



HAL
open science

L'activité de l'AMPK garante de la barrière épithéliale de l'intestin

Séverine Olivier, Hanna Diounou, Marc Foretz, Sandra Guilmeau, Noémie Daniel, André Marette, Malvyne Rolli-Derkinderen, Benoit Viollet

► **To cite this version:**

Séverine Olivier, Hanna Diounou, Marc Foretz, Sandra Guilmeau, Noémie Daniel, et al.. L'activité de l'AMPK garante de la barrière épithéliale de l'intestin. *Médecine/Sciences*, 2022, 38 (2), pp.136-138. 10.1051/medsci/2021251 . hal-03581010v2

HAL Id: hal-03581010

<https://hal.science/hal-03581010v2>

Submitted on 4 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'activité AMPK garante de la barrière épithéliale de l'intestin

Séverine Olivier¹, Hanna Diounou¹, Marc Foretz¹, Sandra Guilmeau¹, Noémie Daniel¹, André Marette², Malvyne Rolli-Derkinderen³, Benoit Viollet¹

¹Université de Paris, Institut Cochin, Inserm, CNRS, 24 rue du faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

²*Québec heart and lung research institute (IUCPQ) & Institute for nutrition and functional foods (INAF)*, Université Laval, Québec, Canada.

³Université de Nantes, Unité de recherche TENS (Le système nerveux entérique dans les maladies de l'intestin et du cerveau), Inserm, Nantes, 44093, France.

sev-olivier@orange.fr

hanna.diounou@inserm.fr

marc.foretz@inserm.fr

sandra.guilmeau@inserm.fr

noemie.daniel@inserm.fr

Andre.Marette@criucpq.ulaval.ca

malvyne.derkinderen@univ-nantes.fr

benoit.viollet@inserm.fr

La barrière épithéliale de l'intestin, qui dépend de l'intégrité de la muqueuse intestinale, présente une double fonction : elle permet l'absorption des nutriments tout en protégeant l'organisme contre les agressions provenant de l'environnement extérieur, telles que celles des microorganismes pathogènes et toxines bactériennes présents dans la lumière intestinale. Les cellules de l'épithélium intestinal, organisées en monocouche, sont étroitement liées entre elles par différents complexes jonctionnels, dont celui des jonctions serrées (*tight junctions*) qui exercent un rôle majeur dans le contrôle de la perméabilité paracellulaire¹. Des

¹ Passage entre les cellules à travers les jonctions serrées.

dysfonctionnements de la fonction barrière de l'intestin, et notamment l'altération des jonctions serrées, sont caractérisés par une augmentation de la perméabilité intestinale, et ont été associés à la sévérité de nombreuses maladies intestinales, notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) [1]. Une augmentation de la perméabilité intestinale a également été associée aux maladies neurodégénératives, ou à certaines maladies métaboliques. Ainsi, les altérations de la barrière épithéliale intestinale contribuent par exemple au développement de l'obésité et de l'inflammation systémique de bas grade qui l'accompagne [2]. Tandis que le renforcement de la barrière épithéliale intestinale constitue donc une approche thérapeutique intéressante pour limiter les conséquences pathologiques d'une hyper-perméabilité intestinale, cette stratégie nécessite cependant une meilleure compréhension des mécanismes la contrôlant afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Dans ce contexte, l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*), principalement décrite pour son rôle de senseur cellulaire dans l'homéostasie énergétique, est une protéine kinase activée en réponse à un déficit énergétique. Elle déclenche alors une reprogrammation métabolique qui se caractérise par l'inhibition des processus anaboliques non essentiels consommateurs d'ATP et l'induction des voies cataboliques produisant de l'ATP, permettant ainsi le rétablissement de l'équilibre énergétique dans la cellule [3; 4]. Son action ne se limite cependant pas au contrôle du métabolisme énergétique cellulaire. Elle est également impliquée dans l'assemblage des jonctions serrées et le contrôle de la perméabilité de l'épithélium rénal [5; 6]. Plus récemment, des résultats similaires, obtenus dans la lignée de cellules épithéliales intestinales Caco-2, issue d'un adénocarcinome colique humain, ont montré que l'activation pharmacologique de l'AMPK améliore l'assemblage des jonctions serrées à la suite d'une lésion, tandis que son inhibition provoque une altération de la localisation de la protéine ZO-1 (*zonula occludens 1*) aux jonctions serrées, un défaut de résistance électrique trans-épithéliale

et de la fonction barrière de l'épithélium [7-9]. Dans une nouvelle étude, nous avons cherché à approfondir *in vivo*, la compréhension du rôle de l'activité AMPK dans l'homéostasie de l'épithélium épithéliale intestinal [10]. Pour cela, nous avons généré un modèle murin génétiquement déficient pour les deux sous-unités catalytiques de l'AMPK (AMPK α 1 et AMPK α 2) et ceci spécifiquement dans les cellules épithéliales intestinales. Nous avons ainsi évalué grâce à ces souris les conséquences de l'absence locale d'activité AMPK sur la perméabilité, la susceptibilité à l'inflammation, et la composition du microbiote intestinal (**Figure 1**).

