

Comment Caspr2 régule l'adressage des canaux potassiques : mécanismes d'action

Delphine PINATEL
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée,
Marseille



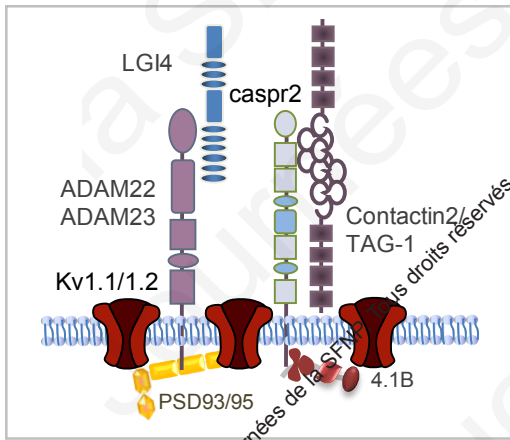
—
21 & 22
janvier
2022
—

—
26^e édition
—

JOURNÉES
DE LA SOCIÉTÉ
FRANCOPHONE
DU NERF
PÉRIPHÉRIQUE

Caspr2 appartient au complexe VGKC

Le complexe VGKC



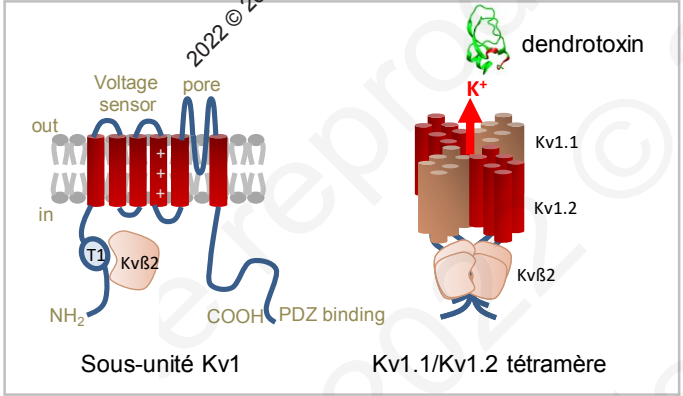
Mutations de *Cntnap2* :

- Troubles du spectre autistique
- Déficiences du langage
- Crises épileptiques

Autoanticorps anti-Caspr2 :

- Encéphalite limbique
- Syndrome de Morvan
- Neuromyotonie (syndrome d'Isaac)
- Douleur neuropathique

Voltage-gated potassium channels de type Shaker

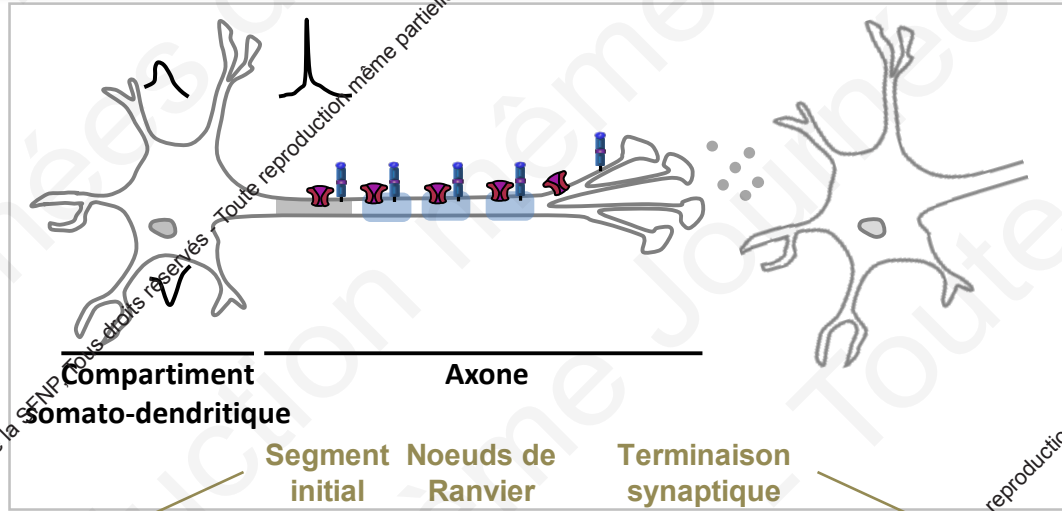


Kv1.1/1.2 : courant sortant de type D

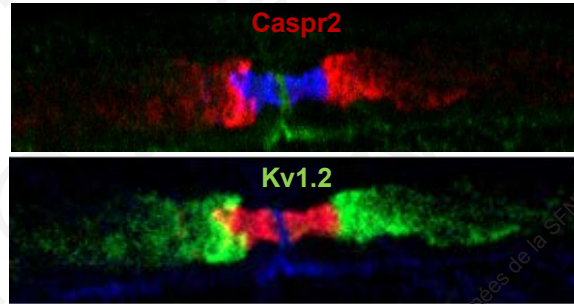
- Bas-seuil, activation rapide, inactivation lente.
- Bloqué par la dendrotoxine.

