « dégénéralines » de *Cænorhabditis elegans*. Ces protéines neuronales, comme MEC-4, MEC-10 ou DEG-1, avaient été isolées par le biais de mutations dans leurs gènes qui induisaient une mort cellulaire par augmentation du volume cellulaire [7]. Des homologues étaient déjà connus chez les mammifères, mais seulement dans les épithéliums : les canaux sodiques sensibles aux diurétiques de type amiloride, éléments indispensables à l'homéostasie hydrosodique [8]. Une recherche dans le système nerveux a permis d'identifier à ce jour six isoformes d'ASIC codés par quatre gènes différents. Ces canaux, dont la localisation cellulaire est variable, présentent des propriétés électrophysiologiques différentes en terme de sensibilité au pH, de ciné-

tiques d'ouverture et de fermeture, et de pharmacologie. Tous cependant partagent la même structure : deux domaines transmembranaires encadrant une large boucle extracellulaire (Figure 2). Ces isoformes constituent en fait les sous-unités d'assemblages homo- et hétérotétramériques, ce qui ajoute à leur diversité fonctionnelle.

Les courants ASIC, que l'on peut induire à l'aide d'assemblages hétérologues (lignées cellulaires ou ovocytes de xénope qui expriment le système macromoléculaire d'intérêt) présentent une certaine diversité (Figure 2). ASIC1a induit un courant rapide transitoire présentant un pH de demi-activation (pH_{50}) de 6,2 [9]. ASIC1b, un variant d'épissage, a des caractéristiques proches mais s'ouvre à un pH inférieur [10]. Le courant ASIC2a est également transitoire mais sa vitesse de désensibilisation est plus lente ; il s'active à des pH inférieurs à 5,5 [11]. ASIC2b, un variant d'épissage, ne produit aucun courant lorsqu'il est exprimé seul, mais modifie les caractéristiques des autres ASIC dans les assemblages

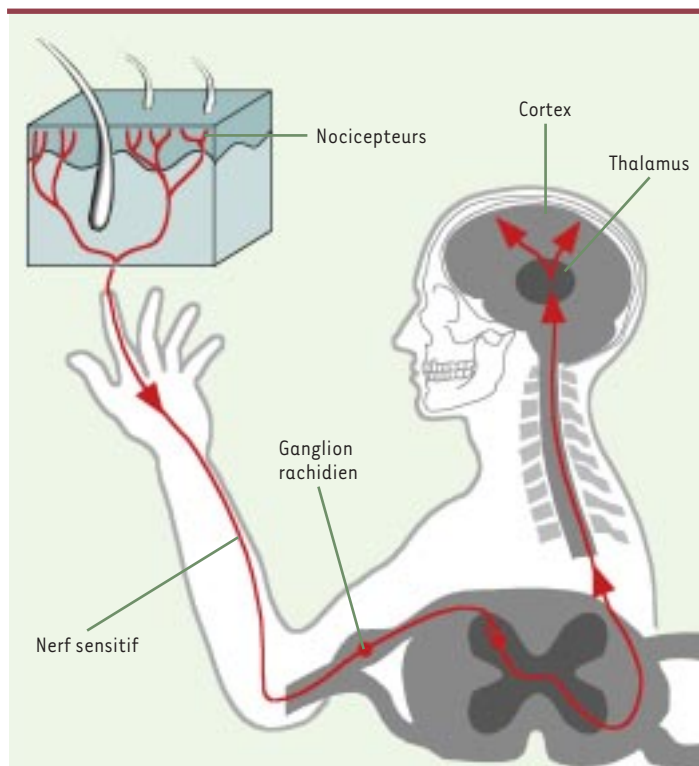


Figure 1. Représentation schématique des voies de la nociception. Les terminaisons sensorielles réparties dans l'enveloppe cutanée, les viscères et les muscles reçoivent les stimulus douloureux et les transforment en potentiels d'action. Ces signaux sont acheminés vers les corps cellulaires des neurones afférents primaires dans le ganglion rachidien. Ils sont ensuite transmis au système nerveux central par les neurones de la moelle épinière pour être traités par le thalamus et le cortex somatosensoriel.

hétéromériques [11]. ASIC3 répond à des changements de pH importants en s'activant de façon biphasique : un courant entrant rapide et transitoire (activé dès pH 6) suivi d'un courant plus lent et soutenu, activé par des pH inférieurs à 4,5 [12].

