

Les canaux ioniques dans les pathologies humaines

par M. B. Arveillères, Université de Bordeaux II.

(Compte-rendu : B.Pajot)

Sommaire :

Les maladies d'origine rénale

Les maladies cardiaques

Les maladies respiratoires

Les maladies neuromusculaires

Parmi les 50 000 à 100 000 gènes de notre organisme, 40 à 50 ont déjà été décrits comme codant pour des protéines canaux ioniques. Certains de ces canaux sont connus pour être impliqués dans des pathologies humaines mais d'autres restent encore, soit à découvrir, soit à être mieux connus dans leur structure moléculaire qui peut être très variable et très complexe.

Ce résumé décrira les canaux ioniques impliqués dans différentes pathologies maintenant bien connues. Notons cependant que , pour l'instant il n'y a pas d'études approfondies sur des pathologies liées à des dysfonctionnements des canaux ioniques impliqués dans la transmission nerveuse. Celle-ci existent mais sont , par nature, très rares et donc peu étudiées.

Les maladies d'origine rénale:

Syndromes de Bartter et de Gitelman :

Maladies autosomiques récessives qui se caractérisent par des alcaloses hypothalamiques et une perte de sels dans les urines, ce qui se traduit par une hypo-volémie, une tétanie et une faiblesse musculaire

Les canaux impliqués sont : - un cotransporteur Na-K-Ca dans le cas du syndrome de Bartter et un cotransporteur Na-Cl sensible dans le cas du syndrome de Gitelman avec des délétions ou des mutations responsables dans les deux cas (Cf. figure 1).

La thérapie pour ces deux syndromes implique d'abord des conseils génétiques pour les hétérozygotes pour assurer une protection contre les hypertension aggravantes dans ces maladies. Il faut aussi éviter les complications éventuelles consécutives à la prise de diurétiques.

Pseudohypoaldésteronisme de type 1 (PHDA) :

Il se caractérise par une acidose, une hyponatrémie et un risque de déshydratation sévère.

Cela correspond à un problème au niveau d'un canal sodique épithélial de l'anse de Henlé.

Le gène codant pour ce canal possède plusieurs sous-unités (alpha,beta, et gamma). Dans le cas de la PHDA, ce sont l'alpha et la gamma qui sont la cible de plusieurs types de mutations qui perturbent plus ou moins son fonctionnement. (Cf. figure 2).La plupart de ces mutations sont récessives mais il existe des mutations dominantes.

Syndrome de Little :

Maladie autosomique dominante, se traduisant par un excès de réabsorption de Na⁺. La canal touché est la même que dans la PHDA mais c'est la sous-unité (qui subit des délétions de son extrémité COOH (Cf. figure 2). Cette dernière est importante pour la régulation de la fonction du canal Na⁺ et la mutation entraîne donc une activation constitutive du canal.

Les maladies cardiaques :

Le syndrome de Quadriarythmie ventriculaire :

On constate dans cette maladie une prolongation de l'intervalle QT du cycle cardiaque, ce qui peut entraîner une mort subite d'un certains nombres de sujets, apparemment bien portants. C'est un syndrome hétérogène (fortes variations entre les différents malades), mais il est autosomique dominant. La pathologie est liée à un canaux Na⁺ et K⁺, codés par des gènes situés sur des chromosomes différents. Certaines des mutations sur ces gènes altèrent la sensibilité des canaux voltage dépendants impliqués dans la contraction cardiaque, en entraînant une hyperpolarisation plus prononcée ou plus faible de la cellule cardiaque.

Dans ce syndrome, la thérapie consiste avant tout à une action de prévention du risque cardiaque et à l'administration d'agents chimiques bloquants ou ouvrants les canaux K⁺ suivant les cas.

Syndrome de Jervell et Lange Nielsen :

Détermine une pathologie cardioauditive, caractérisée par une anomalie du rythme cardiaque (QT plus long) et une surdité bilatérale congénitale.

C'est une mutation " frameshift " autosomique récessive qui touche le gène QT1 qui est responsable du syndrome. Au niveau cardiaque cela se traduit par des variations dans la polarisation de la cellule cardiaque qui explique l'arythmie et au niveau auditif, la surdité est liée à la sécrétion d'une endolymphe trop riche en K⁺ dans l'oreille interne.

Les maladies respiratoires :

La mucoviscidose :

Maladie se caractérisant par des anomalies de fonctionnement des cellules épithéliales des poumons et de l'intestin.

Maladie autosomique récessive liée au gène CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator) qui code pour un canal chlore (Cf. figure 3).

Plus de 600 mutations ont été identifiés sur ce gène dans les populations humaines, mais la mutation préférentielle est la DeltaF508 (délétion de la phénylalanine en position 508).

Cette mutation entraîne un défaut de maturation du canal.

Les autres mutations décrites peuvent entraîner plusieurs autres types de dysfonctionnement, soit par défaut de la maturation de la protéine , soit par un mauvais positionnement de la protéine dans la membrane.

Les phénotypes [CFTR-] se caractérisent par une perte de Cl⁻ et d'ATP par la cellule et par une rétention d'eau et de Na⁺. Ces effets multiples montre que le canal CFTR joue bien un rôle de régulateur de la fonction de la membrane apicale de la cellule épithéliale.

Notons que des expérimentations récentes de thérapie génétique visent à obtenir une rectification fonctionnelle de la mucoviscidose.