2022 © 26ème Journées de la SFNP. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Localisation des canaux potassiques dans les domaines axonaux



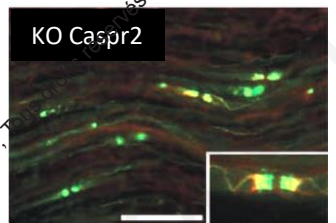
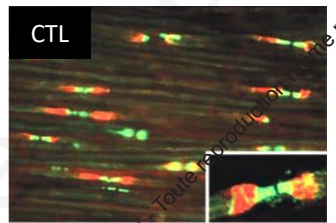
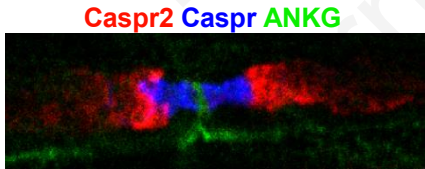
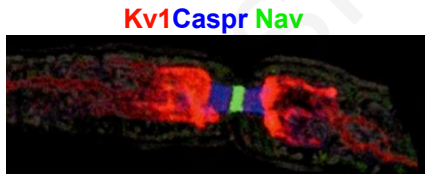
Modulation
de l'excitabilité neuronale :
forme et fréquence des potentiels d'action



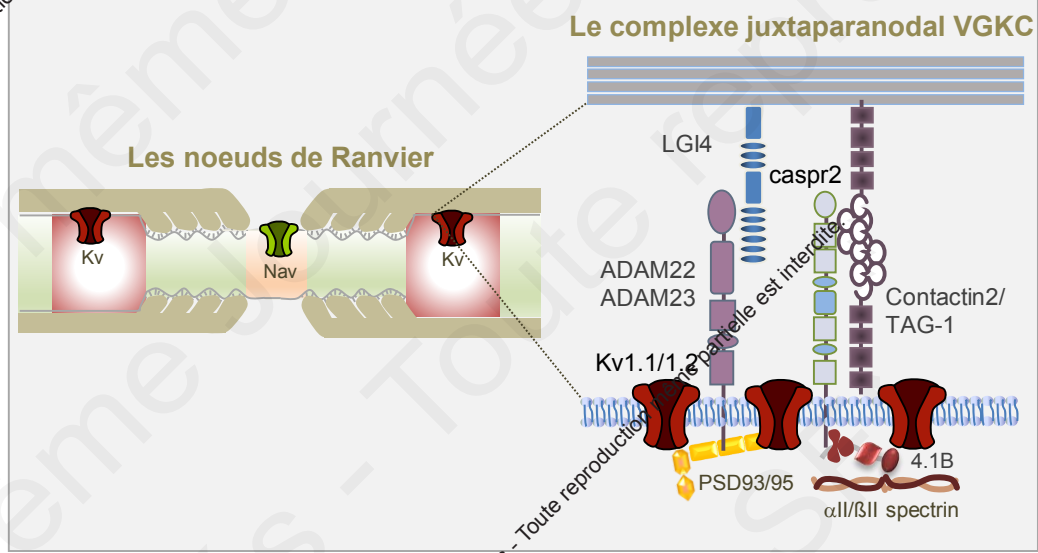
Stabilisation
de la conduction

Modulation
de la sécrétion vésiculaire

Caspr2 et le complexe VGKC aux juxtaparanoeuds



Poliak et al., J Cell Biol, 2003



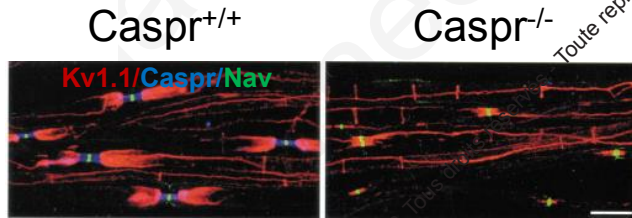
Pinatel and Faivre-Sarrailh., Life, 2021

➤ Caspr2 est requis pour la localisation des canaux potassiques aux juxtaparanoeuds des axones myélinisés.

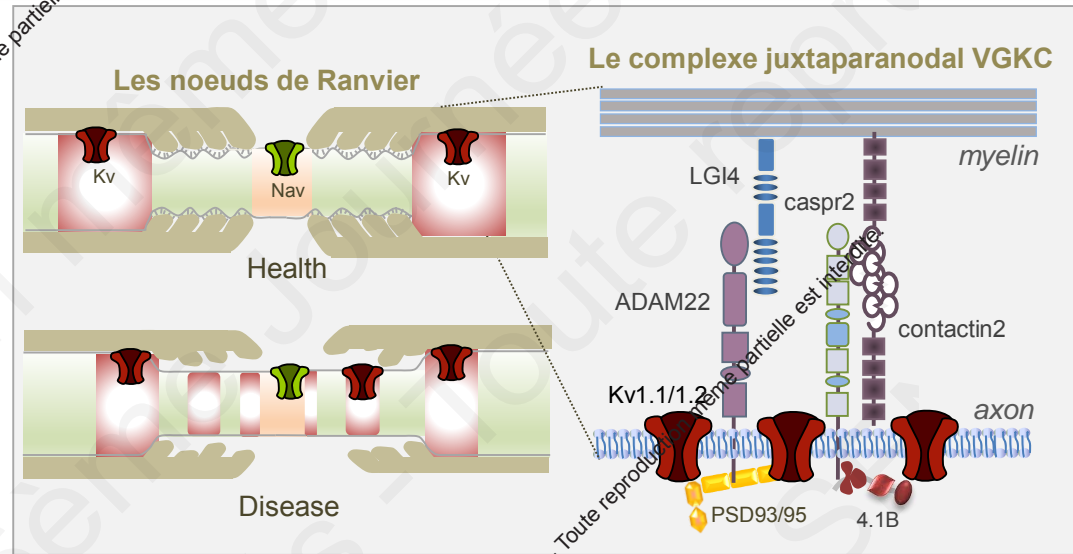
➤ Le domaine extracellulaire de Caspr2 se lie à TAG-1 et le domaine intracellulaire se lie à 4.1B. Ces interactions axo-gliales sont nécessaires pour la localisation correcte des canaux Kv1 aux juxtaparanoeuds.