Quand ils s'associent en hétéromères, les ASIC présentent des propriétés nouvelles [11, 13]. Par exemple, l'association ASIC2b/ASIC3 modifie le courant ASIC3 dont la

phase soutenue devient plus sensible au pH. Alors que le courant soutenu produit par ASIC3 seul est essentiellement sodique, celui qu'entraîne l'association ASIC2b/ASIC3 reste cationique mais n'est plus sélectif. Le zinc potentialise l'activation par les protons d'ASIC2a ainsi que celle de tous les canaux hétéromériques qui le contiennent [14]. Quant à ASIC4, isolé très récemment, il n'induit aucun courant quand il est exprimé seul et ne semble pas modifier celui des autres ASIC

[15].

Les différents courants formés par les assemblages ASIC reproduisent nombre de courants endogènes des neurones du système nerveux central et du système nerveux périphérique tant au niveau de leurs caractéristiques biophysiques (cinétiques, dépendance au pH, sélectivité ionique) (Figure 3) qu'au niveau de leur pharmacologie (voir plus loin et [16]).

De plus, les caractéristiques des ASIC peuvent être modifiées. Nous avons démontré pour ASIC1a [13] et pour ASIC2a [17, 18] que des mutations principalement localisées dans une région située juste avant le second domaine transmembranaire produisent une activation constitutive, ou augmentent la sensibilité au pH, de ces canaux. Des mutations situées dans une région précédant le premier domaine transmembranaire modifient aussi leur dépendance au pH et leur sélectivité [19].

