

L'hypersensibilité à la chaleur au cours de l'inflammation : le rôle du récepteur TRPV1

Bernard Calvino

Laboratoire
de Neurobiologie,
Cnrs UMR 7637, ESPCI,
10, rue Vauquelin,
75005 Paris, France.
bernard.calvino@espci.fr

> Toute lésion de l'organisme quelle qu'en soit l'origine (brûlure, coupure, fracture, infection bactérienne, intervention chirurgicale...) s'accompagne d'une réaction de défense non spécifique: le développement de l'inflammation. La douleur, un des quatre points « cardinaux » de la réaction inflammatoire, résulte de l'interaction de l'activation du système immunitaire avec celle des systèmes nerveux périphériques sensoriel et végétatif, par l'intermédiaire des médiateurs chimiques de l'inflammation, en particulier le NGF (*nerve growth factor*).

Au cours de l'inflammation, une hypersensibilité à la douleur, et particulièrement à la chaleur, se développe. Deux processus hypothétiques pourraient l'expliquer: d'une part une sensibilisation périphérique, c'est-à-dire une augmentation de la réponse des nocicepteurs associés aux terminaisons périphériques des neurones sensoriels dans les tissus enflammés; d'autre part une sensibilisation centrale, c'est-à-dire une augmentation de la réponse des neurones nociceptifs post-synaptiques de la corne dorsale de la moelle épinière (CDME).

Dans ce contexte, le rôle joué par le récepteur TRPV1, sensible à la chaleur nociceptive et exprimé par les terminaisons nerveuses périphériques des fibres nociceptives, est particulièrement intéressant. Ce récepteur a toute une histoire: il a d'abord été décrit comme un récepteur susceptible de lier la capsaïcine, composé lipophile à l'origine de la saveur piquante (chaude!) des extraits du piment, le récepteur vanilloïde VR1.

Ce récepteur est le premier récepteur moléculaire caractérisé qui capte les variations d'une grandeur physique, la chaleur: c'est un récepteur-canal ionique activé par la chaleur nociceptive (seuil de réponse à 44 °C), spécifique pour les cations, qui peut également être activé par les protons. Cette remarque est doublement importante: une acidose extracellulaire se développe dans les tissus enflammés, et le seuil d'activation à la chaleur du récepteur VR1 peut être diminué par les protons, jusqu'à atteindre un seuil non nociceptif (par exemple 34 °C) en milieu acide.

Depuis, d'autres récepteurs aux propriétés analogues ont été caractérisés et rassemblés dans la famille des récepteurs TRP (*transient receptor potential*), récepteurs-canaux sélectifs pour les cations. La plupart des membres de la famille sont thermosensibles: TRPM8 est activé par des faibles températures (< 22 °C) et par le menthol; TRPV1, ex-VR1, par la chaleur nociceptive (> 43 °C) et la capsaïcine; TRPV2 par des températures supérieures à 52 °C; TRPV3 par des températures physiologiques non nociceptives entre 22 °C et 40 °C. Enfin, un dernier membre de la famille, TRPV4, est, lui, sensible à l'osmolarité extracellulaire.

Parmi les molécules mises en jeu au cours de la cascade inflammatoire, le NGF joue un rôle central: caractérisé initialement pour son rôle au cours de l'ontogenèse du système nerveux périphérique, particulièrement pour le développement des fibres nociceptives de petit diamètre, il se révèle un véritable médiateur de l'in-

flammation. En effet, l'interleukine 1 (IL-1) libérée par les macrophages au niveau du foyer inflammatoire stimule la synthèse du NGF par les fibroblastes et les kératinocytes. Le NGF a deux effets: un effet à court terme de sensibilisation périphérique en agissant directement sur les terminaisons périphériques des nocicepteurs, avec pour résultat une hypersensibilité à la chaleur; un effet à long terme sur l'expression génique des neurones sensoriels primaires du ganglion de la racine dorsale (GRD). Le couple que forme le NGF et son récepteur spécifique de haute affinité TrkA, exprimé par les terminaisons des fibres nociceptives, est internalisé dans des vésicules endosomales recouvertes de clathrine et transporté de façon rétrograde jusqu'au corps cellulaire dans le GRD par les systèmes microtubulaires de l'axone. Il y activera l'expression de gènes codant par exemple pour des neuropeptides comme la substance P et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), des canaux ioniques et des récepteurs de protéines.