	Kv1.1/1.2	Caspr2	TAG-1	4.1B	PSD-95	PSD-93	ADAM22/23	Référence
Sauvage	●	●	●	●	●	●	●	Rasband et al, 2010
KO Caspr2	○	○	○	●	○	○	○	Poliak et al, 2003
KO TAG-1	○	○	○	●	○	○	○	Traka et al, 2003
KO 4.1B	○	○	○	○	○	○	○	Horresh et al, 2010
KO PSD-95	●	●	●	○	○	○	●	Rasband et al, 2002
KO PSD-93	●	●	●	○	○	○	●	Ogawa et al, 2010
KO PSD-93/95	●	●	●	○	○	○	●	Ogawa et al, 2010
KO ADAM22/23	●	●	●	○	○	○	○	Ogawa et al, 2010

Caspr2 et le complexe VGKC redistribués avec atteinte paranodale



Bhat et al., neuron, 2001



Pinatel and Faivre-Sarrailh., Life, 2021

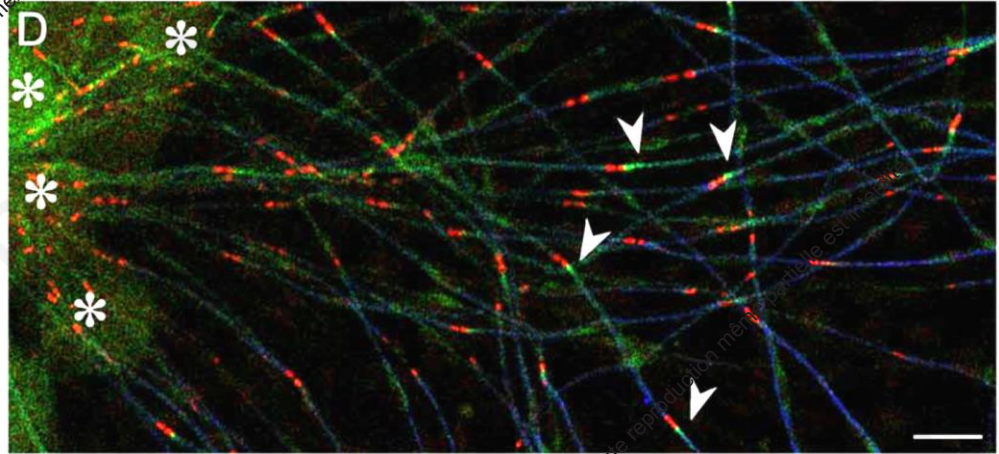
- Les canaux Kv1 sont concentrés aux juxtaparanoeuds sous la myéline compacte en condition normale : Kv1 peu accessibles
- Les Kv1 sont délocalisés dans les maladies dé- ou dys-myélinisantes (SEP), perturbant la conduction : Kv1 délocalisés
- Les Kv1 sont aussi exposés en cas d'altération des jonctions paranodales (paranodopathies PIDC) : Kv1 exposés et délocalisés ?

Caspr2 et l'adressage des canaux Kv1 au cours du développement (SNP)

Reproduction de la séquence des événements *in vitro*

Culture myélinisante :

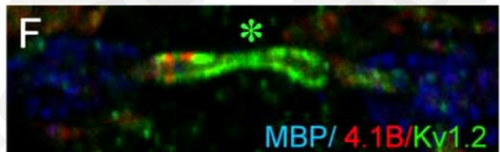
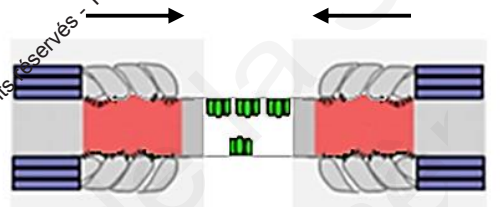
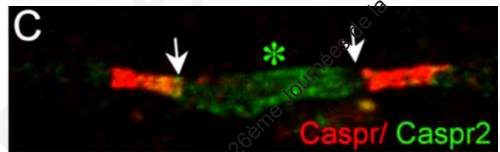
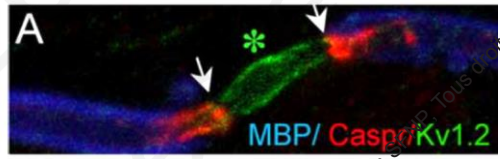
Ganglions dorso-rachidiens et cellules de Schwann



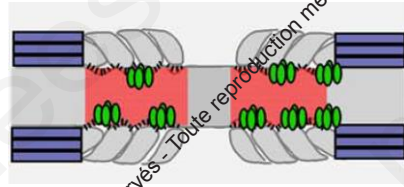
DIV 21

Après induction myéline

- Expression transitoire de Caspr2 et des Kv1.2 au niveau nodal entre deux héminoeuds.
- La protéine 4.1B est restreinte aux paranoeuds et internoeuds.



