

Les canaux ioniques ASIC dans la douleur

Eric Lingueglia^{1,2,3}

¹ CNRS, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 7275, 660 route des Lucioles, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France

² Université de Nice-Sophia Antipolis, 660 route des Lucioles, 06560 Valbonne, France

³ LabEx Ion Channel Science and Therapeutics, 06560 Valbonne, France

Auteur correspondant : Eric Lingueglia, lingueglia@ipmc.cnrs.fr

Reçu le 18 novembre 2013

Résumé – La découverte de nouvelles cibles pharmacologiques représente une réelle opportunité pour développer des stratégies inédites contre la douleur. Les canaux ioniques font partie de ces cibles car ils sont directement impliqués à la fois dans la transduction, la transmission et la modulation de la douleur, aussi bien dans les nocicepteurs périphériques (les neurones qui détectent les stimuli nocifs) que dans le système nerveux central, et en particulier la moelle épinière. Les ASIC (*Acid-Sensing Ion Channels*) sont récemment apparus comme des acteurs importants de la douleur. Ils forment une classe particulière de canaux sodiques dépolarisants excitateurs. Ils sont voltage-indépendants et activés par les protons extracellulaires. Il existe plusieurs sous-unités qui s'associent en homo- ou hétéro-trimères pour former un canal fonctionnel. Les isoformes ASIC1 et ASIC3 sont particulièrement importantes dans les neurones sensoriels, alors que ASIC1a, seule ou en association avec ASIC2, est essentielle dans le système nerveux central. Les puissants effets analgésiques associés à leur inhibition chez l'animal (qui peuvent être similaires à ceux de la morphine) et des données suggérant également un rôle dans la douleur chez l'homme illustrent bien le potentiel thérapeutique de ces canaux.

Mots clés : Canaux ioniques / sodium / protons / nociception / douleur

Abstract – Acid-Sensing Ion Channels (ASICs) in pain.

The discovery of new drug targets represents a real opportunity for developing fresh strategies against pain. Ion channels are interesting targets because they are directly involved in the detection and the transmission of noxious stimuli by sensory fibres of the peripheral nervous system and by neurons of the spinal cord. Acid-Sensing Ion Channels (ASICs) have emerged as important players in the pain pathway. They are neuronal, voltage-independent depolarizing sodium channels activated by extracellular protons. The ASIC family comprises several subunits that need to associate into homo- or hetero-trimers to form a functional channel. The ASIC1 and ASIC3 isoforms are particularly important in sensory neurons, whereas ASIC1a, alone or in association with ASIC2, is essential in the central nervous system. The potent analgesic effects associated with their inhibition in animals (which can be comparable to those of morphine) and data suggesting a role in human pain illustrate the therapeutic potential of these channels.

Key words: Ion channels / sodium / protons / nociception / pain

1 Introduction

Les canaux ioniques ASIC ont été identifiés il y a un peu plus de 16 ans dans le laboratoire de Michel

Lazdunski à Sophia Antipolis (Waldmann *et al.*, 1997). Ces canaux ioniques sont activés par une acidification du milieu extracellulaire, d'où leur nom ASIC (*Acid-Sensing Ion Channel*; pour revues voir Deval

et al., 2010; Noël *et al.*, 2010; Wemmie *et al.*, 2013). Il est intéressant de noter que l'isoforme ASIC3 humaine est également sensible aux pH alcalins (c'est la seule isoforme présentant cette propriété à ce jour) et se comporte comme un senseur acido-basique capable de percevoir le pH extracellulaire dans les deux directions (Delaunay *et al.*, 2012). Les ASIC génèrent des courants généralement transitoires (figure 1B), l'isoforme ASIC3 exprimant également une composante soutenue, qui sont capables de dépolariser suffisamment la membrane des neurones pour déclencher des potentiels d'action. Ils présentent souvent une inactivation rapide, qui parfois n'est pas totale tant que le pH reste acide comme pour ASIC3 (figure 1B), et ne sont pas dépendants du potentiel membranaire. Leurs pH de demi-activation sont compris entre 4 et 6,9, ce qui les rend pour la plupart activables par des pH proches du pH physiologique, et ces canaux sont majoritairement sélectifs pour le sodium. Différentes isoformes ASIC doivent s'associer ensemble pour former un canal ionique fonctionnel, soit entre isoformes identiques (homomères), soit entre isoformes différentes (hétéromères), augmentant ainsi la diversité fonctionnelle des courants ASIC (figure 1A). Il existe au moins six isoformes de ces canaux (chez les rongeurs) qui sont codées par quatre gènes différents : ASIC1a et ASIC1b (issus du même gène), ASIC2a et ASIC2b (également issus du même gène), ASIC3 et ASIC4. Les isoformes ASIC2b et ASIC4 ne forment pas de canaux activés par les protons par elles-mêmes. ASIC2b est capable de s'associer avec d'autres isoformes comme ASIC3 ou ASIC2a pour en moduler les propriétés et la régulation (Lingueglia *et al.*, 1997; Deval *et al.*, 2004). Le mode d'activation d'ASIC4 reste encore inconnu (Akopian *et al.*, 2000; Grunder *et al.*, 2000). La structure tridimensionnelle à haute résolution d'un canal ASIC1 de poulet a été résolue (Jasti *et al.*, 2007; Gonzales *et al.*, 2009) et montre qu'il faut trois sous-unités pour former un canal fonctionnel (figure 1A). Les canaux ASIC appartiennent à la super-famille ENaC/DEG des canaux cationiques sensibles à l'amiloride, qui comprend entre autres le canal sodium épithélial ENaC (Canessa *et al.*, 1993; Lingueglia *et al.*, 1993) impliqué dans l'homéostasie du sodium.

