Étifoxine, neurostéroïdes et anxiété

R. Schlichter

*Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Université Louis Pasteur,
UMR 7168 CNRS, 21, rue René Descartes, F-67084 Strasbourg cedex*

MOTS CLÉS

Récepteur GABA_A,
Transmission
synaptique inhibitrice,
Modulation
allostérique,
Neurostéroïdogénèse,
Récepteur
périphérique des
benzodiazépines,
Anxiolytiques

Résumé Les états d'anxiété sont liés à un hypofonctionnement de la transmission synaptique inhibitrice GABAergique dans certaines régions de l'encéphale. Les benzodiazépines sont couramment utilisées dans le traitement des états anxieux, mais elles présentent des effets secondaires (sédation, amnésie) et leur utilisation dans des traitements de longue durée pose des problèmes de tolérance fonctionnelle. Les benzodiazépines se fixent sur des sites spécifiques situés sur les récepteurs-canaux GABA_A qui sous-tendent la transmission GABAergique rapide et potentialisent leur fonctionnement. Les neurostéroïdes réduits en positions 3 α et 5 α (3 α 5 α -NS) tels que l'alloprégnanolone, potentialisent également la fonction des récepteurs GABA_A et peuvent être considérés comme des anxiolytiques endogènes. Les neurostéroïdes se distinguent des autres stéroïdes par le fait qu'ils sont synthétisés *de novo* dans le système nerveux par les neurones et les cellules gliales et ceci indépendamment des stéroïdes circulants. Cette synthèse se fait à partir du cholestérol importé dans la mitochondrie par un complexe multiprotéique dont fait partie « le récepteur périphérique des benzodiazépines » récemment renommé TSPO (translocator protein of 18 kDa). La plupart des benzodiazépines se lient sur cette protéine et stimulent le transfert du cholestérol et par conséquent la neurostéroïdogénèse. Ces effets peuvent être bloqués pharmacologiquement par le PK11195, qui agit comme un antagoniste sur le site de liaison mitochondrial des benzodiazépines. Dans la mitochondrie, le cholestérol est transformé en prégnénolone, le précurseur universel de tous les stéroïdes. La prégnénolone quitte ensuite la mitochondrie et la nature des stéroïdes synthétisés dans le cytoplasme va dépendre du type d'enzymes de la neurostéroïdogénèse exprimés par la cellule. L'étifoxine ne possède pas de structure apparentée aux benzodiazépines mais présente des effets anxiolytiques. L'objectif de notre étude était par conséquent de comprendre le mécanisme d'action de cette molécule en étudiant ses effets sur les propriétés fonctionnelles des récepteurs GABA_A et sur la transmission synaptique GABAergique. Des tests de liaison sur membranes isolées ont révélé que l'étifoxine se lie directement sur le récepteur GABA_A ainsi que sur le récepteur périphérique des benzodiazépines (TSPO). Des expériences électrophysiologiques ont permis de montrer que l'étifoxine potentialise de manière dose-dépendante les courants membranaires induits par l'application de concentrations sous-maximales, mais pas de concentrations saturantes, de GABA. Dans des cultures de neurones d'hypothalamus, l'étifoxine facilite également la transmission GABAergique et augmente l'amplitude d'un courant GABAergique soutenu dû à l'activation tonique de récepteurs GABA_A par une faible concentration de GABA dans l'espace extracellulaire. L'effet de l'étifoxine sur ce courant est partiellement antagonisé par le PK11195 mais pas par le flumazénil, un antagoniste des sites de liaison des benzodiazépines sur le récepteur GABA_A.

* Auteur correspondant.

E-mail : schlichter@neurochem.u-strasbg.fr

L'auteur n'a pas déclaré de conflits d'intérêts.

L'ensemble de nos données indique que l'étofexine facilite l'inhibition GABAergique par deux types d'action : [1] en potentialisant directement l'activité des récepteurs GABA_A par un site modulateur allostérique différent de celui des benzodiazépines et [2] en stimulant la production de 3 α 5 α -NS qui potentialisent à leur tour l'activité des récepteurs GABA_A. Ces deux effets sont indépendants et additifs. Ils contribuent ainsi à rendre plus efficace la transmission GABAergique.