Distribution dynamique des Kv1.2 et de Caspr2 (SNP)

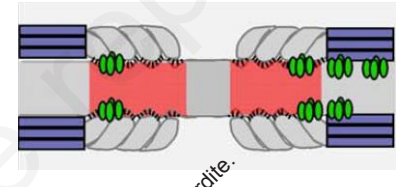
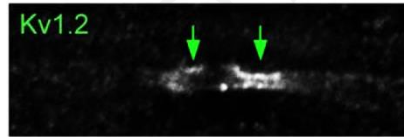
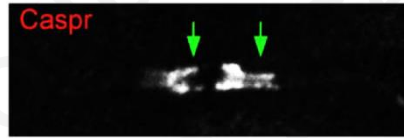
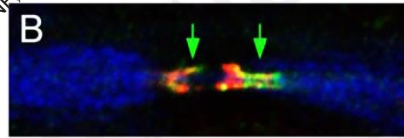


MBP/Caspr/Kv1.2

DIV 28

Après induction myéline

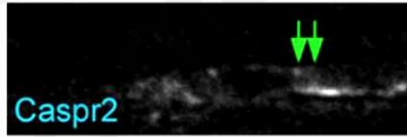
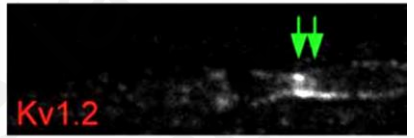
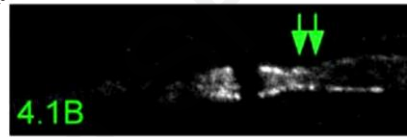
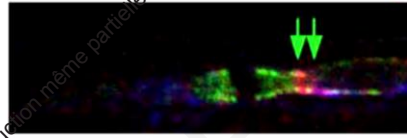
- Expression des Kv1.2 aux paranœuds.



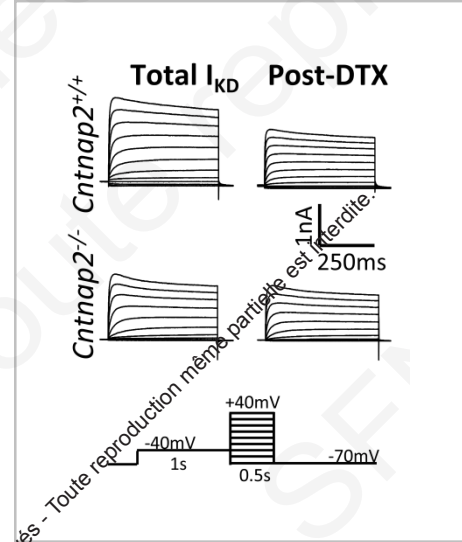
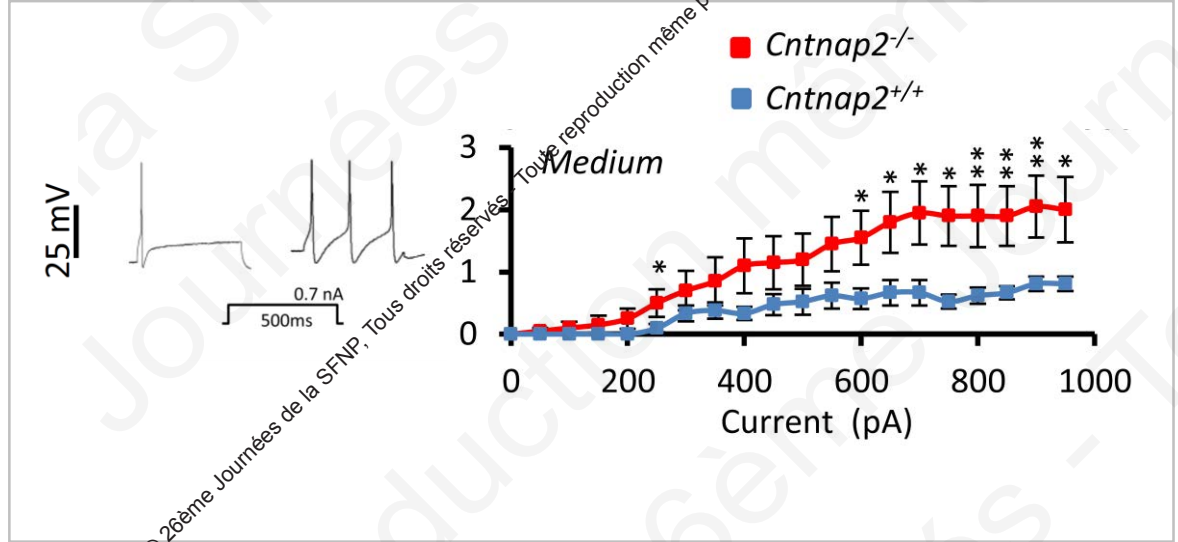
DIV 35

Après induction myéline

- La protéine 4.1B reste aux paranœuds et juxtaparanœuds.
- Expression de Caspr2 et des Kv1.2 aux juxtaparanœuds.