Deux types d'approches domine dans ces thérapies génétiques :

- l'utilisation de vecteurs viraux : on emploie des adenovirus ou des retrovirus dans le génome desquels la séquence du gène CFTR sain est insérée. Les premiers essais tentés depuis 1995 montrent que s'il y a bien rectification fonctionnelle de la maladie, ces vecteurs viraux entraînent une réaction immunitaire importante qui enclenche une inflammation aiguë.
- l'utilisation de vecteurs non viraux : cette voie relativement nouvelle, consiste à utiliser des liposomes ou des protéosomes dans lesquels sont incluses les séquences du gène CFTR. Après internalisation par fusion des liposomes avec la membrane plasmique, et en évitant la destruction par les endosomes, le transgène pourra rejoindre le noyau.

Les maladies neuromusculaires :

Myotonies : dans le cas de la maladie de Thomson par exemple, un dysfonctionnement d'un canal Cl⁻ entraîne une altération de fonction.

Ataxie cérébro-spinale : cas d'une maladie autosomique dominante. La séquence du gène d'un canal Ca⁺⁺ est modifiée par la multiplication de triplet CAG (plus de 20 répétitions jusqu'à 1000 fois !alors que chez un individu sain, on a moins de 15 répétitions).

Les poly- GLU dans la séquence de la protéine canal modifie sa fonction ce qui entraîne l'apoptose de certaines cellules nerveuses (un mécanisme analogue existe d'ailleurs dans la chorée de Huntington).

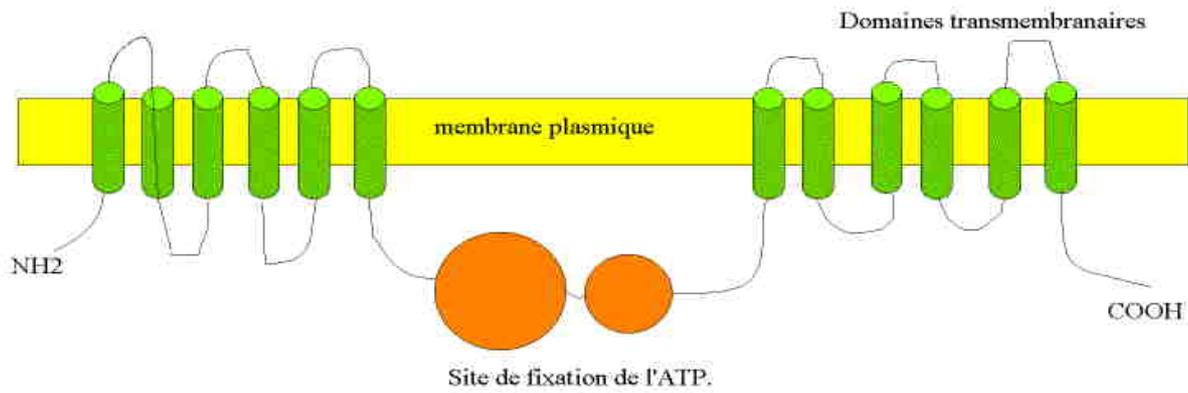


Figure 3a: Organisation générale de la protéine CFTR.

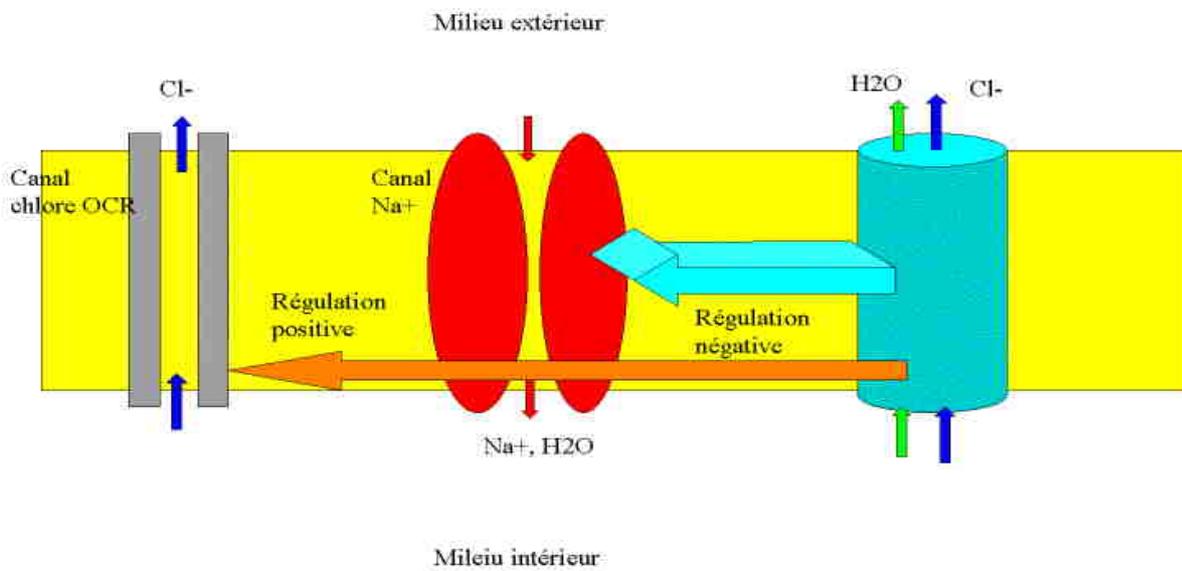


Figure 3b: Rôle régulateur de la protéine CFTR dans la membrane apicale de la cellule épithéliale.