Localisation cellulaire des ASIC : une information sur leur fonction

L'identification des types cellulaires exprimant les

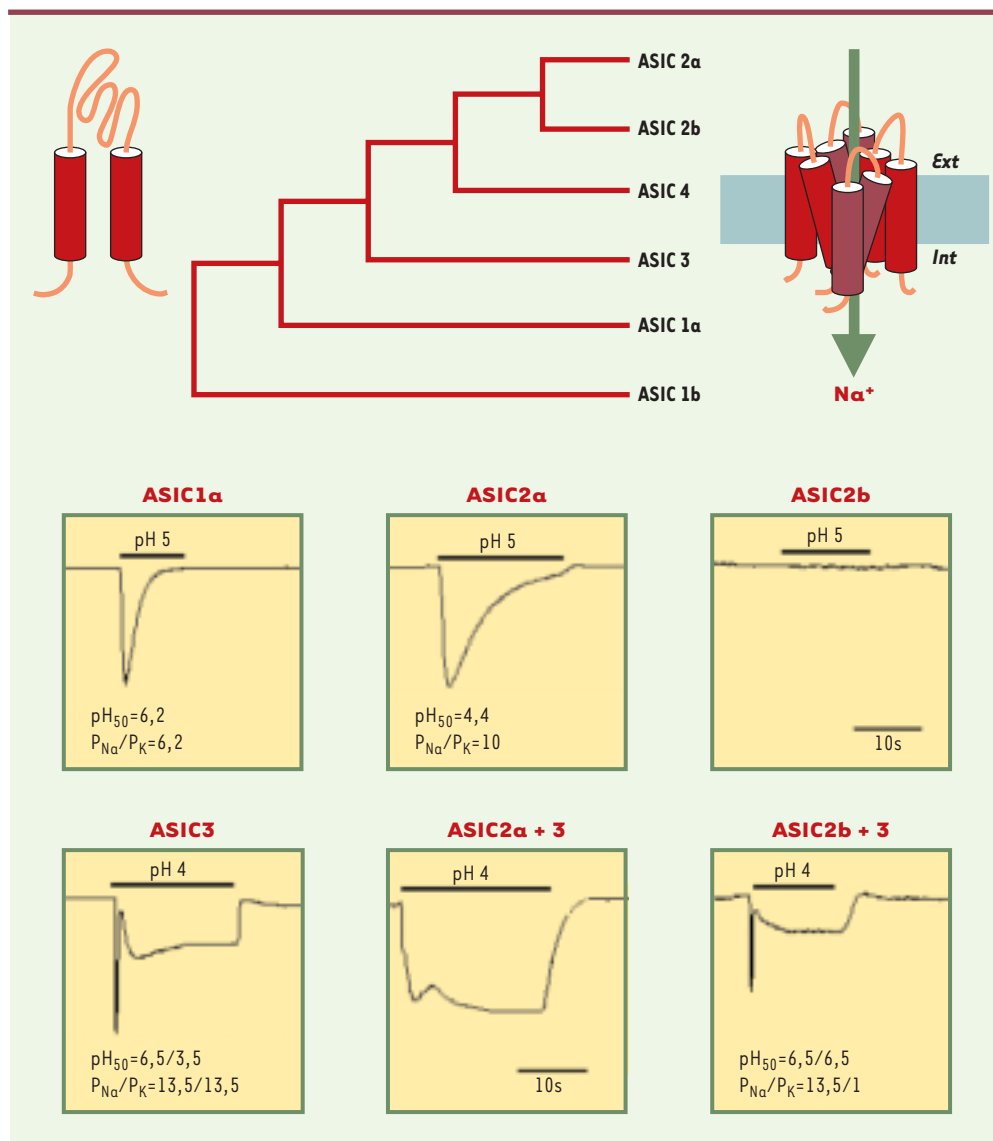


Figure 2. Arbre phylogénique des différentes isoformes ASIC. ASIC1a et 1b sont des variants d'épissage, de même que ASIC2a et 2b. Une protéine ASIC est constituée d'un peu plus de 500 acides aminés arrangés en deux domaines transmembranaires avec une large boucle extracellulaire (schéma de gauche). Un complexe fonctionnel est un tétramère composé de sous-unités identiques (homomères) ou différentes (hétéromères) formant un canal ionique (modèle de droite). La partie inférieure de la figure montre les tracés électrophysiologiques des courants induits par une diminution de pH, enregistrés après transfection de cellules eucaryotes par les ADNc codant pour les ASIC. Le pH de demi-activation (pH_{50}) et le rapport de perméabilité ionique sodium sur potassium (P_{Na}/P_K) caractérisent les courants. L'échelle de temps permet de se rendre compte de leurs cinétiques d'ouverture/fermeture.

différents ASIC a permis d'apporter des éléments importants quant à la fonction de ces canaux. Plusieurs approches ont été employées, hybridation *in situ*, immunohistochimie et électrophysiologie. Cette dernière technique a permis de mettre en évidence des courants de type ASIC dans les petits neurones des ganglions rachidiens qui correspondent aux nocicepteurs [4, 5]. L'utilisation de marqueurs spécifiques des différents types de fibres, couplée à l'emploi d'anticorps et de sondes nucléiques spécifiques des différents ASIC, a permis une localisation plus précise. ASIC1a (Figure 4) et ASIC1b, 2b et 3 se trouvent majoritairement dans les nocicepteurs, particulièrement ceux qui interviennent dans les douleurs inflammatoires et neuropathiques [10, 16, 20]. Cette localisation massive des ASIC dans ces neurones suggère fortement que ces canaux jouent un rôle dans la nociception en situation d'acidose tissulaire. En revanche, ASIC2a est exprimé dans les mécanorécepteurs [21]. Son rôle premier ne serait donc pas la nociception associée à l'acidose tissulaire ; on pense qu'il pourrait participer à la sensation tactile, ce qui lui conférerait une fonction particulière indépendante du pH (son pH d'activation très acide n'est d'ailleurs pas dans une gamme de pH physiologique). La plupart des ASIC, exceptés ASIC1b et ASIC3, sont aussi exprimés au niveau du système nerveux central, notamment dans le cortex, dans l'hippocampe et dans le cervelet [9-12, 15]. Ils interviendraient comme modulateurs ou amplificateurs de l'activité synaptique. On sait en effet qu'une acidification de la fente synaptique est induite par la libération des neurotransmetteurs : libération du contenu vésiculaire acide (comme le glutamate, avec un pH vésiculaire de 5,7) et formation subséquente d'acides (à partir d'acétylcholine ou d'ATP).