2 Les canaux ASIC dans la douleur

2.1 Canaux ASIC périphériques et nociception

Les canaux ASIC sont largement exprimés à la fois dans le système nerveux central (SNC) et dans le système nerveux périphérique (SNP) (pour revues voir Deval *et al.*, 2010; Wemmie *et al.*, 2013). On les retrouve également dans un certain nombre de tissus non neuronaux (testicules, hypophyse, os, muscle lisse

vasculaire, cellules épithéliales, adipeuses et immunitaires...) (Noël *et al.*, 2010). Pratiquement toutes les isoformes sont présentes dans les neurones sensoriels des ganglions spinaux et trigéminaux, ainsi que dans les afférences vagales. Ils sont exprimés dans les nocicepteurs (les neurones de faible diamètre impliqués dans la détection des stimuli douloureux et associés aux fibres C périphériques), en parfait accord avec les premières descriptions par Krishtal et Pidoplichko de courants cationiques activés par les protons dans ces neurones (Krishtal & Pidoplichko, 1980). La localisation des canaux ASIC dans les nocicepteurs et leurs propriétés sont donc parfaitement compatibles avec un rôle dans la perception de la douleur, en particulier dans des conditions d'acidose tissulaire (figure 1B).

Une acidose tissulaire peut se produire par exemple lors d'une inflammation, d'une ischémie, à la suite d'une lésion tissulaire, lors d'une fracture ou bien encore dans certaines tumeurs (Reeh & Steen, 1996). Une acidose modérée est d'ailleurs capable d'activer les nocicepteurs et génère chez l'homme une sensation douloureuse (Issberner *et al.*, 1996) qui est atténuée par l'amiloride et certains anti-inflammatoires non-stéroïdiens (Ugawa *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004) qui sont des inhibiteurs non spécifiques des canaux ASIC (Waldmann *et al.*, 1997; Voilley *et al.*, 2001).

L'implication des canaux ASIC dans la douleur somatique et viscérale est maintenant étayée par de nombreuses données obtenues chez le rongeur en combinant des approches génétiques et pharmacologiques.

L'inhibition pharmacologique des canaux ASIC périphériques avec des bloqueurs peu spécifiques ou peu discriminants inhibe la douleur inflammatoire chez l'animal (Dubé *et al.*, 2005; Rocha-Gonzalez *et al.*, 2009). Grâce à des bloqueurs plus spécifiques (toxines peptidiques issues de venins animaux) et à l'inhibition génique par injections de siRNA *in vivo* (animaux « knock-down »), il a été montré que le canal ASIC3 est un médiateur important de la douleur acide (Deval *et al.*, 2008). Le canal ASIC3 est en fait la cible de nombreux médiateurs présents dans la « soupe inflammatoire » comme la sérotonine, la bradykinine, l'acide arachidonique, l'ATP et l'oxyde nitrique (Deval *et al.*, 2004; Cadiou *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2007; Birdsong *et al.*, 2010). ASIC3 est capable d'intégrer ces différents stimuli pour contribuer à l'hyperalgésie inflammatoire (Deval *et al.*, 2008). L'inflammation augmente aussi l'expression de certains canaux ASIC dans les neurones sensoriels, dont ASIC3 (Voilley *et al.*, 2001). L'analyse du phénotype des souris invalidées pour le gène codant pour ASIC3 (animaux « knock-out ») n'a paradoxalement souvent pas été très informative. Le caractère constitutif de ces souris (le gène est invalidé tout au long du développement embryonnaire ainsi qu'à l'âge adulte) laisse penser que certains phénomènes de compensation pourraient