Le groupe de Clifford Woolf s'intéresse aux processus à l'origine de l'hypersensibilité à la douleur associée à l'inflammation et vient d'identifier le rôle d'une voie de signalisation intracellulaire, le système p38 MAPK, dans l'hypersensibilisation à la chaleur développée au cours de l'inflammation [1]. Ce groupe avait précédemment mis en évidence, dans les neurones nociceptifs des couches superficielles de la CDME, le rôle de l'activation des kinases de type ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) dans la genèse de l'hypersensibilité à la douleur



inflammatoire par l'intermédiaire de la régulation transcriptionnelle de gènes tels que ceux de la pro-dynorphine et du récepteur NK1 de la substance P [2, 3]. Dans l'étude publiée dans *Neuron* [1], en réponse à une inflammation périphérique, p38 MAPK est phosphorylée et activée dans les corps cellulaires des neurones du GRD et ce de façon prolongée pendant sept jours. Cette augmentation de la phosphorylation de p38 MAPK prédomine dans les corps cellulaires des neurones de petit diamètre du GRD, ceux qui sont associés aux fibres C nociceptives non myélinisées; de plus elle est sélective, et ne concerne pas la CDME où la forme phosphorylée de p38 MAPK n'est présente que dans des cellules non neuronales et en petite quantité (Figure 1).

Or il y a un lien chronologique dans le GRD entre la phosphorylation de p38 MAPK et l'augmentation, 48 heures après l'inflammation, de la quantité de protéine TRPV1 ainsi que de la proportion de neurones exprimant ce récepteur. Surtout, le lien direct est établi par l'injection d'un inhibiteur spécifique de p38 MAPK qui inhibe ces deux paramètres. D'un point de vue mécanistique, l'augmentation de la synthèse de TRPV1 au cours de l'inflammation ne résulte pas d'un processus transcriptionnel, mais d'une régulation traductionnelle. L'injection d'un inhibiteur de p38 MAPK affecte également le transport antérograde massif de TRPV1 le long du nerf sciatique, du GRD vers les terminaisons périphériques de la peau, et faiblement le long des racines dorsales, du GRD vers les terminaisons centrales des couches périphériques de la CDME.

Le NGF, troisième partenaire, est également impliqué. L'administration d'un anticorps anti-NGF au cours de l'inflammation diminue la phosphorylation de p38 MAPK, l'augmentation de TRPV1 et l'hypersensibilité à la chaleur. À l'inverse, une injection intrathécale de NGF augmente, dans le GRD, la quantité de protéine TRPV1 (mais pas les quantités de transcrits) ainsi que la phosphorylation de p38 MAPK. L'administration simultanée d'un inhibiteur spécifique de p38 MAPK avec le NGF diminue significativement l'augmentation de TRPV1. Tous ces résultats permettent de proposer un modèle de l'hyperalgésie à la chaleur au cours de l'inflammation, reposant sur la phosphorylation de p38 MAPK dans le neurone sensoriel primaire: le complexe NGF-TrkA, activé en périphérie, une fois parvenu dans les corps cellulaires des neurones du GRD, active p38 MAPK qui a son tour contrôle l'augmen-

tation de la traduction et le transport de TRPV1 vers les terminaisons périphériques des nocicepteurs où il contribue à l'hypersensibilité à la chaleur. Cet effet est limité aux neurones de petit diamètre du GRD associés aux nocicepteurs. Ces données identifient aussi un autre point de contrôle: celui qui intervient au point de branchement de l'axone dans le GRD et engage TRPV1 vers une destination périphérique (terminaisons périphériques cutanées) plus que centrale (neurones sensoriels primaires). On est donc en présence d'une forme nouvelle de régulation de la fonction sensorielle neuronale: un changement (phosphorylation de p38 MAPK) déclenché par un signal spécifique (l'inflammation) restreint à un sous-ensemble particulier de neurones périphériques (les neurones nociceptifs), est relié à l'hyperalgésie inflammatoire strictement thermique, par une augmentation de la quantité de trans-

