

Des trous dans les cellules

Les canaux ioniques sont impliqués dans un nombre croissant de pathologies. Leur découverte et l'étude de leur mode d'action apportent des outils pour le développement de nouveaux médicaments contre ces affections. Illustration par les canaux potassiques.

Bien que certains canaux ioniques soient connus depuis longtemps, on en découvre encore très régulièrement. A mesure que leur connaissance progresse, on se rend compte qu'ils sont impliqués, à des titres divers, dans un nombre croissant de maladies.



▲ De nombreux animaux peuvent produire des toxines qui s'attaquent aux canaux ioniques.

Au moins 77 gènes

Au symposium tenu à la fin de l'année dernière par l'ensemble des sociétés scientifiques belges concernées par la neurologie (Neurobelgium 2004), le Pr M. Lazdunski (Sofia-Antipolis, France) a illustré cette notion avec beaucoup de brio, en prenant l'exemple des canaux potassiques. Après avoir rappelé leur existence et décrit leurs nombreuses variétés (voltage-dépendants, ATP-sensible, etc.), il a signalé que l'ensemble de ces canaux potassiques dépendaient d'au moins 77 gènes différents. On l'aura compris: le nombre de maladies génétiques pouvant en découler est impressionnant. Elles peuvent aller de l'épilepsie aux déficits auditifs, en passant par le syndrome du QT long et autres décompensations cardiaques.

Une cible pour les poisons

Il n'y a pas que les mutations génétiques pour perturber le fonctionnement de ces canaux. Ce que l'on sait moins, c'est que de nombreux animaux peuvent produire des toxines

qui s'attaquent à ces structures. Il en va ainsi du venin de serpents, de scorpions ou de certaines anémones de

mer. Le dysfonctionnement des canaux potassiques a été incriminé dans les torsades de pointe provoquées par certains médicaments.

On peut citer à ce titre aussi bien

des médicaments du système nerveux central (neuroleptiques de l'ancienne génération, certains antidépresseurs...) que des antihistaminiques ou des antibiotiques (macrolides), et d'autres encore.

Le phénomène résulte vraisemblablement d'un polymorphisme génétique. La mutation génétique reste asymptomatique tant qu'il n'y a pas de contact avec le médicament, après quoi elle s'exprime.

Canaux potassiques à deux pores

Il existe une catégorie particulière de ces canaux: les canaux potassiques à deux pores. Ils possèdent quatre domaines transmembranaires et sont constitués de deux sous-unités. Leur

fonction est le maintien du potentiel de repos. Ils sont ouverts en permanence et ne sont pas sensibles au voltage. Lorsqu'ils sont fermés, la cellule se dépoliarise. Lorsqu'ils sont ouverts, elle est hyperpolarisée. Certains de ces canaux, présents au niveau des

neurones et des muscles striés, sont activés par l'étirement. Ce mode d'activation peut étonner mais il faut savoir que les dendrites, par exemple, modifient constamment leur forme: l'étirement n'est pas étranger à cette activité.

Les canaux potassiques à deux pores peuvent être activés par l'acide arachidonique et par les acides gras poly-insaturés. Ils sont inhibés par différents neurotransmetteurs. Leur activité est modulée par la température, l'acidité locale, les anesthésiques

volatils, la pression en oxygène et l'osmolarité... De tels canaux existent non seulement au niveau des neurones et des muscles striés, mais aussi sur les cellules musculaires cardiaques, ce qui pourrait contribuer à expliquer le rôle des acides gras poly-insaturés sur le cœur.

Un rôle neuroprotecteur

Un de ces canaux à deux pores, appelé TREK-1, semble jouer un rôle important dans la protection contre l'épilepsie et contre l'ischémie cérébrale et médullaire. Chez les souris dont on a inactivé le gène TREK-1, l'incidence de ces deux pathologies est accrue. La neuroprotection induite par les acides gras poly-insaturés disparaît et les animaux ayant perdu l'expression de ce gène deviennent résistants aux anesthésiques volatils.

Le riluzole, une molécule particulière découverte dans le laboratoire de M. Lazdunski, ouvre les canaux potassiques à deux pores. Ce laboratoire a également développé des modèles d'ischémie rétinienne, permettant d'étudier la dégénérescence maculaire et la rétinopathie diabétique, notamment.

Un autre modèle, reproduisant les conditions de l'ischémie médullaire, a aussi été mis au point: il permet d'étudier les situations à haut risque de paraplégie. Dans ces deux modèles, un pré-traitement des animaux avec le riluzole avant d'induire la lésion semble les protéger contre les lésions cérébrales ou médullaires, et contre l'épilepsie.

Une nouvelle voie

Il est donc probable que le canal à deux pores TREK-1 constitue à l'avenir une cible thérapeutique intéressante en neurologie et en anesthésie, et que le riluzole ouvre la voie au développement de molécules neuroprotectrices.

D'autres arguments vont dans ce sens. Ainsi, il a été démontré que les canaux potassiques à deux pores jouaient un rôle dans l'apoptose induite par le potassium.

Or il se fait que les acides gras poly-insaturés exercent sur les neurones une activité protectrice contre l'ischémie et que dans l'ischémie, le taux d'apoptose est exagéré.

Il n'est donc pas impossible que les substances qui, comme les acides gras poly-insaturés, activent les canaux potassiques à deux pores, deviennent un jour des neuroprotecteurs.

■ Dr J. Andris

D'après la conférence de M. Lazdunski au Congrès Neurobelgium (octobre 2004).