Caspr2 et les Kv1 régulent l'excitabilité des ganglions dorso-rachidiens

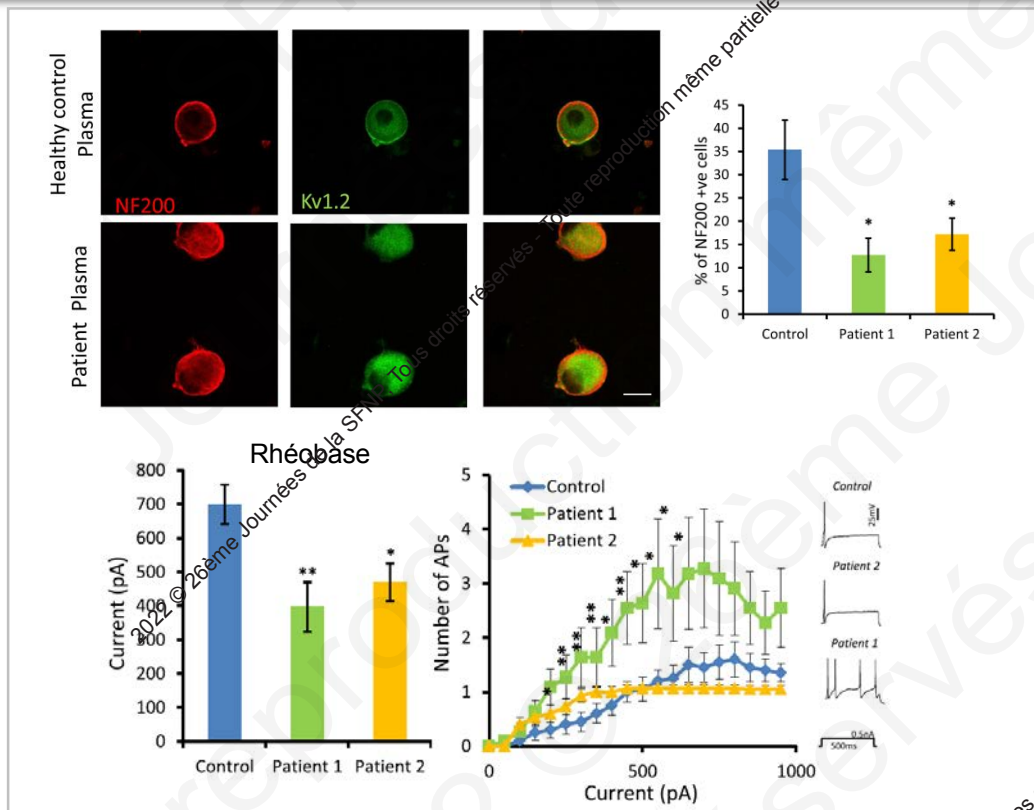


2022 © 26ème Journées de la SFNP. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite. Caspr2 régule l'excitabilité des ganglions dorso-rachidiens.

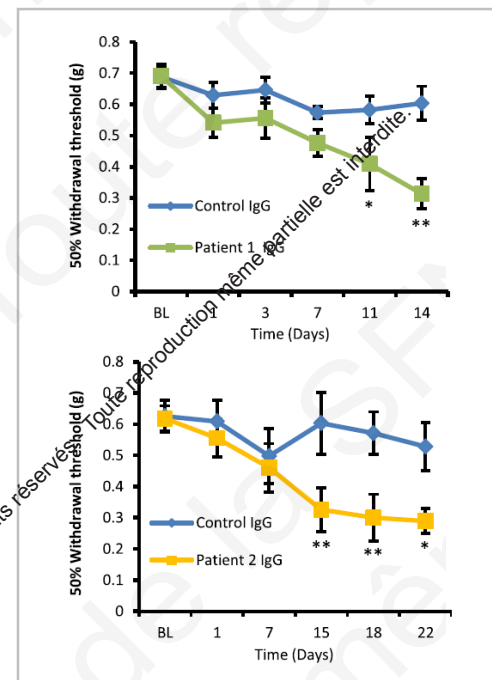
La composante des courants potassiques sensible à la dendrotoxine (Kv1.1/1.2) est également diminuée en l'absence de Caspr2.

Le phénotype d'hyperexcitabilité est dû à l'absence de Caspr2 et la diminution du courant I_{KD} généré par les Kv1.1/1.2.

Les Ab-Caspr2 internalisent les Kv1.2 au niveau du ganglion dorso-rachidien



Patient 1 = Syndrome de Morvan + Douleur neuropathique
 Patient 2 = Ataxie cérébelleuse + Douleur neuropathique

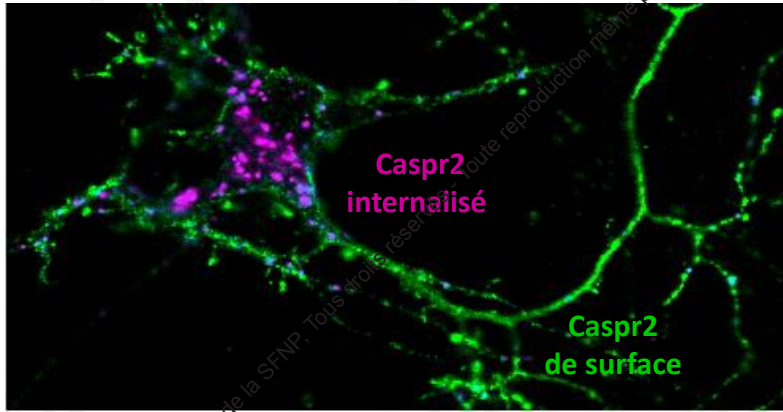


➤ Les autoanticorps dirigés contre Caspr2 réduisent l'expression de surface et la fonction des canaux Kv1.2 et augmentent l'excitabilité des ganglions dorso-rachidiens.