L'intégrité de la barrière intestinale chez les souris dépourvues d'activité AMPK dans l'intestin a été étudiée en mesurant *ex vivo* la perméabilité transcellulaire et paracellulaire des différents segments intestinaux et coliques placés dans une chambre de Ussing². Nous avons ainsi constaté une augmentation de la perméabilité exclusivement dans le côlon distal, suggérant une anomalie de la barrière épithéliale dans ce segment intestinal. Ce phénotype n'était cependant pas associé à une différence dans la réponse immunitaire, comme le montraient chez ces souris, les taux inchangés de cytokines pro-inflammatoires dans le côlon ou de lipocaline-2³ dans les fèces. De plus, bien que l'activation de l'AMPK ait été associée à une diminution de la perméabilité paracellulaire *in vitro* conjointement à l'augmentation des quantités des protéines de jonctions serrées ZO-1, claudine et occludine [7; 8; 11-13], nous n'avons observé aucune modification de l'expression ou de la distribution de ces protéines chez les souris mutantes. En revanche, nous avons constaté une réduction de la phosphorylation de la protéine d'échafaudage girdine, un substrat de la kinase AMPK qui

² La chambre de Ussing désigne un dispositif expérimental permettant la perméabilité et/ou la résistance électrique d'un fragment d'épithélium placé entre deux demi-chambres (pour isoler ses faces muqueuse et séreuse) par mesure de flux de molécules marquées et/ou différence de potentiel entre deux électrodes.

³ La lipocaline-2 (Lcn2), aussi appelée *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), est une protéine produite par les granulocytes neutrophiles qui est circulante et présente dans les fèces, et qui participe à l'inflammation.

participe à l'intégrité de l'épithélium intestinal en stabilisant les jonctions serrées [9; 10] (**Figure 1**).

Par ailleurs, l'analyse du microbiote fécal chez les animaux dépourvus d'activité AMPK dans l'intestin a révélé un changement significatif dans la composition de la communauté bactérienne intestinale, caractérisé notamment par un enrichissement en bactéries de l'ordre des *Clostridiales* et de la famille des *Desulfovibrionaceae* (**Figure 1**). De façon intéressante, ces dernières sont également plus abondantes chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, et ont été associées à une réduction de l'épaisseur des muqueuses avec altération de la barrière intestinale, facilitant ainsi le contact entre les antigènes bactériens et le système immunitaire local [14]. D'autres genres bactériens intestinaux comme *Dubosiella*, *Roseburia*, *Alloprevotella*, *Enterorhabdus* et *Anaerovorax* sont, eux aussi, plus abondants chez les souris dépourvues d'activité AMPK intestinale. Cependant, nous n'avons pas observé de changement majeur dans la composition des populations bactériennes intestinales chez ces souris nourries avec un régime enrichi en graisses par rapport à des souris témoins. Le rôle de l'activité AMPK sur la composition mais aussi la fonction du microbiote intestinal reste donc à préciser, par exemple par des expériences de transfert de microbiote.

Bien qu'il existe un lien entre l'augmentation de la perméabilité intestinale et le développement de l'obésité et du diabète de type 2 [2], nous n'avons pas observé de modification de l'adiposité, de la tolérance au glucose, de la sécrétion de GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) ou de la sensibilité tissulaire à l'insuline chez les souris dépourvues d'activité AMPK intestinale par rapport à des souris témoins, même après un régime riche en graisse. Par ailleurs, nous avons montré que l'activité AMPK intestinale n'est pas nécessaire pour améliorer la tolérance au glucose des souris après administration de metformine (un médicament anti-diabétique) par voie orale [15; 16].

