

Endoscopie du tractus digestif : **peptides en feuille de trèfle et mucines dans le collimateur !**

Confrontée à des conditions agressives de nature chimique, mécanique, ou bactérienne, la muqueuse du tractus gastro-intestinal est dotée d'un système protecteur et réparateur efficace lui permettant d'assurer sa fonction essentielle de barrière. A côté des processus immunitaires et inflammatoires mis en jeu dans la protection des muqueuses lors de la rupture de la barrière intestinale, le mucus et les peptides en feuille de trèfle apparaissent tenir une place essentielle. Aujourd'hui, de nouvelles bases moléculaires permettant d'établir définitivement leur rôle dans la protection épithéliale viennent d'être apportées : pour la première fois, des facteurs physiologiques sont impliqués dans le contrôle de la synthèse et de la sécrétion des peptides en feuille de trèfle par les cellules épithéliales [1]. Par ailleurs, est rapportée une analyse moléculaire de la biosynthèse et de la répartition des différentes mucines du mucus exprimées le long du tractus digestif humain, illustrant ainsi leur probable spécificité d'action dans la protection épithéliale par le mucus [2].

Déjà évoqués précédemment dans nos colonnes (*m/s* n° 6-7, vol. 12, p. 846), les peptides en feuille de trèfle, synthétisés majoritairement au niveau des cellules à mucus du tractus digestif, constituent une famille structurale dont les trois membres identifiés à ce jour ont en commun dans leur structure un ou deux domaines P. Ce domaine P est composé de 6 résidus cystéine qui, par l'intermédiaire de ponts disulfures, forment trois boucles intrachânes reconstituées en feuille de trèfle. Testées dans la lignée cellulaire HT29 dérivée de cancer colique humain, la

synthèse et la sécrétion de l'un de ces peptides, l'ITF (*intestinal trefoil factor*), sont remarquablement sensibles au VIP (*vasoactive intestinal peptide*), à la somatostatine, et au carbachol, analogue de l'acétylcholine [1]. Tous trois activent la synthèse d'ARNm codant pour l'ITF humain, augmentant de 6 à 10 fois la quantité basale de transcrits en quelques minutes ; le contenu cellulaire d'hITF est alors augmenté de 4 à 5 fois, en 30 minutes avec le VIP et 1 heure avec le carbachol et la somatostatine. Le VIP (dès 5 minutes), le carbachol et la somatostatine (dès 30 minutes) activent la sécrétion de l'hITF dans le milieu extracellulaire. Aucun autre facteur testé ne semble actif sur ce système : la substance P, l'histamine, les prostaglandines E1 et E2, le leucotriène B4, les cytokines modulatrices de fonctions intestinales, des facteurs de croissance comme l'EGF (*epidermal growth factor*) et le TGF β 1 (*transforming growth factor β 1*), pour n'en citer que quelques-uns. Fait intéressant, le VIP et le carbachol sont aussi capables d'augmenter la synthèse d'une glycoprotéine du mucus exprimée par les cellules HT29, le MUC2, l'effet étant plus tardif (apparent à 60 minutes) et moins prononcé que sur l'hITF. La somatostatine, en revanche, reste inactive sur ce processus, déjà décrit pour sa sensibilité aux prostaglandines. La production luminale des peptides en feuille de trèfle comme des glycoprotéines du mucus est donc sous le contrôle de neuromédiateurs faisant partie intégrante du système nerveux entérique. Si une interaction biophysique et fonctionnellement coopérative sur la protection des muqueuses digestives a été mise en évidence

entre les peptides en feuille de trèfle et les mucines [3], les délais et la spécificité de réponse aux sécrétagogues semblent indiquer un contrôle de leur production tout à fait indépendant. Néanmoins, l'intégration de ces mécanismes à la réponse inflammatoire et immunitaire consécutive à une agression de l'épithélium digestif constitue un nouvel exemple de la coordination pouvant exister entre le système nerveux et le système immunitaire dans la réponse défensive de l'organisme.

A croire qu'elles sont chacune investies d'une mission propre, au moins 8 mucines codées par 8 gènes différents ont été identifiées dans l'épithélium digestif chez l'homme [4]. Un travail collaboratif hispano-néerlandais a consisté à étudier la biosynthèse des mucines le long de l'axe longitudinal du tractus gastro-intestinal humain, à l'aide du marquage métabolique de biopsies et d'anticorps spécifiques contre les différentes mucines [2]. Rappelons que les mucines sont constituées d'une partie centrale protéique spécifique composée de séquences d'acides aminés répétées en tandem (riches en sérine et thréonine) et fortement O-glycosylées. Évaluant la biosynthèse des précurseurs des différentes mucines, présents au niveau du réticulum endoplasmique et non encore O-glycosylés, les auteurs démontrent l'existence de précurseurs spécifiques pour chaque molécule de mucine étudiée (MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC et MUC6), précurseurs dont l'expression est elle-même spécifique d'une région du tractus digestif. Ainsi, MUC5AC (500 kDa) et MUC6 (600 kDa) sont présentes exclusivement dans l'estomac, totale-