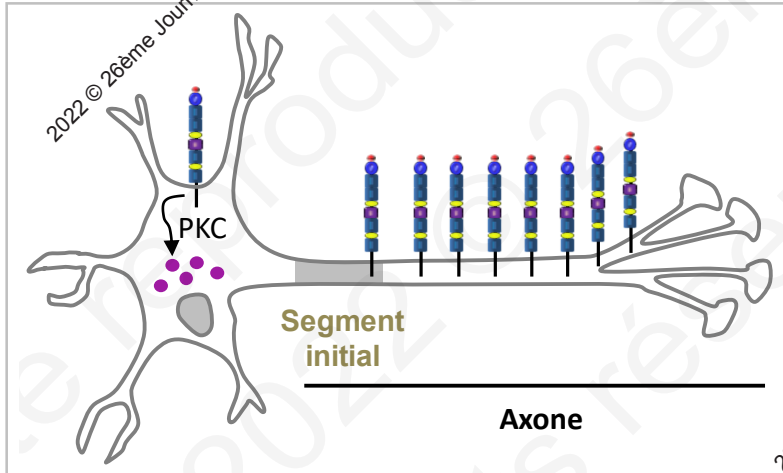
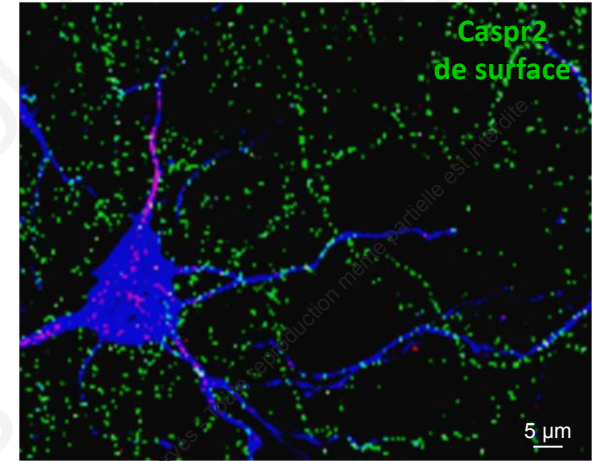
➤ Le transfert passif d'Ab-Caspr2 des patients induit une hypersensibilité mécanique chez la souris.

Caspr2 est sélectivement endocyté dans les neurones hippocampiques (SNC)

HA-Caspr2 transfecté



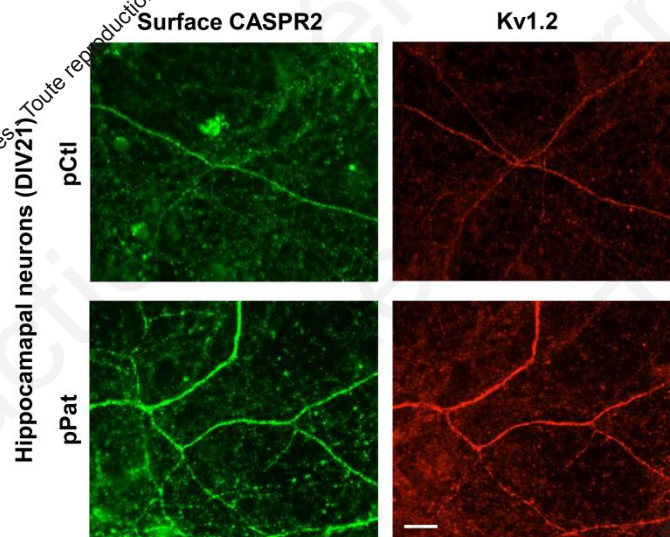
Bel et al., J Cell Sci, 2009



- Caspr2 est exprimé à la surface de l'axone via une endocytose sélective au niveau du compartiment somato-dendritique.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Les Ab-Caspr2 stabilisent Caspr2 à la membrane des neurones hippocampiques



- Les Ab favorisent le regroupement de Caspr2 membranaire et des Kv1.2.

- Caspr2 est important pour l'adressage des canaux potassiques et leur ancrage membranaire.
- Les mécanismes pathogéniques des auto-anticorps (IgG4) pourraient être multiples :
 - Internalisation (perte de fonction)
 - Stabilisation à la membrane (gain de fonction)
- Dans les neuropathies, Caspr2 flanqué par les paranoeuds sous la gaine de myéline est rendu accessible ?

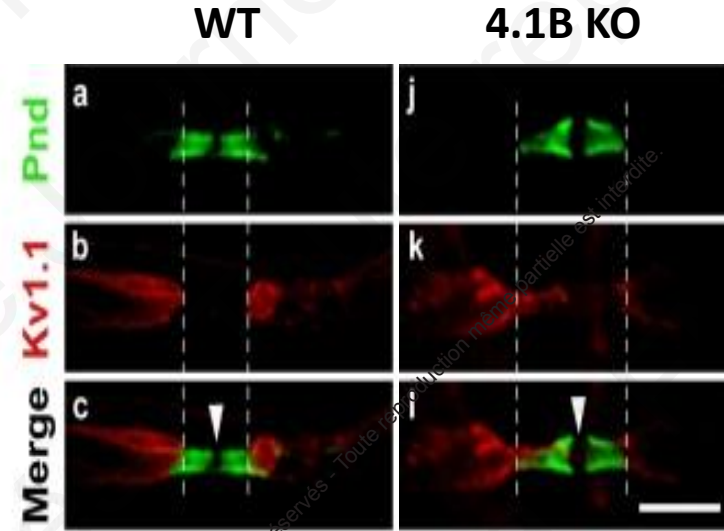
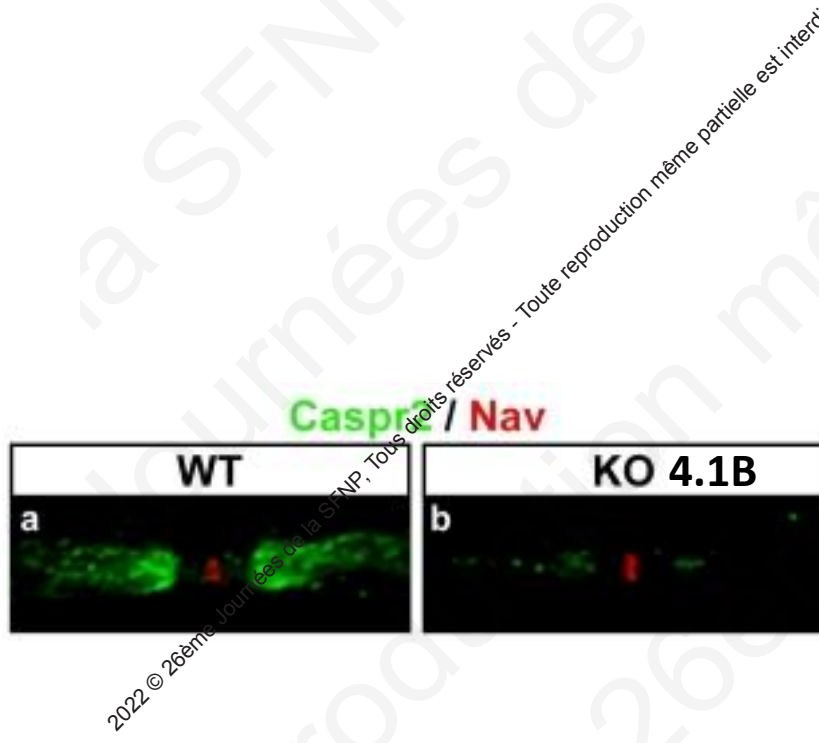
Remerciements