KEYWORDS

GABA_A receptor,
Inhibitory synaptic
transmission,
Allosteric modulation,
Neurosteroidogenesis,
Peripheral
benzodiazepine
receptor, Anxiolytic

Abstract Anxiety states are related to the hypofunctioning of GABAergic inhibitory synaptic transmission in certain regions of the encephalon. Benzodiazepines are currently used in the treatment of anxiety states, but they are associated with side effects (sedation, amnesia) and their use in long-term treatment poses problems of functional tolerance. Benzodiazepines bind to specific sites located on the GABA_A receptor channels that underlie rapid GABAergic transmission and potentiate their functioning. Neurosteroids such as allopregnanolone that are reduced in positions 3 α and 5 α (3 α 5 α -NS) also potentiate GABA_A receptor function and may be considered as endogenous anxiolytics. Neurosteroids are distinguished from other steroids by the fact that they are synthesised *de novo* in the nervous system by neurons and glial cells independently of circulating steroids. This synthesis occurs from cholesterol imported into the mitochondrion by a multiprotein complex of which the « peripheral benzodiazepine receptor », recently renamed TSPO (translocator protein of 18 kDa), forms a part. The majority of benzodiazepines bind to this protein and stimulate the transfer of cholesterol and consequently neurosteroidogenesis. These effects can be blocked pharmacologically by PK11195, which acts as an antagonist at the mitochondrial binding site for benzodiazepines. Cholesterol is transformed in the mitochondrion to pregnenolone, the universal precursor of all steroids. Pregnenolone then leaves the mitochondrion and the nature of the steroids synthesised in the cytoplasm will depend on the type of neurosteroidogenesis enzymes expressed by the cell.

Etifoxine does not possess a benzodiazepine-related structure but does exhibit anxiolytic effects. The objective of our study consequently was to understand the mechanism of action of this compound by studying its effects on the functional properties of GABA_A receptors and on GABAergic synaptic transmission. Binding tests on isolated membranes have revealed that etifoxine binds directly to the GABA_A receptor and the peripheral benzodiazepine receptor (TSPO). Electrophysiological experiments have shown that etifoxine dose-dependently potentiates membrane currents induced by the application of submaximal but not of saturating concentrations of GABA. Etifoxine also facilitates GABAergic transmission in hypothalamic neuronal cultures and increases the amplitude of a sustained GABAergic current due to the tonic activation of GABA_A receptors by a weak GABA concentration in the extracellular space. The effect of etifoxine on this current is partially antagonised by PK11195 but not by flumazenil, an antagonist of the benzodiazepine binding sites on the GABA_A receptor.

All of our data indicate that etifoxine facilitates GABAergic inhibition by two types of action : [1] by directly potentiating the activity of GABA_A receptors *via* an allosteric modulatory different site from that of the benzodiazepines, and [2] by stimulating the production of 3 α 5 α -NS, which in turn potentiate the activity of GABA_A receptors. These two effects are independent and additive. They therefore contribute to make GABAergic transmission more effective.

Introduction

L'anxiété peut être définie comme un état de peur qui persiste en absence de toute menace directe. Dans des situations physiologiques, elle améliore l'adaptation et la motivation des individus face à des situations adverses ou hostiles. En revanche, un excès d'anxiété ou sa persistance en absence de situation périlleuse ou dangereuse correspond à des états pathologiques regroupés sous le terme de troubles anxieux [16]. L'anxiété étant une composante psychologique fréquente de l'état de stress, les troubles anxieux sont accompagnés de réactions physiologiques caractéristiques des réponses autonomes liées au stress (accélération des rythmes cardiaque et respiratoire, nausées, augmentation de la concentration circulante de glucocorticoïdes etc.).

Les troubles anxieux sont relativement fréquents et leur cause est multifactorielle. Actuellement, il est admis que l'anxiété résulte d'un déficit de la transmission synaptique inhibitrice rapide dans le système nerveux central (SNC)

[16]. Cette transmission utilise comme neurotransmetteur l'acide γ -amino-butérique (GABA) qui active des récepteurs-canaux GABA_A perméables aux ions Cl⁻. Les récepteurs GABA_A sont constitués de l'agencement de cinq sous-unités protéiques et la plupart d'entre-eux comprennent deux sous-unités α , deux sous-unités β et une sous-unité γ [32]. Les sous-unités α et β permettent la fixation du GABA sur le récepteur, et la présence de la sous-unité γ confère au récepteur sa sensibilité aux benzodiazépines [32, 46]. Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques positifs qui facilitent l'activité des récepteurs GABA_A. Ce sont des molécules couramment utilisées dans le traitement des troubles anxieux. Leur efficacité clinique est basée sur la potentialisation de l'activité des récepteurs GABA_A, ce qui permet d'augmenter la transmission GABAergique rapide notamment dans des situations pathologiques où cette transmission est réduite fonctionnellement.

Les circuits neuronaux impliqués dans l'anxiété impliquent plusieurs structures corticales et sous-corticales du SNC. Les techniques modernes d'imagerie médicale ont

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4182959>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4182959>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)