Recherche fondamentale et Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 2021

Mécano- et thermo-récepteurs : de la molécule à la fonction et vice-versa

*Basic Research and the Nobel Prize in Physiology or Medicine.
Mecano- and Thermo-receptors: from Molecule to Function and vice-versa.*

SCHIFFMANN S. N.

Laboratoire de Neurophysiologie, ULB-Neuroscience Institute (UNI), Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

Le prix Nobel de Physiologie ou Médecine a été attribué en 2021 aux professeurs David Julius et Ardem Patapoutian pour, je cite, “*their discoveries of receptors for temperature and touch*” et donc pour leurs découvertes des bases moléculaires de notre capacité à percevoir la température, le chaud et le froid et la pression mécanique, le toucher.

Les mécanismes permettant ces perceptions sensorielles, absolument indispensables à notre appréhension et adaptation à notre environnement ainsi qu’à notre survie, ont de tout temps soulevé un intérêt scientifique et médical majeur et très central dans les préoccupations des neurophysiologistes. Ainsi, l’histoire des prix Nobel nous montre, entre autres, que le prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1944 a été attribué à Joseph Erlanger et Herbert Spencer Gasser pour « leurs découvertes des fonctions différenciées de fibres nerveuses sensorielles individuelles » démontrant que les perceptions thermique, tactile, nociceptive étaient détectées par des fibres nerveuses sensorielles distinctes issues de populations de neurones du ganglion trigéminal et des ganglions rachidiens. A partir de ces observations conceptuelles décisives, il aura donc fallu ensuite plus de cinquante ans pour que soient identifiés les mécanismes moléculaires permettant la détection de stimuli physiques tels que le chaud, le froid, la pression mécanique et leur transduction en signaux électriques dans ces différentes sous-modalités somato-sensorielles.

C’est en effet à la fin des années nonante que David Julius et ses collaborateurs ont émis une première hypothèse originale et ingénieuse qui a ouvert la voie à l’ensemble des découvertes du domaine. Tout part d’une observation bien connue de tous de très longue date, à savoir que la consommation d’aliments pimentés induit une sensation de chaleur voire de brûlure au niveau des muqueuses buccales et que, de même, l’application de piment sur la surface cutanée cause une sensation de chaleur et de douleur localisée. La molécule responsable de ces effets, la capsaïcine, est connue et isolée depuis le début du 19^e siècle. L’hypothèse formulée par Julius *et al.* prédit que pour générer cette sensation, la capsaïcine devrait

activer un récepteur présent sur les fibres sensorielles et qui devrait donner lieu à une dépolarisation ou potentiel de récepteur. Pour tester cette hypothèse, l’équipe de David Julius a mobilisé une stratégie dite de screening d’expression visant à identifier le “récepteur” de la capsaïcine, basée sur l’hypothèse qu’une protéine réceptrice serait exprimée spécifiquement par des neurones sensoriels ganglionnaires.

Cette stratégie a consisté en l’élaboration d’une librairie des gènes exprimés par ces neurones, leur expression *in vitro* dans des cellules de mammifères ne répondant pas naturellement à la capsaïcine et leur exposition, clone par clone, à la capsaïcine. Cette approche, à l’époque titanesque sur base des outils disponibles, a mené à l’identification d’un canal ionique cationique non-sélectif, TRPV1, de la famille des « *Transient Receptor Potential (TRP) channels* » dont les fonctions étaient peu connues jusqu’à cette date¹. Il faut noter que l’équipe a eu un peu de chance puisque le récepteur aurait bien pu être constitué d’un complexe de plusieurs protéines et non d’une seule, ce qui aurait grandement compliqué la tâche d’identification. L’équipe ayant démontré que TRPV1 était suffisant pour générer une réponse à la capsaïcine et à la chaleur intense et douloureuse, elle a également démontré ensuite que ce canal ionique TRPV1 était nécessaire en invalidant son gène chez la souris et en montrant que ces souris knock-out ne percevaient plus la chaleur intense et douloureuse et ne présentaient plus de réponse à la capsaïcine². Dans les années qui suivirent, l’équipe de David Julius et celle d’Ardem Patapoutian ont développé de manière indépendante des stratégies similaires à celle ayant permis d’isoler TRPV1, pour identifier le récepteur au froid ; l’hypothèse initiale était basée sur le fait bien connu que le menthol produit une sensation de froid. TRPM8, un autre canal ionique cationique de la famille TRP, a ainsi été identifié comme étant le récepteur au froid et au menthol^{3,4}. La perception du froid est absente chez des souris invalidées pour le gène TRPM8⁵ démontrant son caractère nécessaire.