2022 © 26ème Journées de la SFNP. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

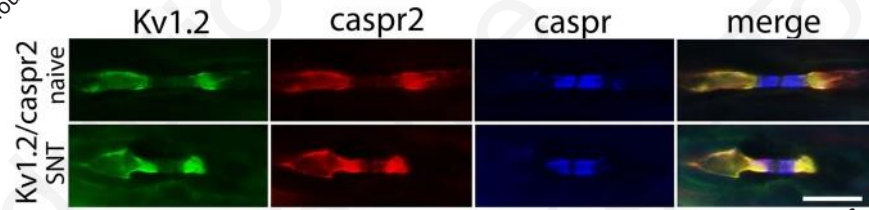
2022 © 26ème Journées de la SFNP. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.





- 4.1B inhibe la diffusion latérale et stabilise Caspr2 et les Kv1.1 à la membrane de nerfs sciatiques matures.

Spinal nerve transection (SNT)

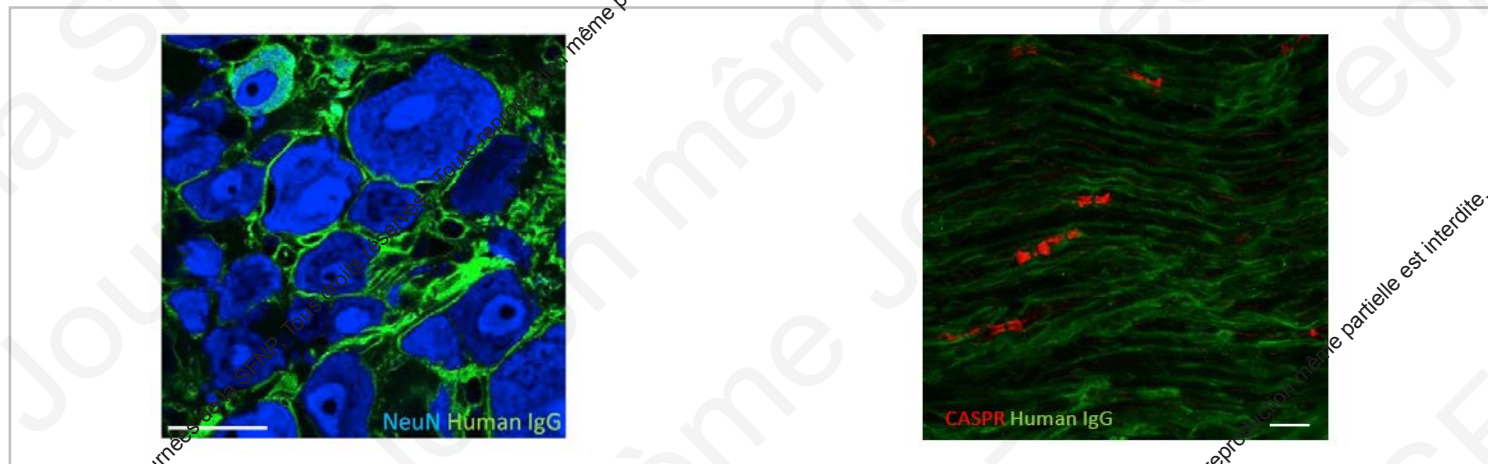


Calvo et al., Elife, 2016

Racine dorsale L5

Les Ab-Caspr2 affectent la structure des juxtaparaneuons du nerf sciatique

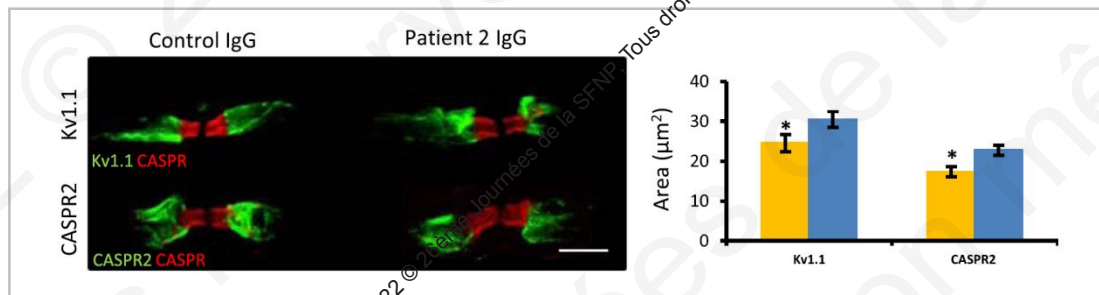
Transfert passif d'Ab-Caspr2 de patients chez la souris