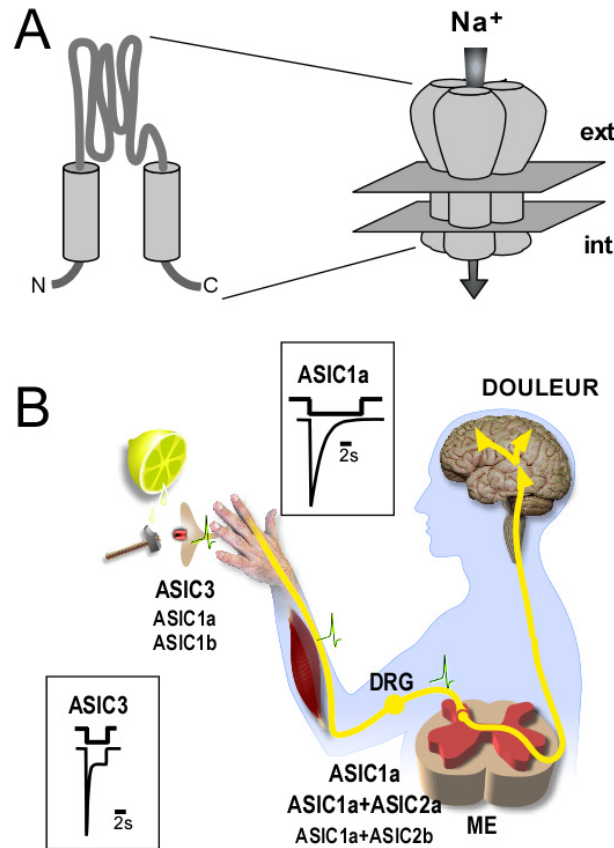


Fig. 1. Canaux ASIC dans la douleur. **A.** Un canal ASIC fonctionnel est un trimère de sous-unités identiques ou différentes. La structure d'une sous-unité est représentée à gauche, avec deux domaines transmembranaires encadrant une grande boucle extracellulaire et des extrémités N- et C-terminales intracellulaires. Les canaux ASIC sont essentiellement perméables au sodium. **B.** Une stimulation nocive en périphérie excite les nocicepteurs et induit un message nociceptif sous forme de potentiels d'action transmis à la moelle épinière, où il est relayé jusqu'au cerveau pour générer la douleur. La plupart des isoformes ASIC sont présentes dans les neurones sensoriels (DRG), mais ASIC3 y joue un rôle particulièrement important en se comportant comme un senseur de la douleur acide fortement modulé par l'inflammation. Un rôle pour ASIC1a et ASIC1b a également récemment été mis en évidence. Une implication des ASIC périphériques dans la perception mécanique a aussi été suggérée, sans que l'on en connaisse encore les bases moléculaires. Dans la moelle épinière (ME), c'est ASIC1a qui est l'isoforme majeure et qui existe sous forme d'homo-trimère ou d'hétéro-trimère en association avec ASIC2a ou ASIC2b. Des enregistrements typiques de courant généré par ASIC1a ou ASIC3 sont représentés en insert (la barre au-dessus des traces indique une variation du pH extracellulaire de 7,4 à 5,0). Notez l'inactivation incomplète d'ASIC3 qui génère un courant soutenu tant que la stimulation acide est maintenue.

expliquer cette situation. Cette analyse a cependant confirmé l'implication d'ASIC3 dans la douleur inflammatoire subaiguë (après 1 à 2 jours) (Yen *et al.*, 2009), bien qu'aucun phénotype ne soit visible dans la douleur aiguë après quelques heures (Price *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2002; Mogil *et al.*, 2005). Des données récentes ont également montré qu'ASIC3 participe à la régulation du tonus vasculaire au niveau de la microcirculation cutanée. En effet, des processus biologiques particuliers permettent à une peau saine de résister aux contraintes mécaniques, en particulier grâce à la capacité de vasodilatation des microvaisseaux de la peau qui permet l'augmentation

du flux sanguin cutané lorsqu'une pression faible lui est appliquée (Fromy *et al.*, 2008). Cette vasodilatation est appelée PIV (vasodilatation induite par la pression). Sa défaillance chez les personnes âgées ou atteintes de diabète est responsable de la plus grande vulnérabilité de la peau à l'ischémie et de l'augmentation du risque d'escarres ou de plaies ischémiques de pression. Le canal ASIC3 présent dans les fibres C périphériques cutanées va participer à la PIV en détectant les faibles variations de pression cutanée qui vont déclencher ce mécanisme. Il va également contribuer à la protection de la peau contre l'application prolongée de pressions plus importantes que celles

qui génèrent une PIV (Fromy *et al.*, 2012, 2013). Ces résultats ainsi que d'autres, présentés plus bas, sont compatibles avec un rôle des ASIC dans les phénomènes de mécanoperception.

Le rôle dans la douleur des deux variants du canal ASIC1, ASIC1a et ASIC1b, qui sont aussi présents dans les nocicepteurs périphériques a été récemment révélé grâce à l'utilisation de deux toxines de serpent. Il a été montré en effet que la douleur intense associée à la morsure du serpent corail était due à l'activation du canal ASIC1a par une toxine contenue dans son venin (Bohlen *et al.*, 2011). Inversement, il a été montré que le venin d'un autre serpent, le mamba noir, contient des toxines (les mambalgines) capables de générer un effet analgésique chez la souris lorsqu'elles sont appliquées en périphérie en bloquant ASIC1b (le venin total étant lui mortel pour l'animal) (Diochot *et al.*, 2012).