ment absentes de l'intestin, alors que MUC3 (550 kDa) est détectée dans le duodénum et le jéjunum mais non dans le côlon, MUC2 (600 kDa) tout le long de l'intestin, et MUC4 (>900 kDa) principalement dans le côlon. Fait intéressant, certains individus présentent différents précurseurs pour une même mucine, MUC2 et MUC3 notamment, mettant en évidence une variation allélique d'un même gène. Enfin, comme dans le cas de la mucine MUC2 sécrétée, son degré de O-glycosylation peut être différent dans l'intestin grêle et le côlon, situation probablement liée à l'expression différentielle des glycosyltransférases dans les régions et cellules de l'épithélium

digestif. A ces différences structurales et géographiques des mucines, on est tenté d'associer une spécificité de fonction. Ainsi, MUC5AC et MUC6 gastriques pourraient jouer un rôle important sur la protection de la muqueuse gastrique contre une baisse de pH. En outre, MUC4 et MUC2, de haut poids moléculaire, spécifiquement dans le côlon, pourraient former de gros polymères hydratés jouant un rôle à la fois de lubrifiants et de protecteurs contre les organismes pathogènes. Enfin, la glycosylation variable des mucines, pourrait avoir son importance dans leur interaction avec les bactéries pour faciliter leur colonisation, ou bien empêcher l'entrée d'organisme

pathogène. Au vu de ces observations, le secret militaire de l'organisme est loin d'être dévoilé au grand jour!

B.A.

1. Ogata H, Podolsky DK. Trefoil peptide expression and secretion is regulated by neuropeptides and acetylcholine. *Am J Physiol* 1997; 273 : G348-G354.
2. Van Klinken BJW, Dekker J, Buller HA, De Bolos C, Einerhand AWC. Biosynthesis of mucins (MUC2-6) along the longitudinal axis of the human gastro-intestinal tract. *Am J Physiol* 1997; 273 : G296-G302.
3. Kindon H, Pothoulakis C, Thim L, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Trefoil peptide protection of intestinal epithelial barrier function: cooperative interaction with mucin glycoprotein. *Gastroenterology* 1995; 109 : 516-23.
4. Porchet N, Dufossé J, Degand P, Aubert JP. Les mucines humaines : pourquoi une telle hétérogénéité peptidique ? *Med Sci* 1991; 7 : 1024-30.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le galparan : une menace pour les sulfonylurées hypoglycémiantes?** C'est ce que laissent présager les travaux d'une équipe suédoise démontrant les vertus insulinothèques de ce peptide chimérique, né du mariage de l'extrémité N-terminale 1-13 de la galanine, un neuropeptide ubiquitaire de 30 acides aminés, avec le mastoparan, peptide de 14 acides aminés extrait du venin de guêpe, deux agents respectivement inhibiteur et activateur de la sécrétion d'insuline. Fort de sa capacité de se lier au récepteur de la galanine de la cellule β pancréatique, et d'activer une protéine G impliquée dans le processus d'exocytose (conférée par le

mastoparan), le galparan augmente fortement la sécrétion d'insuline d'îlots pancréatiques de rat, jusqu'à 30 fois en conditions de faible concentration de glucose et 6 fois si la concentration de glucose est élevée. A titre comparatif, le glibenclamide, sulfonylurée hypoglycémiant utilisée en clinique, dans les mêmes conditions, stimule la sécrétion insulinothèque, respectivement par un facteur 3 et 1,6. Le galparan a une action rapide et réversible, n'exerçant aucun effet perturbateur sur la membrane cellulaire. Caractéristique intéressante et non des moindres, le galparan est également fortement insulinothèque dans les îlots de rats GK diabétiques non

insulino-dépendants. Si le galparan, comme le mastoparan, semble agir directement sur le processus d'exocytose de l'insuline, aucune protéine G sensible à la toxine pertussique n'est impliquée à ce jour. Agissant ainsi à un site distal encore inconnu, le galparan a un avenir doublement prometteur s'il est exploité à la fois pour mieux comprendre les bases moléculaires de l'exocytose dans la cellule β pancréatique, et pour élaborer des substances thérapeutiques puissantes dans le traitement du diabète non insulino-dépendant.

[1. Östenson CG, *et al.* *Endocrinology* 1997; 138 : 3308-13.]