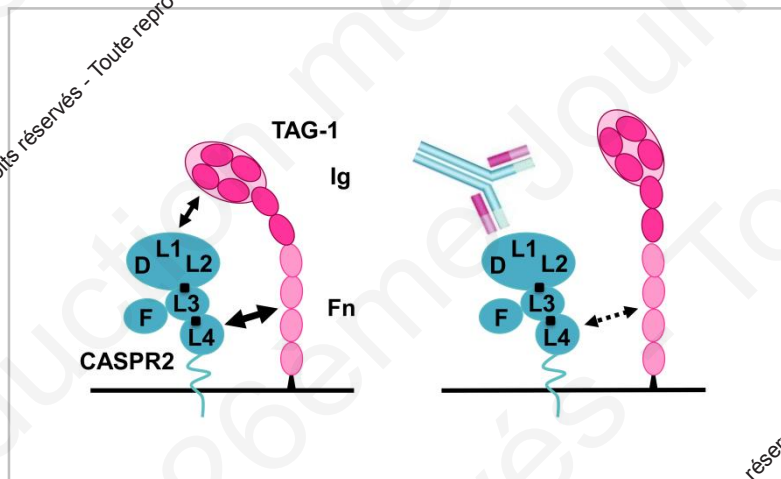


➤ Déposition d'IgG anti-Caspr2 au niveau des ganglions dorso-rachidiens.

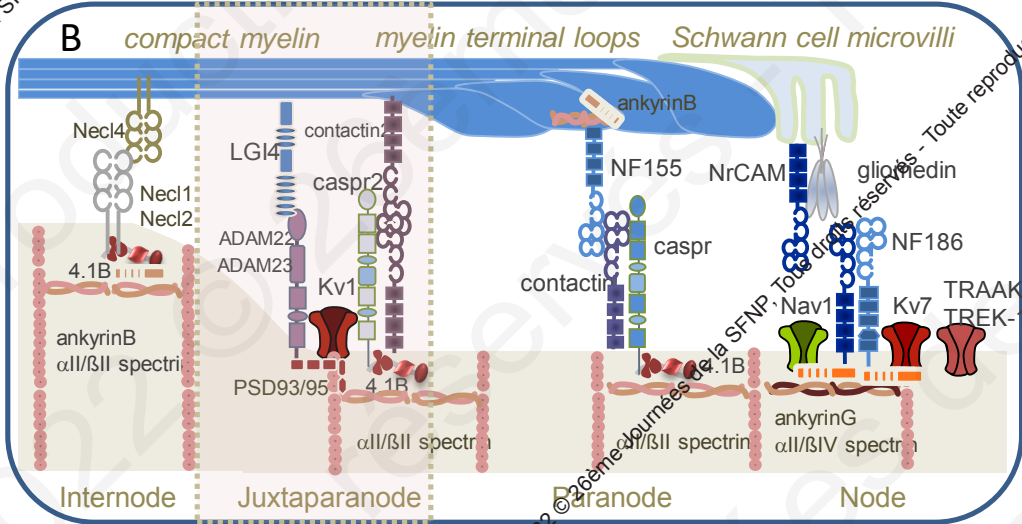
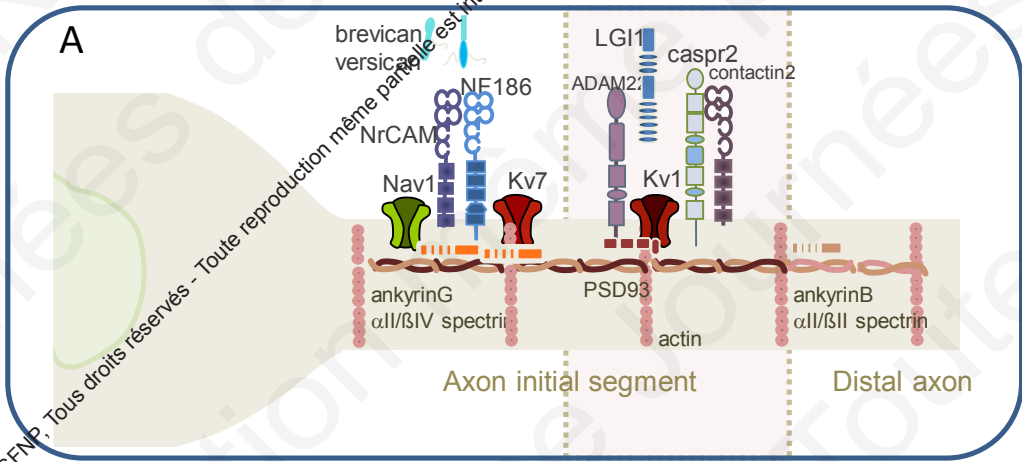
➤ Pas de déposition d'IgG anti-Caspr2 au niveau des juxtaparaneuons du nerf sciatique.

➤ Réduction de la quantité de Caspr2 et des Kv1.1 aux juxtaparaneuons du nerf sciatique.





➤ Les Ab déstabilisent la cis-interaction entre Caspr2 et TAG-1.



2022 © 26ème Journées de la SFNP - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.