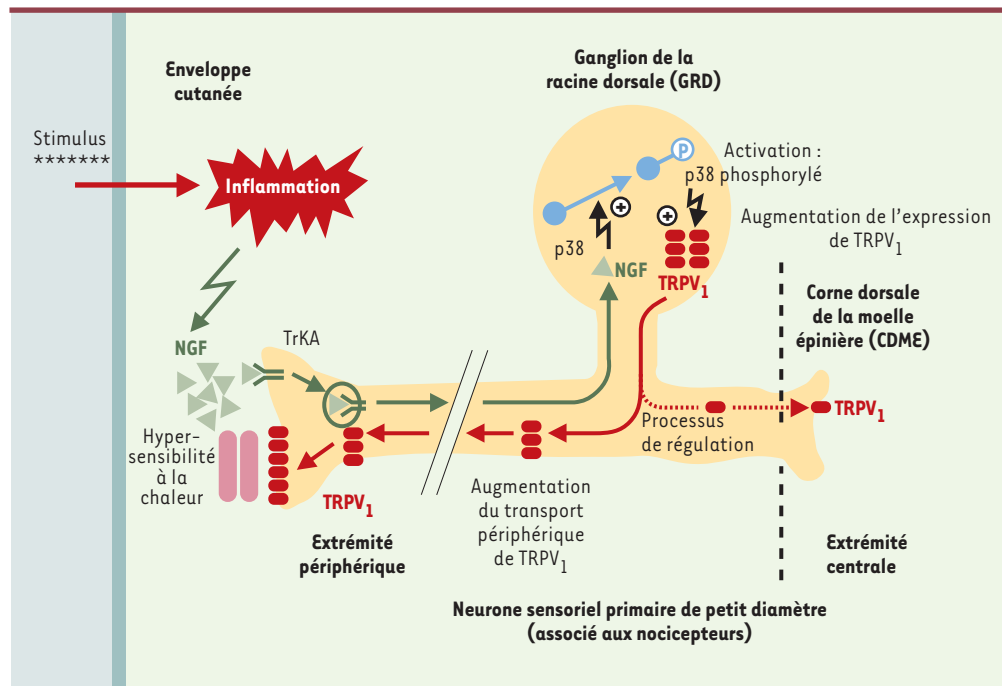


Figure 1. Représentation schématique du rôle exercé par le NGF au cours de l'inflammation sur la phosphorylation de p38 MAPK dans la régulation de la synthèse de TRPV1 au niveau traductionnel. Le stimulus inflammatoire entraîne l'activation de TrkA par la fixation de son ligand NGF, puis son transport dans les ganglions de la racine dorsale où il entraîne l'activation/phosphorylation de p38. p38 phosphorylé agit sur la traduction de TRPV1, dont l'essentiel est transporté en sens inverse dans la terminaison périphérique des fibres nociceptives et très peu vers l'extrémité centrale. L'augmentation de la synthèse de TRPV1 et son transport préférentiel sont à l'origine de l'augmentation de la sensibilité à la chaleur caractéristique de la douleur inflammatoire.



ducteurs sensibles à la chaleur (récepteurs TRPV1) présents dans les terminaisons périphériques. Soulignons que ce processus, affectant la traduction de TRPV1 sans affecter sa transcription, échappe à toute méthode de détection reposant sur la régulation différentielle de l'expression de gènes, comme les puces à ADN ♦

Heat hyperalgesia during inflammation: involvement of TRPV1

RÉFÉRENCES

1. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmolli R, Woolf C. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002; 36: 57-68.
2. Ji RR, Befort K, Brenner GJ, Woolf CJ. ERK MAP Kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2002; 22: 478-85.
3. Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1114-9.