Pharmacologie des ASIC : de nouvelles voies thérapeutiques ?

Les ASIC sont sensibles à l'amiloride, comme le sont les canaux sodiques épithéliaux auxquels ils s'apparentent. Mais, alors que l'amiloride bloque efficacement ces derniers (affinités inférieures à $1 \mu\text{M}$), elle n'agit sur les ASIC que pour des concentrations supérieures à $10 \mu\text{M}$ et ne touche que les courants rapides transitoires [9, 12, 13]. Dans cette gamme de concentrations, l'amiloride, ou certains de ses dérivés comme l'EIPA, agissent sur de nombreuses autres cibles, comme l'échangeur Na^+/H^+ exprimé dans les neurones. Elle ne peut donc être utilisée comme substance analgésique. Ses effets

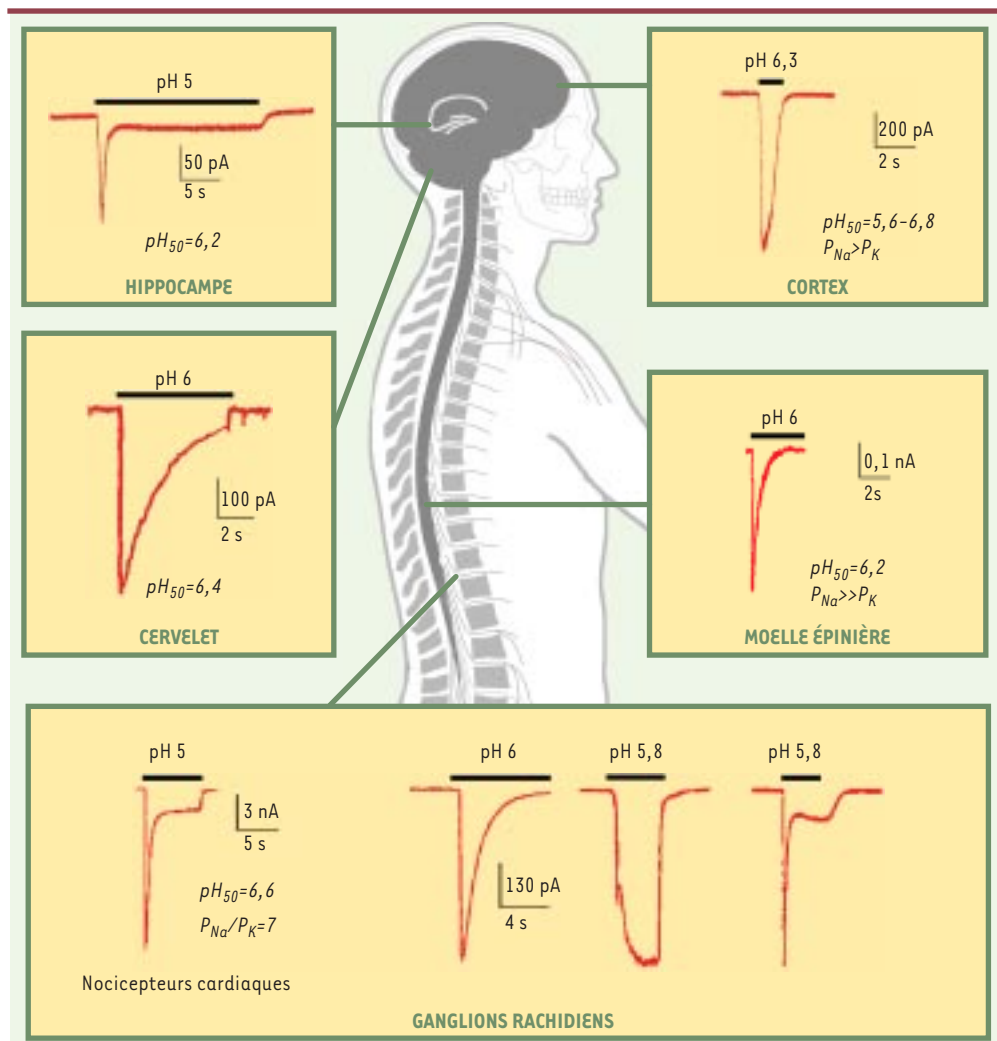


Figure 3. Réponses au pH des neurones. Des courants endogènes sont induits par une baisse de pH (acidose) sur les neurones du système nerveux central (hippocampe [14], cervelet [22], moelle épinière [29] et cortex [30]) et du système nerveux périphérique (ganglions rachidiens [16, 24]). Le pH de demi-activation et le rapport de sélectivité ion sodium sur ion potassium permettent de comparer les paramètres de ces courants avec ceux portés par les ASIC (Figure 2).

sont d'ailleurs controversés : injectée par voie générale, elle est anti-nociceptive, alors qu'elle facilite au contraire l'excitation des fibres nerveuses isolées. Le développement de nouveaux dérivés plus spécifiques pourrait cependant constituer une nouvelle piste thérapeutique.

La recherche de substances plus spécifiques des ASIC s'est tournée vers le criblage de venins, sources importantes de toxines peptidiques largement éprouvées pour les canaux ioniques (→). Un peptide extrait du venin de mygale (PcTX1) bloque de façon spécifique le canal homomérique ASIC1a avec une affinité de 0,9 nM [22]. Très récemment, nous avons montré que des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'acide acétylsalicylique, le diclofénac ou l'ibuprofène ont une action inhibitrice directe sur l'activité des ASIC, aussi bien dans les systèmes hétérologues (ASIC sous forme d'homo- ou d'hétéromères) que sur les courants des nocicepteurs en culture [16]. Par exemple, ASIC1a est bloqué par l'ibuprofène et le flurbiprofène (50 % d'activité à 350 μ M), ASIC3 est inhibé par l'acide acétylsalicylique et le diclofénac (50 % d'activité à 90 μ M). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généra-