L'identification des mécanismes moléculaires permettant de convertir des stimuli mécaniques en une sensibilité du toucher, une sensibilité à la pression, en d'autres termes l'identification de mécanorécepteurs, s'est révélée plus complexe. L'absence de ligands pouvant reproduire les effets d'un stimulus mécanique, comme le font la capsaïcine ou le menthol pour la thermoception a bloqué pendant longtemps l'appréhension de cette question, voire a même mis en doute l'existence de molécules dédiées spécifiquement. Et pourtant, la mécano-sensibilité est un processus remarquablement ubiquiste dans le monde vivant, des bactéries aux organismes multicellulaires tels que plantes, invertébrés et vertébrés suggérant fortement l'existence de mécanismes spécifiques. Ardem Patapoutian et son équipe ont donc imaginé une autre stratégie. Ils ont tout d'abord identifié une ligne cellulaire en culture qui répond à un stimulus mécanique appliqué sur la surface membranaire sous la forme d'un courant dépolarisant mimant un potentiel de récepteur. En comparant le profil d'expression de cette lignée cellulaire avec celui de cellules ne présentant pas de mécano-sensibilité, Patapoutian *et al.*, ont identifié plus de septante protéines candidates exprimées uniquement dans la lignée mécano-sensible et ayant des propriétés structurales compatibles avec un rôle de mécano-récepteurs. L'équipe a ensuite inactivé un à un les gènes codant pour chacune de ces protéines candidates dans une stratégie de perte de fonction. Cette approche a permis d'identifier un canal ionique mécano-sensible inconnu jusqu'alors et nommé Piezo1⁶. Un screening bio-informatique a immédiatement permis d'identifier un deuxième membre de la famille, Piezo2⁶ qui s'est révélé être également un mécanorécepteur crucial. Le caractère nécessaire de Piezo1 et Piezo2 dans la perception sensorielle tactile et proprioceptive a ensuite été démontré par l'invalidation de leurs gènes respectifs chez la souris⁷. Piezo1 et Piezo2 sont impliqués dans une série de processus impliquant une

sensibilité mécanique puisqu'en effet, au-delà de leur rôle dans la perception tactile ou la proprioception, ces mécanorécepteurs permettent la détection de variation de la pression sanguine par les barorécepteurs ou du remplissage vésical.

Les deux décennies qui suivirent les découvertes princeps récompensées par le Prix Nobel ont vu émerger un large éventail de travaux identifiant de multiples isoformes de ces canaux ou d'autres canaux-récepteurs qui permettent de détecter des stimuli sensoriels divers et parfois subtilement différents les uns des autres. Comme souvent, les mécanismes apparaissent dès lors éminemment plus complexes que ceux décrits initialement. De nombreux exemples illustrent cette notion et on peut notamment citer le fait que l'expression de trois canaux ioniques de la famille TRP, TRPV1 mais aussi TRPM3 et TRPA1 par les neurones nocicepteurs est indispensable pour générer une réponse comportementale adéquate à un stimulus thermique douloureux⁸.

Ces découvertes récompensées par le prix Nobel 2021 ont eu un retentissement majeur dans de multiples domaines. Elles montrent que des travaux de recherche fondamentale comme ceux de David Julius et Ardem Patapoutian ouvrent des voies multiples et insoupçonnées qui ont des implications ultérieures dans de nombreuses disciplines médicales et physiologiques. Des mutations dans les gènes codant pour certains canaux thermosensibles TRP ou mécanosensibles Piezo ont été identifiées dans divers syndromes neurologiques ou multi-systémiques en clinique humaine. De plus et de manière importante, elles ont ouvert la voie au développement de nouvelles options thérapeutiques, en particulier, mais pas uniquement, en thérapeutique de la douleur et de nombreux essais cliniques ont été initiés et sont en cours comme c'est le cas pour des modulateurs antagonistes de TRPV1.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLOGRAPHIE

1. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997,389:816-24.
2. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitl KR *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000,288:306-13.
3. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002,416:52-8.
4. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM *et al.* A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002,108:705-15.
5. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL *et al.* The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*. 2007,448:204-8.
6. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010,330:55-60.
7. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M *et al.* Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*. 2014,516:121-5.
8. Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, Held K, Pinto S, Van Ranst N *et al.* A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature*. 2018,555:662-6.

Travail reçu le 13 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 10 juin 2022

CORRESPONDANCE :

S. N. SCHIFFMANN
Faculté de Médecine (ULB)
Laboratoire de Neurophysiologie, ULB-Neuroscience Institute (UNI)
Campus Erasme – Route de Lennik, 808 – CP 601 - 1070 Bruxelles
E-mail : serge.schiffmann@ulb.be