ASIC3 est aussi largement exprimé dans les nocicepteurs qui innervent le muscle et participe à la douleur postopératoire (Deval *et al.*, 2011), musculaire (Sluka *et al.*, 2003) et articulaire (Ikeuchi *et al.*, 2008, 2009). Le canal ASIC1a est aussi impliqué dans la douleur musculaire inflammatoire (Walder *et al.*, 2010). ASIC3 semble également important dans la douleur ischémique cardiaque (Benson *et al.*, 1999; Sutherland *et al.*, 2001), et un rôle dans la réponse des voies respiratoires à l'acidité (toux et broncho-constriction) a également été suggéré (Kollarik & Udem, 2002; Canning *et al.*, 2006). Enfin, les canaux ASIC ont été impliqués dans la douleur viscérale. Il semble que le canal ASIC3 puisse contribuer à la chemo-nociception dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, où il pourrait jouer un rôle dans la perception des pH acides associés aux gastrites (Wulsch *et al.*, 2007) et aux ulcères de l'estomac (Sugiura *et al.*, 2005). Dans le colon, les ASIC semblent plutôt être engagés dans la mécano-nociception (Jones *et al.*, 2005), avec des rôles différents selon les isoformes (Page *et al.*, 2005). Il faut noter enfin qu'ASIC3 a été mis en cause dans des pathologies de l'intestin de type inflammatoire (Yiangou *et al.*, 2001) et non inflammatoire (Jones *et al.*, 2007). Ces données, ainsi que d'autres résultats au niveau cutané dont certains mentionnés plus haut (Price *et al.*, 2000, 2001; Chen *et al.*, 2002; Fromy *et al.*, 2012), de même que l'expression de certaines isoformes comme ASIC2 et ASIC3 dans les neurones de grand diamètre correspondant aux mécanorécepteurs et dans les terminaisons nerveuses encapsulées impliquées dans la sensibilité mécanique cutanée (Price *et al.*, 2000; Garcia-Anoveros *et al.*, 2001), suggèrent un rôle des ASIC dans la mécanoperception. Les bases moléculaires restent encore à clarifier mais les résultats actuels ne sont cependant pas en faveur d'un rôle direct.

Toutes ces données indiquent donc que les canaux ASIC présents dans les nocicepteurs, c'est à dire ASIC3 (qui a été le plus étudié), mais également ASIC1a et ASIC1b dont l'implication est plus récente, pourraient constituer des cibles thérapeutiques intéressantes au niveau périphérique pour le traitement de la douleur, en particulier de la douleur chronique.

2.2 Canaux ASIC centraux et nociception

Les isoformes ASIC1a et ASIC2 sont très largement exprimées dans le cerveau et dans la moelle épinière (pour revues voir Noël *et al.*, 2010; Wemmie *et al.*, 2013), et des courants de type ASIC1a (homomères) et ASIC1a + ASIC2a (hétéromères) ont été caractérisés dans les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière (Baron *et al.*, 2008), où ils pourraient contribuer à la transmission et à la modulation centrale de la douleur en conditions normales et pathologiques (Duan *et al.*, 2007). L'expression d'ASIC1a et ASIC2a dans la moelle épinière est d'ailleurs augmentée par l'inflammation périphérique (Wu *et al.*, 2004). Des études utilisant des souris *knock-out* ont suggéré un rôle des canaux ASIC1a dans la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe (Wemmie *et al.*, 2002), et bien que ces données aient récemment été rediscutées (Wu *et al.*, 2013), un rôle similaire associé aux phénomènes de sensibilisation centrale dans la moelle épinière est très probable (Basbaum *et al.*, 2009). ASIC1a a d'ailleurs été impliqué dans certains de ces phénomènes (Duan *et al.*, 2007).

L'étude du rôle des canaux ASIC dans le système nerveux central en lien avec la douleur a largement bénéficié de l'identification de différents bloqueurs spécifiques de ces canaux sous forme de toxines peptidiques issues de venins animaux (pour revue voir Baron *et al.*, 2013). Ainsi, la Psalmotoxine 1 (PcTx1) purifiée du venin de mygale (Escoubas *et al.*, 2000; Diochot *et al.*, 2007) est un bloqueur du canal ASIC1a homomérique ($IC_{50} \sim 0,9$ nM) (Escoubas *et al.*, 2000) et des canaux ASIC1a + ASIC2b hétéromériques (Sherwood *et al.*, 2011). L'injection *in vivo* dans le système nerveux de rongeur de cette toxine démontre le rôle important d'ASIC1a (et aussi probablement ASIC1a + ASIC2b) dans le contrôle de la douleur au niveau central (Duan *et al.*, 2007; Mazzuca *et al.*, 2007). PcTx1 possède en effet un effet analgésique puissant (comparable à la morphine) sur différentes modalités (thermique, mécanique) et un large spectre de douleurs (aiguës, inflammatoires, neuropathiques) après injection intrathécale ou intra-cérébro-ventriculaire de la toxine (Mazzuca *et al.*, 2007). La spécificité de l'inhibition pharmacologique par PcTx1 a été confirmée par l'inhibition génique d'ASIC1a par injection intra-thécale

d'oligonucléotides antisens (afin de diminuer l'expression du canal), qui provoque le même effet. L'inhibition du canal ASIC1a module en fait positivement le système enképhalinergique : (i) l'analgésie associée à la toxine est inhibée par la naloxone, un antagoniste des récepteurs aux opiacés, (ii) les niveaux de Met-enképhaline dans le liquide céphalo-rachidien augmentent après injection intra-cérébro-ventriculaire de la toxine, et (iii) cette toxine n'a pas d'effet chez des souris *knock-out* déficientes en pré-proenképhaline, le précurseur des enképhalines.