lement connus pour leur action anti-inflammatoire et analgésique qui s'exerce par le biais de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les cyclo-oxygénases [23]. Cependant, de plus en plus d'arguments indiquent qu'ils ont une action antalgique indépendante de l'inhibition des cyclo-oxygénases. L'effet direct des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'activité des ASIC à des concentrations dans la gamme d'usage thérapeutique ouvre ainsi de nouvelles perspectives dans l'utilisation et la recherche de substances analgésiques.

Physiopathologie des ASIC : nociception cardiaque et inflammatoire

Des études de réponses au pH faites sur les neurones de ganglions rachidiens et de ganglions trijumeaux ont révélé l'existence de courants sensibles au pH dont les caractéristiques sont très proches de ceux que produisent les ASIC. En effet, on retrouve, dans ces neurones mais aussi dans des neurones du système nerveux central, des courants induits par les protons, de type rapides, transitoires ou soutenus, avec des pH de demi-activation allant de 4,9 à 6,8 (Figure 3). Ces courants natifs ont également une pharmacologie

similaire à celle des ASIC. Certains sont sensibles à la toxine PcTX1 [16, 22], d'autres aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ces derniers bloquent ainsi l'excitation des nocicepteurs induite par une baisse de pH [16]. Les ASIC participeraient donc aux réponses observées *in vivo* dans différentes situations d'acidose tissulaire. Différents arguments renforcent cette hypothèse.

- Plusieurs études ont révélé que ASIC3 est le détecteur principal des variations de pH dans le système nocicepteur cardiaque [24]. La douleur cardiaque est, le plus souvent, associée à une ischémie du myocarde. Celle-ci s'accompagne d'une baisse de pH dans le tissu, ce qui provoque l'excitation des neurones sensoriels. Les courants induits ont toutes les caractéristiques biophysiques et pharmacologiques d'ASIC3 : sensibilité au pH, cinétiques d'ouverture et de fermeture, perméabilité ionique, désensibilisation, inhibition par l'amiloride [24]. Les auteurs proposent donc ASIC3 comme le détecteur de l'acidité myocardique, ce qui en fait une cible pharmacologique intéressante, en particulier dans l'ischémie myocardique.

