

## **pS2, le peptide « en feuille de trèfle » protecteur de l'intestin agressé**

Il y a quelques années, est née une famille de peptides, les peptides « en feuille de trèfle », remarquables par leur structure et leur rôle présumé dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse digestive. Aujourd'hui, une équipe londonienne apporte la démonstration *in vivo* que l'action du peptide « en feuille de trèfle », pS2, se traduit, au niveau d'un intestin lésé, par une activation du mécanisme de réparation de sa muqueuse [1]. Du fait de sa localisation entre le monde extérieur « agressif » et le monde intérieur, l'intestin subit inéluctablement des traumatismes liés aux aliments ingérés et aux agents nocifs tels que l'alcool ou l'aspirine. Pour assurer en permanence ses fonctions, l'intestin a recours à son propre système de réparation et de protection auquel participent les peptides « en feuille de trèfle » [2]. Les principaux membres de cette famille structurale (et fonctionnelle !) sont le pS2, l'ITF (*intestinal trefoil factor*) et le SP (*spasmolytic peptide*). La particularité structurale commune à ces peptides repose sur la présence de domaine(s) P, en forme de feuille de trèfle, comportant 6 résidus cystéine qui, par l'intermédiaire de ponts disulfures, forment 3 boucles intrachânes « reconstituées » en feuille de trèfle. L'existence d'un seul (pour pS2 et ITF) ou de deux (pour SP) domaines P dans la séquence de ces peptides leur confère une grande résistance à l'action protéolytique des enzymes toujours abondantes dans la région luminale du tractus gastro-intestinal. Cette propriété a toute son importance puisque les peptides en feuille de trèfle sont synthétisés et sécrétés exclusivement par le tractus digestif

(estomac, pancréas et intestin), notamment au niveau des épithéliums sécrétant le mucus protecteur des muqueuses. Ces peptides ont été très conservés au cours de l'évolution ; chez les amphibiens, les peptides identifiés comportent un plus grand nombre de domaines P (jusqu'à 5), témoignant ainsi de leur importance physiologique. Si, chez l'homme, pS2 et SP sont produits davantage par la muqueuse gastrique, l'ITF ayant plutôt une origine intestinale, la synthèse de ces peptides devient ectopique dans les tumeurs malignes du tractus biliaire, du pancréas ou de l'ovaire. C'est, d'ailleurs, dans une lignée humaine de cancer du sein, que pS2 fut découvert, comme le produit d'un gène sensible aux œstrogènes ; il est utilisé actuellement comme marqueur pronostique de ce type de cancer. Dans d'autres situations pathologiques humaines, comme l'ulcère digestif ou la maladie de Crohn, la synthèse de pS2 est augmentée, précisément dans les cellules sécrétrices d'EGF (*epidermal growth factor*) et de mucus, localisées dans la région proche de l'ulcère. Pour démontrer, *in vivo*, l'influence des peptides en feuille de trèfle sur la réparation tissulaire, les auteurs ont créé des souris transgéniques qui surexpriment *hpS2* (pS2 humain) sélectivement dans les entérocytes absorbants du jéjunum. Pour cela, a été réalisée une construction contenant l'ADNc codant pour *hpS2* placé sous le contrôle de la région promotrice du gène codant pour une protéine intestinale de rat, la I-FABP (*intestinal-fatty acid binding protein*), spécifiquement synthétisée, *in vivo*, dans les villosités jéjunales. L'estimation de l'index de prolifération cellulaire et

l'analyse morphométrique de l'épithélium intestinal (aspect des cellules cryptiques et villositaires intestinales) a permis d'évaluer, chez les souris transgéniques, les conséquences de la surproduction de *hpS2* sur ce tissu. Alors que, chez les souris témoins et transgéniques, la prolifération cellulaire et la morphologie intestinale (poids et longueur de l'intestin, hauteur des villosités) sont identiques, la situation est plus complexe lorsque les souris sont soumises à l'action de l'indométacine, facteur responsable de lésions importantes au niveau de la muqueuse digestive. Chez les souris témoins, alors que l'indométacine réduit progressivement (en 12 à 24 heures) la taille des villosités du jéjunum et de l'iléon, la longueur des cryptes, lieu de prolifération cellulaire intense, n'est pas altérée par ce composé. La réduction des villosités s'accompagne, en outre, de la formation « d'ampoules » à leur extrémité. Les souris transgéniques, quant à elles, subissent des dommages beaucoup moins sévères (deux à trois fois moindres) au niveau jéjunum, les différences les plus remarquables entre les deux groupes d'animaux (témoins et transgéniques) étant observées entre 6 heures et 24 heures après administration de l'indométacine. L'effet protecteur de la muqueuse, observé chez les souris transgéniques, est bien lié à la surproduction de *hpS2* puisque, seul, le jéjunum est capable de résister aux dommages provoqués par l'indométacine, l'iléon n'étant lui-même pas du tout protégé. Les mécanismes impliqués dans la réparation et la protection de la muqueuse digestive par *hpS2* sont encore loin d'être éluci-

dés. Comme cela a pu être suggéré pour le SP ou l'ITF [3], un processus de migration épithéliale vers la région intestinale lésée, en synergie avec les mucines, pourrait rendre compte de ce phénomène. En outre, une activation de la prolifération cellulaire, bien que non observée dans le modèle des souris *hps2*, en raison d'une expression du transgène dans des cellules déjà différenciées, est un mécanisme probable. Des dimères de peptides ITF-pS2 identifiés dans des biopsies humaines du tractus gastro-intestinal [4], des récepteurs spécifiques de l'ITF détectés dans les membranes entérocytaires [5], illus-

trant, entre autres exemples, l'intérêt grandissant porté à la famille des peptides « en feuille de trèfle ». Il est probable que le développement de médicaments puissants, superagonistes de ces peptides tout à fait originaux, sera l'application la plus prometteuse pour combattre la destruction des muqueuses digestives et améliorer les processus de leur réparation.

#### B.A.

---

1. Playford RJ, Marchbank T, Goodlad RA, Chinery RA, Poulson R, Hanby AM, Wright NA.

Transgenic mice that overexpress the human trefoil peptide pS2 have an increased resistance to intestinal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2137-42.

2. Hoffman W, Hauser F. The P-domain or trefoil motif: a role in renewal and pathology of mucous epithelia. *Trends Biochem Sci* 1993; 18: 239-43.

3. Dignass A, Lynch-Devaney K, Kindon H, Thim L, Podolsky D. Trefoil peptides promote epithelial migration through a transforming growth factor  $\beta$ -independent pathway. *J Clin Invest* 1994; 94: 376-83.

4. Chinery R, Bates PA, De A, Freemont PS. Characterization of the single copy trefoil peptides intestinal trefoil factor and pS2 and their ability to form covalent dimers. *FEBS Lett* 1995; 357: 50-4.

5. Chinery P, Cox HM. Immunoprecipitation and characterization of a binding protein specific for the peptide, intestinal trefoil factor. *Peptides* 1995; 16: 749-55.