Plus récemment, les mambalgines du venin de mamba noir ont été utilisées pour identifier de nouveaux rôles dans la douleur des canaux ASIC du système nerveux central (Diochot *et al.*, 2012). Les mambalgines sont des toxines peptidiques à trois doigts qui bloquent tous les sous-types de canaux ASIC exprimés dans les neurones du système nerveux central (et aussi certains canaux dans les neurones périphériques, tel que ASIC1b, comme mentionné précédemment). Ces peptides, lorsqu'ils sont injectés dans le système nerveux central chez la souris (injection intra-thécale ou intra-cérébro-ventriculaire) sont capables de supprimer la douleur de façon quasiment aussi efficace que la morphine, mais sans passer, comme c'était le cas pour la toxine PcTx1 de mygale, par la voie opiacée puisque l'effet est insensible à la naloxone. Ce mécanisme implique en fait l'inhibition des canaux hétéromériques ASIC1a + ASIC2a dans le système nerveux central, qui, malgré leur haut niveau d'expression dans les neurones de la moelle épinière n'avaient jamais été impliqués dans la douleur auparavant. Les mambalgines, qui ne montrent pas de toxicité apparente chez la souris, semblent avoir également moins d'effets secondaires que la morphine, présentant ainsi un intérêt thérapeutique potentiel certain (Woolf, 2013).

Même si les rôles précis des différents canaux ASIC dans la moelle épinière (ASIC1a, ASIC1a + ASIC2a, ASIC1a + ASIC2b) restent à définir en détail, ces études valident d'ores et déjà ces canaux comme des cibles pharmacologiques potentielles dans le traitement central de la douleur.

3 Conclusion

Les canaux ASIC sont des senseurs importants du proton extracellulaire dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Ils ont été impliqués dans différents processus physiologiques, pour la plupart associés à des aspects sensoriels comme la mécanoperception cutanée et viscérale (ASIC1-3, Price *et al.*, 2000, 2001 ; Chen *et al.*, 2002 ; Jones *et al.*, 2005 ; Page *et al.*, 2005 ; Fromy *et al.*, 2012), la perception du goût acide (ASIC2, Ugawa *et al.*, 1998 ;

Huque *et al.*, 2009), la fonction rétinienne (ASIC1-3, Ettaiche *et al.*, 2004, 2006, 2009 ; Lilley *et al.*, 2004) et auditive (ASIC1-3, Hildebrand *et al.*, 2004 ; Peng *et al.*, 2004), la chémosensation (ASIC1 et 3, Tan *et al.*, 2007 ; Ziemann *et al.*, 2009), la baroréception (ASIC2, Lu *et al.*, 2009) et bien sûr la douleur (ASIC1-3). Il n'est pas encore clair si toutes ces fonctions requièrent l'activation de ces canaux par le proton ou bien si d'autres modes d'activation peuvent exister. Le rôle des canaux ASIC dans la nociception est particulièrement étudié. Ils semblent impliqués à différents niveaux dans ce processus : au niveau des terminaisons nociceptives dans l'excitation des nocicepteurs, et au niveau spinal (et probablement supra-spinal) dans la transmission et la modulation de l'information nociceptive. Les isoformes impliquées dans ces phénomènes sont différentes, ASIC3 a longtemps été le principal acteur au niveau périphérique, mais ASIC1a et ASIC1b sont récemment apparus comme également très intéressants, alors que c'est ASIC1a, l'isoforme majoritaire dans les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, qui semble le chef d'orchestre au niveau du système nerveux central, seule ou associée à ASIC2. Les données disponibles actuellement suggèrent que ces canaux participent à la fois aux phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale (dans la moelle épinière). Les résultats analgésiques puissants chez l'animal de l'injection dans le système nerveux central de toxines peptidiques inhibitrices comme PcTx1 ou les mambalgines, qui sont similaires à ceux exercés par la morphine mais dépourvus de certains effets secondaires et sans toxicité apparente, illustrent bien le potentiel thérapeutique des canaux ASIC (et de ses inhibiteurs) dans la douleur.

Remerciements. L'auteur remercie tous les membres de son équipe ainsi que, pour leur soutien financier, la Fondation pour la Recherche Médicale, l'Agence Nationale de la Recherche, et l'Association Française contre les Myopathies. L'auteur ne déclare pas de conflit d'intérêt.

Références

- Akopian A.N., Chen C.C., Ding Y., Cesare P., Wood J.N., A new member of the acid-sensing ion channel family. *Neuroreport*, 2000, 11, 2217–2222.
- Baron A., Voilley N., Lazdunski M., Lingueglia E., Acid sensing ion channels in dorsal spinal cord neurons. *J Neurosci*, 2008, 28, 1498–1508.
- Baron A., Diochot S., Salinas M., Deval E., Noël J., Lingueglia E., Venom toxins in the exploration of molecular, physiological and pathophysiological functions of acid-sensing ion channels. *Toxicon*, 2013, 75, 187–204.

- Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D., Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139, 267–284.
- Benson C.J., Eckert S.P., McCleskey E.W., Acid-evoked currents in cardiac sensory neurons: A possible mediator of myocardial ischemic sensation. *Circ Res*, 1999, 84, 921–928.
- Birdsong W.T., Fierro L., Williams F.G., Spelta V., Naves L.A., Knowles M., Marsh-Haffner J., Adelman J.P., Almers W., Elde R.P., McCleskey E.W., Sensing Muscle Ischemia: Coincident Detection of Acid and ATP via Interplay of Two Ion Channels. *Neuron*, 2010, 68, 739–749.
- Bohlen C.J., Chesler A.T., Sharif-Naeini R., Medzihradzky K.F., Zhou S., King D., Sanchez E.E., Burlingame A.L., Basbaum A.I., Julius D., A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain. *Nature*, 2011, 479, 410–414.
- Cadiou H., Studer M., Jones N.G., Smith E.S., Ballard A., McMahon S.B., McNaughton P.A., Modulation of acid-sensing ion channel activity by nitric oxide. *J Neurosci*, 2007, 27, 13251–13260.
- Canessa C.M., Horisberger J.D., Rossier B.C., Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature*, 1993, 361, 467–470.
- Canning B.J., Farmer D.G., Mori N., Mechanistic studies of acid evoked coughing in anesthetized guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291, R454–463.
- Chen C.C., Zimmer A., Sun W.H., Hall J., Brownstein M.J., Zimmer A., A role for ASIC3 in the modulation of high-intensity pain stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 8992–8997.
- Delaunay A., Gasull X., Salinas M., Noël J., Friend V., Lingueglia E., Deval E., Human ASIC3 channel dynamically adapts its activity to sense the extracellular pH in both acidic and alkaline directions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109, 13124–13129.
- Deval E., Salinas M., Baron A., Lingueglia E., Lazdunski M., ASIC2b-dependent regulation of ASIC3, an essential acid-sensing ion channel subunit in sensory neurons via the partner protein PICK-1. *J Biol Chem*, 2004, 279, 19531–19539.
- Deval E., Noël J., Lay N., Alloui A., Diochot S., Friend V., Jodar M., Lazdunski M., Lingueglia E., ASIC3, a sensor of acidic and primary inflammatory pain. *Embo J*, 2008, 27, 3047–3055.
- Deval E., Noël J., Gasull X., Delaunay A., Alloui A., Friend V., Eschalier A., Lazdunski M., Lingueglia E., Acid-Sensing Ion Channels in Postoperative Pain. *J Neurosci*, 2011, 31, 6059–6066.
- Diochot S., Salinas M., Baron A., Escoubas P., Lazdunski M., Peptides inhibitors of acid-sensing ion channels. *Toxicon*, 2007, 49, 271–284.
- Diochot S., Baron A., Salinas M., Douguet D., Scarzello S., Dabert-Gay A.S., Debayle D., Friend V., Alloui A., Lazdunski M., Lingueglia E., Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. *Nature*, 2012, 490, 552–555.
- Duan B., Wu L.J., Yu Y.Q., Ding Y., Jing L., Xu L., Chen J., Xu T.L. Upregulation of acid-sensing ion channel ASIC1a in spinal dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci*, 2007, 27, 11139–11148.
- Dubé G.R., Lehto S.G., Breese N.M., Baker S.J., Wang X., Matulenko M.A., Honoré P., Stewart A.O., Moreland R.B., Brioni J.D., Electrophysiological and *in vivo* characterization of A-317567, a novel blocker of acid sensing ion channels. *Pain*, 2005, 117, 88–96.
- Escoubas P., de Weille J.R., Lecoq A., Diochot S., Waldmann R., Champigny G., Moinier D., Menez A., Lazdunski M., Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na⁺ channels. *J Biol Chem*, 2000, 275, 25116–25121.
- Ettaiche M., Guy N., Hofman P., Lazdunski M., Waldmann R., Acid-sensing ion channel 2 is important for retinal function and protects against light-induced retinal degeneration. *J Neurosci*, 2004, 24, 1005–1012.
- Ettaiche M., Deval E., Cougnon M., Lazdunski M., Voilley N., Silencing acid-sensing ion channel 1a alters cone-mediated retinal function. *J Neurosci*, 2006, 26, 5800–5809.
- Ettaiche M., Deval E., Pagnotta S., Lazdunski M., Lingueglia E., Acid-Sensing Ion Channel 3 in Retinal Function and Survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50, 2417–2426.
- Fromy B., Sigaucho-Roussel D., Saumet J.L., Cutaneous neurovascular interaction involved in tactile sensation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2008, 6, 337–342.
- Fromy B., Lingueglia E., Sigaucho-Roussel D., Saumet J.L., Lazdunski M., Asic3 is a neuronal mechanosensor for pressure-induced vasodilation that protects against pressure ulcers. *Nat Med*, 2012, 1205–1207.
- Fromy B., Lingueglia E., Sigaucho-Roussel D., Saumet J.L., Lazdunski M., [An ionic channel involved in the skin protection against pressure]. *Med Sci (Paris)*, 2013, 29, 130–132.
- Garcia-Anoveros J., Samad T.A., Zuvella-Jelaska L., Woolf C.J., Corey D.P., Transport and localization of the DEG/ENaC ion channel BNaC1alpha to peripheral mechanosensory terminals of dorsal root ganglia neurons. *J Neurosci*, 2001, 21, 2678–2686.
- Gonzales E.B., Kawate T., Gouaux E., Pore architecture and ion sites in acid-sensing ion channels and P2X receptors. *Nature*, 2009, 460, 599–604.
- Grunder S., Geissler H.S., Bassler E.L., Ruppertsberg J.P., A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland. *Neuroreport*, 2000, 11, 1607–1611.
- Hildebrand M.S., de Silva M.G., Klockars T., Rose E., Price M., Smith R.J., McQuirt W.T., Christopoulos H., Petit C., Dahl H.H., Characterisation of DRASIC in the mouse inner ear. *Hear Res*, 2004, 190, 149–160.
- Huque T., Cowart B.J., Dankulich-Nagrudny L., Pribitkin E.A., Bayley D.L., Spielman A.I., Feldman R.S., Mackler S.A., Brand J.G., Sour ageusia in two individuals implicates ion channels of the ASIC and PKD families in human sour taste perception at the anterior tongue. *PLoS One*, 2009, 4, e7347.