- Dans les situations d'inflammation, après une action directe des médiateurs pro-inflammatoires (dont les protons) sur l'excitation des nocicepteurs, se développe dans un second temps une hypersensibilisation du système nocicepteur. Cette hypersensibilisation est due à un double phénomène d'amplification de la per-

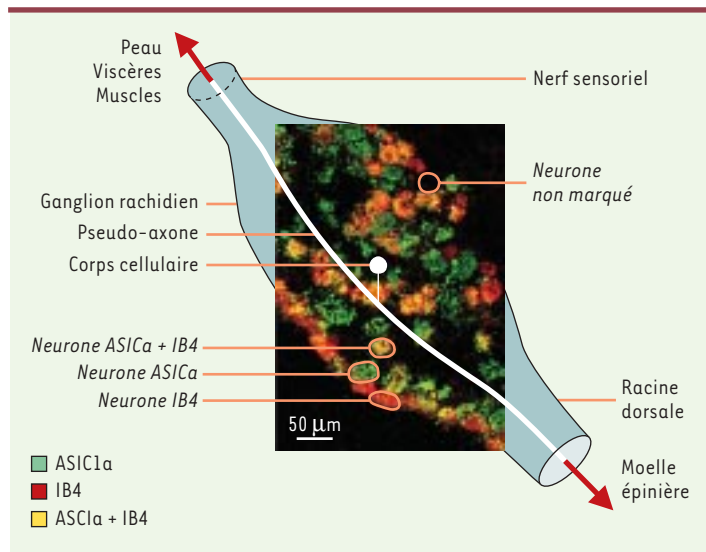


Figure 4. Analyse de la distribution des ASIC dans le ganglion rachidien. Hybridation *in situ* avec une sonde correspondant à l'ARN messager de ASIC1a (coloration verte) et marquage à l'isolectine B4 fluorescente (coloration rouge). Il existe deux types majoritaires de neurones sensoriels de la nociception : les neurones peptidergiques (qui produisent et libèrent des peptides mis en jeu lors de la nociception comme la substance P et le CGRP) et les neurones non peptidergiques qui peuvent être caractérisés histologiquement par la liaison à un marqueur exogène, l'isolectine B4 (IB4). Les ASIC se retrouvent pour moitié dans les neurones non peptidergiques (photographie centrale : les neurones positifs à la fois pour ASIC1a et IB4 apparaissent en jaune) et pour moitié dans les neurones contenant les peptides mis en jeu dans la nociception [16].

ception douloureuse : un stimulus d'intensité élevée sera perçu comme d'intensité et de durée supérieures (hyperalgésie), et un stimulus non nociceptif va provoquer une réponse douloureuse (allodynie). Plusieurs mécanismes reflétant une plasticité neuronale sont impliqués dans ce phénomène : (1) une activation et une augmentation du nombre des récepteurs sensibles aux stimulus douloureux ; (2) une diminution du seuil d'excitabilité des neurones ; (3) un recrutement plus important de fibres excitables ; (4) une facilitation synaptique lors de la transmission du signal des neurones primaires au système nerveux central [25]. Les ASIC participent aux trois premiers mécanismes. L'expression des transcrits codant pour les ASIC1a, 1b, 2b et 3 augmente d'un facteur 6 à 15 dans les ganglions rachidiens lors d'un processus inflammatoire [16], et ces variations sont contrecarrées par des substances anti-inflammatoires comme les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [16]. Les nocicepteurs deviendraient donc plus facilement excitables par les protons. De plus, au niveau histologique, un autre phénomène se produit : les transcrits codant pour ASIC1a apparaissent en situation inflammatoire dans des neurones qui ne sont pas habituellement nocicepteurs [16], et dont le phénotype se modifie pour s'apparenter à celui de véritables nocicepteurs, exprimant aussi *de novo* un neuropeptide mis en jeu dans la transmission douloureuse, la substance P (→) [26]. Il en résulte l'activation par les protons d'un plus grand nombre de neurones sensoriels, et le fait que des neurones non nocicepteurs deviennent activables par des stimulus nociceptifs peut expliquer l'allodynie observée.