NOUVELLE

Les récepteurs à domaine discoïdine : une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase se liant aux collagènes

Raymond Ardaillou

➤ C'est en recherchant des protéines à activité tyrosine kinase dans les cancers du sein qu'une nouvelle variété de récepteurs appartenant à cette famille fut identifiée [1]. Elle se distingue des autres récepteurs à tyrosine kinase par la présence dans la région amino-terminale extracellulaire d'un domaine homologue à la discoïdine, lectine initialement décrite chez l'amibe *Dictyostelium discoideum*. De tels domaines ont été également trouvés dans d'autres protéines sécrétées ou associées à la membrane cellulaire comme les facteurs de coagulation V et VIII, les neuropilines qui sont des récepteurs du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et la rétinoshisine présente dans la rétine. Il existe deux gènes distincts codant pour deux types de récepteurs, DDR1 et DDR2. Si au début de leur histoire, ces récepteurs furent considérés comme orphelins, le rôle connu du domaine discoïdine dans l'agrégation des amibes fit rapidement penser qu'ils devaient intervenir dans l'adhérence à la matrice extracellulaire, ce qui fut confirmé par la

démonstration que le collagène était leur ligand physiologique [2]. Les DDR s'ajoutent donc aux intégrines comme deuxième famille de récepteurs du collagène, mais s'en différencient par leur activité tyrosine kinase. DDR1 lie les collagènes I à V ainsi que le collagène VIII alors que DDR2 reconnaît seulement les collagènes fibrillaires I et III. DDR1 se présente sous plusieurs isoformes issues d'un épissage alternatif. Les isoformes a et b diffèrent par la présence dans DDR1b de 37 acides aminés supplémentaires dans la région juxta-membranaire. Les isoformes d et e sont dépourvues d'activité tyrosine kinase et, de ce fait, ne sont pas fonctionnelles. DDR1 est exprimé dans l'ectoderme chez l'embryon, dans les épithéliums, les fibroblastes et les macrophages chez l'adulte. L'expression de DDR2 est restreinte aux muscles, cœur, vaisseaux et tissu conjonctif. Les récepteurs DDR comportent, en plus du domaine discoïdine extracellulaire amino-terminal qui lie le collagène, un domaine transmembranaire, un domaine de glycosylation intermédiaire

Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France.
raymond.ardaillou@tnm.ap-hop-paris.fr

entre les deux précédents et un domaine intracellulaire porteur de l'activité tyrosine kinase [3]. DDR1 et DDR2 sont détectés sous la forme de protéines glycosylées de 125 et 130

kDa, respectivement. Le traitement par la tunicamycine ramène leur poids moléculaire à 102 et 106 kDa. La liaison du collagène à DDR1 est suivie du détachement d'une protéine soluble de 54 kDa d'une protéine de 63 kDa restant ancrée à la membrane. Ce processus résulte de l'activation d'une endoprotéase présente dans la structure même du récepteur ou d'une protéase de voisinage [4].

Caractéristiques fonctionnelles des récepteurs DDR

Le récepteur se dimérise après sa liaison au collagène. Seul, le collagène natif dans sa configuration de triple hélice est reconnu. Le collagène est actif qu'il soit soluble ou immobilisé. La dimérisation entraîne un réarrangement structural qui se transmet à travers la membrane et provoque l'activation des domaines tyrosine kinases intracellulaires. Il en résulte la phosphorylation de résidus tyrosine qui vont constituer des sites de liaison pour des protéines adaptatrices, première étape de la signalisation. À la différence des autres récepteurs à tyrosine kinase reconnaissant les facteurs de