- Ikeuchi M., Kolker S.J., Burnes L.A., Walder R.Y., Sluka K.A., Role of ASIC3 in the primary and secondary hyperalgesia produced by joint inflammation in mice. *J Pain*, 2008, 137, 662–669.
- Ikeuchi M., Kolker S.J., Sluka K.A., Acid-sensing ion channel 3 expression in mouse knee joint afferents and effects of carrageenan-induced arthritis. *J Pain*, 2009, 10, 336–342.
- Issberner U., Reeh P.W., Steen K.H., Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci Lett*, 1996, 208, 191–194.
- Jasti J., Furukawa H., Gonzales E.B., Gouaux E., Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH. *Nature*, 2007, 449, 316–323.
- Jones N.G., Slater R., Cadiou H., McNaughton P., McMahon S.B., Acid-induced pain and its modulation in humans. *J Neurosci*, 2004, 24, 10974–10979.
- Jones R.C., Otsuka E., Wagstrom E., Jensen C.S., Price M.P., Gebhart G.F., Short-term sensitization of colon mechanoreceptors is associated with long-term hypersensitivity to colon distention in the mouse. *Gastroenterology*, 2007, 133, 184–194.
- Jones R.C., Xu L., Gebhart G.F., The Mechanosensitivity of Mouse Colon Afferent Fibers and Their Sensitization by Inflammatory Mediators Require Transient Receptor Potential Vanilloid 1 and Acid-Sensing Ion Channel 3. *J Neurosci*, 2005, 25, 10981–10989.
- Kollarik M., Udem B.J., Mechanisms of acid-induced activation of airway afferent nerve fibres in guinea-pig. *J Physiol*, 2002, 543, 591–600.
- Krishtal O.A., Pidoplichko V.I., A receptor for protons in the nerve cell membrane. *Neuroscience*, 1980, 5, 2325–2327.
- Lilley S., LeTissier P., Robbins J., The discovery and characterization of a proton-gated sodium current in rat retinal ganglion cells. *J Neurosci*, 2004, 24, 1013–1022.
- Lingueglia E., Voilley N., Waldmann R., Lazdunski M., Barbry P., Expression cloning of an epithelial amiloride-sensitive Na⁺ channel. A new channel type with homologies to *Cænorhabditis elegans* degenerins. *FEBS Lett*, 1993, 318, 95–99.
- Lingueglia E., de Weille J.R., Bassilana F., Heurteaux C., Sakai H., Waldmann R., Lazdunski M., A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells. *J Biol Chem*, 1997, 272, 29778–29783.
- Lu Y., Ma X., Sabharwal R., Snitsarev V., Morgan D., Rahmouni K., Drummond H.A., Whiteis C.A., Costa V., Price M., Benson C., Welsh M.J., Chapleau M.W., Abboud F.M., The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation. *Neuron*, 2009, 64, 885–897.
- Mazzuca M., Heurteaux C., Alloui A., Diochot S., Baron A., Voilley N., Blondeau N., Escoubas P., Gélot A., Cupo A., Zimmer A., Zimmer A.M., Eschalier A., Lazdunski M., A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms. *Nat Neurosci*, 2007, 10, 943–945.
- Mogil J.S., Breese N.M., Witty M.F., Ritchie J., Rainville M.L., Ase A., Abbadi N., Stucky C.L., Séguéla P., Transgenic expression of a dominant-negative ASIC3 subunit leads to increased sensitivity to mechanical and inflammatory stimuli. *J Neurosci*, 2005, 25, 9893–9901.
- Noël J., Salinas M., Baron A., Diochot S., Deval E., Lingueglia E., Current perspectives on acid-sensing ion channels: new advances and therapeutic implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2010, 3, 331–346.
- Page A.J., Brierley S.M., Martin C.M., Price M.P., Symonds E., Butler R., Wemmie J.A., Blackshaw L.A., Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function. *Gut*, 2005, 54, 1408–1415.
- Peng B.G., Ahmad S., Chen S., Chen P., Price M.P., Lin X., Acid-sensing ion channel 2 contributes a major component to acid-evoked excitatory responses in spiral ganglion neurons and plays a role in noise susceptibility of mice. *J Neurosci*, 2004, 24, 10167–10175.
- Price M.P., Lewin G.R., McIlwrath S.L., Cheng C., Xie J., Heppenstall P.A., Stucky C.L., Mannsfeldt A.G., Brennan T.J., Drummond H.A., Qiao J., Benson C.J., Tarr D.E., Hrstka R.F., Yang B., Williamson R.A., Welsh M.J., The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature*, 2000, 407, 1007–1011.
- Price M.P., McIlwrath S.L., Xie J., Cheng C., Qiao J., Tarr D.E., Sluka K.A., Brennan T.J., Lewin G.R., Welsh M.J., The DRASIC Cation Channel Contributes to the Detection of Cutaneous Touch and Acid Stimuli in Mice. *Neuron*, 2001, 32, 1071–1083.
- Reeh, P.W., Steen K.H., Tissue acidosis in nociception and pain. *Prog Brain Res*, 1996, 113, 143–151.
- Rocha-Gonzalez H.I., Herrejon-Abreu E.B., Lopez-Santillan F.J., Garcia-Lopez B.E., Murbartian J., Granados-Soto V., Acid increases inflammatory pain in rats: effect of local peripheral ASICs inhibitors. *Eur J Pharmacol*, 2009, 603, 56–61.
- Sherwood T.W., Lee K.G., Gormley M.G., Askwith C.C., Heteromeric acid-sensing ion channels (ASICs) composed of ASIC2b and ASIC1a display novel channel properties and contribute to acidosis-induced neuronal death. *J Neurosci*, 2011, 31, 9723–9734.
- Sluka K.A., Price M.P., Breese N.M., Stucky C.L., Wemmie J.A., Welsh M.J., Chronic hyperalgesia induced by repeated acid injections in muscle is abolished by the loss of ASIC3, but not ASIC1. *J Pain*, 2003, 106, 229–239.
- Smith E.S., Cadiou H., McNaughton P.A., Arachidonic acid potentiates acid-sensing ion channels in rat sensory neurons by a direct action. *Neuroscience*, 2007, 145, 686–698.
- Sugiura T., Dang K., Lamb K., Bielefeldt K., Gebhart G.F., Acid-sensing properties in rat gastric sensory neurons from normal and ulcerated stomach. *J Neurosci*, 2005, 25, 2617–2627.
- Sutherland S.P., Benson C.J., Adelman J.P., McCleskey E.W., Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 711–716.