• Une variation de l'expression des ASIC a aussi été montrée dans l'hippocampe d'animaux rendus épileptiques par injection de pilocarpine ; cette observation est à rapprocher de résultats récents issus de notre laboratoire. Les canaux ASIC impliquant une ou plusieurs sous-unités de type ASIC2a sont plus largement activés par les protons en présence de zinc, une propriété du courant ASIC natif des neurones de l'hippocampe [14]. En cas d'épilepsie, seule l'expression d'ASIC1a et d'ASIC2b diminue [27]. Ces sous-unités peuvent donc laisser une place plus grande à une participation d'ASIC2a dans les complexes ASIC. Or, les fibres moussues de l'hippocampe libèrent une importante quantité de zinc accompagnant la sécrétion acide de glutamate, et ce d'autant plus que le cerveau est placé en situation épileptique. Les ASIC pourraient donc prendre part au déclenchement et/ou à la propagation des crises épileptiques associées à l'hippocampe (comme l'épilepsie du lobe temporal). Une augmentation de l'expression de ASIC2a au cours de l'ischémie a aussi été mise en évidence dans les neurones de l'hippocampe et du cortex [28].

Compte tenu de ces résultats obtenus dans l'hippocampe, on peut envisager que les ASIC participent, par un processus analogue, au quatrième mécanisme de l'hyper-sensibilité nociceptive : la facilitation synaptique. En effet, des courants de type ASIC sont présents dans la moelle épinière [29] (Figure 3) et du zinc y est aussi libéré avec le glutamate. Ainsi, dans le système nerveux central, certaines isoformes ASIC pourraient avoir un rôle important dans des conditions physiopathologiques.

Conclusions

Au cours des processus inflammatoires ou de l'ischémie, l'accumulation tissulaire de protons est l'un des facteurs importants qui participent à la douleur. Ces deux conditions, inflammation et ischémie, augmentent l'expression dans les neurones du système nerveux périphérique sensoriel des canaux ioniques activés par l'acidose extracellulaire, les ASIC. Ces canaux sont donc associés aux processus inflammatoires et pourraient assurer un rôle important dans la genèse de l'information nociceptive associée à l'acidose tissulaire au cours de l'inflammation. Leur inhibition par des anti-inflammatoires non stéroïdiens largement utilisés comme l'acide acétyl-salicylique, le diclofénac et l'ibuprofène, souligne le potentiel que ces canaux représentent pour le développement d'agents thérapeutiques spécifiques à action analgésique. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Anne Baron et Michel Lazdunski.

SUMMARY

ASIC pH-sensitive ion channels and inflammatory pain

Tissue acidosis accompanies painful inflammatory and ischaemic conditions, edema, and fracture. It is directly linked to pain perception by opening of proton-gated cation channels present on sensory neurons. These acid-sensing ion channels (ASIC) are able to trigger action potentials on nociceptors under small changes of extracellular pH. Different ASIC isoforms have been cloned and they form functional channels as homo- and hetero-tetramers. Their gene expression increases during inflammation suggesting that these ion channels may take part in the hypersensitivity observed in the inflamed area. Administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduces low-pH induced pain. Such compounds (like acetyl-salicylic acid, diclofenac, and ibuprofen) act concomitantly on prostaglandin synthesis through inhibition of cyclooxygenases and on ASIC. This latter action is direct by blocking ASIC current and could contribute to topical analgic effect of NSAIDs in different inflammatory states. ♦