- Tan Z.Y., Lu Y., Whiteis C.A., Benson C.J., Chapleau M.W., Abboud F.M., Acid-sensing ion channels contribute to transduction of extracellular acidosis in rat carotid body glomus cells. *Circ Res*, 2007, 101, 1009–1019.
- Ugawa S., Minami Y., Guo W., Saishin Y., Takatsuji K., Yamamoto T., Tohyama M., Shimada S., Receptor that leaves a sour taste in the mouth. *Nature*, 1998, 395, 555–556.
- Ugawa S., Ueda T., Ishida Y., Nishigaki M., Shibata Y., Shimada S., Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors. *J Clin Invest*, 2002, 110, 1185–1190.
- Voilley N., de Weille J., Mamet J., Lazdunski M., Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci*, 2001, 21, 8026–8033.
- Walder R.Y., Rasmussen L.A., Rainier J.D., Light A.R., Wemmie J.A., Sluka K.A., ASIC1 and ASIC3 play different roles in the development of hyperalgesia after inflammatory muscle injury. *J Pain*, 2010, 11, 210–218.
- Waldmann R., Champigny G., Bassilana F., Heurteaux C., Lazdunski M., A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, 1997, 386, 173–177.
- Wemmie J.A., Chen J., Askwith C.C., Hruska-Hageman A.M., Price M.P., Nolan B.C., Yoder P.G., Lamani E., Hoshi T., Freeman J.H., Jr., Welsh M.J., The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron*, 2002, 34, 463–477.
- Wemmie J.A., Taugher R.J., Kreple C.J., Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14, 461–471.
- Woolf C.J., Pain: morphine, metabolites, mambas, and mutations. *Lancet Neurol*, 2013, 12, 18–20.
- Wu L.J., Duan B., Mei Y.D., Gao J., Chen J.G., Zhuo M., Xu L., Wu M., Xu T.L., Characterization of acid-sensing ion channels in dorsal horn neurons of rat spinal cord. *J Biol Chem*, 2004, 279, 43716–43724.
- Wu P.Y., Huang Y.Y., Chen C.C., Hsu T.T., Lin Y.C., Weng J.Y., Chien T.C., Cheng I.H., Lien C.C., Acid-Sensing Ion Channel-1a Is Not Required for Normal Hippocampal LTP and Spatial Memory. *J Neurosci*, 2013, 33, 1828–1832.
- Wulsch T., Painsipp E., Shahbazian A., Mitrovic M., Edelsbrunner M., Lazdunski M., Waldmann R., Holzer P., Deletion of the acid-sensing ion channel ASIC3 prevents gastritis-induced acid hyperresponsiveness of the stomach-brainstem axis. *Pain*, 2008, 134, 245–253.
- Yen Y.T., Tu P.H., Chen C.J., Lin Y.W., Hsieh S.T., Chen C.C., Role of acid-sensing ion channel 3 in sub-acute-phase inflammation. *Mol Pain*, 2009, 5, 1.
- Yiangou Y., Facer P., Smith J.A., Sangameswaran L., Eglen R., Birch R., Knowles C., Williams N., Anand P., Increased acid-sensing ion channel ASIC-3 in inflamed human intestine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13, 891–896.
- Ziemann A.E., Allen J.E., Dahdaleh N.S., Drebot II, Coryell M.W., Wunsch A.M., Lynch C.M., Faraci F.M., Howard M.A., Welsh M.J., Wemmie J.A., The amygdala is a chemosensor that detects carbon dioxide and acidosis to elicit fear behavior. *Cell*, 2009, 139, 1012–1021.