RÉFÉRENCES

- Reeh PW, Steen KH. Tissue acidosis in nociception and pain. *Prog Brain Res* 1996 ; 113 : 143-51.
- Issberner U, Reeh PW, Steen KH. Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci Lett* 1996 ; 208 : 191-4.
- Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, *in vitro*. *J Neurosci* 1992 ; 12 : 86-95.
- Krishtal OA, Pidoplichko VI. A receptor for protons in the membrane of sensory neurons may participate in nociception. *Neuroscience* 1981 ; 6 : 2599-601.
- Bevan S, Yeats J. Protons activate a cation conductance in a sub-population of rat dorsal root ganglion neurones. *J Physiol (Lond)* 1991 ; 433 : 145-61.
- Tominaga M, Caterina MJ, MalMBERG AB, *et al*. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998 ; 21 : 531-43.
- Driscoll M, Chalfie M. Developmental and abnormal cell death in *C. elegans*. *Trends Neurosci* 1992 ; 15 : 15-9.
- Lingueglia E, Voilley N, Lazdunski M, Barbry P. Molecular biology of the amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel. *Exp Physiol* 1996 ; 81 : 483-92.
- Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 1997 ; 386 : 173-7.
- Chen CC, England S, Akopian AN, Wood JN. A sensory neuron-specific, proton-gated ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 10240-5.
- Lingueglia E, de Weille JR, Bassilana F, *et al*. A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 29778-83.
- Waldmann R, Bassilana F, de Weille J, Champigny G, Heurteaux C, Lazdunski M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 20975-8.
- Bassilana F, Champigny G, Waldmann R, de Weille JR, Heurteaux C, Lazdunski M. The acid-sensitive ionic channel subunit ASIC and the mammalian degenerin MDEG form a heteromultimeric H⁺-gated Na⁺ channel with novel properties. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 28819-22.
- Baron A, Schaefer L, Lingueglia E, Champigny G, Lazdunski M. Zn²⁺ and H⁺ are coactivators of acid sensing ion channels. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 35361-7.
- Grunder S, Geissler HS, Bassler EL, Ruppertsberg JP. A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland. *NeuroReport* 2000 ; 11 : 1607-11.
- Voilley N, de Weille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of ASIC-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 8026-33.
- Champigny G, Voilley N, Waldmann R, Lazdunski M. Mutations causing neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans* drastically alter the pH sensitivity and inactivation of the mammalian H⁺-gated Na⁺ channel MDEG1. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 15418-22.
- Waldmann R, Champigny G, Voilley N, Lauritzen I, Lazdunski M. The mammalian degenerin MDEG, an amiloride-sensitive cation channel activated by mutations causing neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 10433-6.
- Coscoy S, de Weille JR, Lingueglia E, Lazdunski M. The pre-transmembrane 1 domain of acid-sensing ion channels participates in the ion pore. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 10129-32.
- Olson TH, Riedl MS, Vulchanova L, Ortiz-Gonzalez XR, Elde R. An acid sensing ion channel (ASIC) localizes to small primary afferent neurons in rats. *NeuroReport* 1998 ; 9 : 1109-13.
- Garcia-Añoveros J, Samad TA, Zúvela-Jelaska L, Woolf CJ, Corey DP. Transport and localization of the DEG/ENaC ion channel BNaC1alpha to peripheral mechanosensory terminals of dorsal root ganglia neurons. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 2678-86.
- Escoubas P, De Weille JR, Lecoq A, *et al*. Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na⁺ channels. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 25116-21.
- Walker JS. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995 ; 22 : 855-60.
- Sutherland SP, Benson CJ, Adelman JP, McCleskey EW. Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 711-6.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000 ; 288 : 1765-9.
- Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996 ; 384 : 360-4.
- Biagini G, Babinski K, Avoli M, Marcinkiewicz M, Seguela P. Regional and subunit-specific downregulation of acid-sensing ion channels in the pilocarpine model of epilepsy. *Neurobiol Dis* 2001 ; 8 : 45-58.
- Johnson MB, Jin K, Minami M, Chen D, Simon RP. Global ischemia induces expression of acid-sensing ion channel 2a in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001 ; 21 : 734-40.
- Li YX, Schaffner AE, Li HR, Nelson R, Barker JL. Proton-induced cation current in embryonic rat spinal cord neurons changes ion dependency over time *in vitro*. *Brain Res Dev Brain Res* 1997 ; 102 : 261-6.
- Varming T. Proton-gated ion channels in cultured mouse cortical neurons. *Neuropharmacology* 1999 ; 12 : 1875-81.

TIRÉS À PART
N. Voilley