Nous avons donc montré que l'activité AMPK joue un rôle important dans la fonction barrière de l'épithélium intestinal, en particulier dans le segment distal du côlon. Elle participe au contrôle de la perméabilité de cet épithélium en modulant la phosphorylation de la girdine, garante de l'intégrité des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Il existe par ailleurs une interaction complexe entre la composition du microbiote intestinal et l'activité AMPK des cellules intestinales. En effet, l'absence de cette activité est associée à une dysbiose⁴, qui pourrait, à long terme ou en cas d'inflammation locale, mener à des perturbations métaboliques. Il a en effet été suggéré que l'inhibition de l'activité AMPK des cellules intestinales pourrait empêcher les modifications bénéfiques de la diversité et de la composition microbienne induites par un régime riche en fibres [17]. Il reste donc à examiner si l'activation de la voie de signalisation AMPK par des approches pharmacologiques ou nutritionnelles (régime riche en fibres) pourrait permettre de renforcer la barrière épithéliale de l'intestin, en particulier dans le contexte de maladies associées à une augmentation de la perméabilité intestinale.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Légende de la figure

Figure 1. Conséquences fonctionnelles sur la perméabilité intestinale, la phosphorylation de la girdine et la composition du microbiote du côlon, de la suppression de l'activité AMPK dans l'intestin chez la souris. pSer245 désigne le résidu sérine de la girdine (en position 245) phosphorylé par AMPK.

⁴ La dysbiose se définit par une altération qualitative et/ou fonctionnelle du microbiote intestinal.

Références

- [1] Mankertz, J., Schulzke, J.D., 2007. Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol* 23(4):379-383.
- [2] Genser, L., Aguanno, D., Soula, H.A., Dong, L., Trystram, L., Assmann, K., et al., 2018. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J Pathol* 246(2):217-230.
- [3] Foretz, M., Taleux, N., Guigas, B., Horman, S., Beauloye, C., Andreelli, F., et al., 2006. [Regulation of energy metabolism by AMPK: a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic and cardiovascular diseases]. *Med Sci (Paris)* 22(4):381-388.
- [4] Hardie, D.G., 2018. Keeping the home fires burning: AMP-activated protein kinase. *J R Soc Interface* 15(138).
- [5] Zhang, L., Li, J., Young, L.H., Caplan, M.J., 2006. AMP-activated protein kinase regulates the assembly of epithelial tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(46):17272-17277.
- [6] Zheng, B., Cantley, L.C., 2007. Regulation of epithelial tight junction assembly and disassembly by AMP-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(3):819-822.
- [7] Olivier, S., Leclerc, J., Grenier, A., Foretz, M., Tamburini, J., Viollet, B., 2019. AMPK Activation Promotes Tight Junction Assembly in Intestinal Epithelial Caco-2 Cells. *Int J Mol Sci* 20(20).
- [8] Sun, X., Yang, Q., Rogers, C.J., Du, M., Zhu, M.J., 2017. AMPK improves gut epithelial differentiation and barrier function via regulating Cdx2 expression. *Cell Death Differ* 24(5):819-831.
- [9] Ghosh, P., Swanson, L., Sayed, I.M., Mittal, Y., Lim, B.B., Ibeawuchi, S.R., et al., 2020. The stress polarity signaling (SPS) pathway serves as a marker and a target in the leaky gut barrier: implications in aging and cancer. *Life Sci Alliance* 3(3).
- [10] Olivier, S., Pochard, C., Diounou, H., Castillo, V., Divoux, J., Alcantara, J., et al., 2021. Deletion of intestinal epithelial AMP-activated protein kinase alters distal colon permeability but not glucose homeostasis. *Mol Metab* 47:101183.
- [11] Scharl, M., Paul, G., Barrett, K.E., McCole, D.F., 2009. AMP-activated protein kinase mediates the interferon-gamma-induced decrease in intestinal epithelial barrier function. *J Biol Chem* 284(41):27952-27963.
- [12] Zhao, Z., Hu, J., Gao, X., Liang, H., Liu, Z., 2014. Activation of AMPK attenuates lipopolysaccharide-impaired integrity and function of blood-brain barrier in human brain microvascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 97(3):386-392.
- [13] Park, H.Y., Kunitake, Y., Hirasaki, N., Tanaka, M., Matsui, T., 2015. Theaflavins enhance intestinal barrier of Caco-2 Cell monolayers through the expression of AMP-activated protein kinase-mediated Occludin, Claudin-1, and ZO-1. *Biosci Biotechnol Biochem* 79(1):130-137.
- [14] Rowan, F., Docherty, N.G., Murphy, M., Murphy, B., Calvin Coffey, J., O'Connell, P.R., 2010. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 53(11):1530-1536.
- [15] Foretz, M., Viollet, B., 2014. [New promises for metformin: advances in the understanding of its mechanisms of action]. *Med Sci (Paris)* 30(1):82-92.
- [16] Foretz, M., Guigas, B., Viollet, B., 2019. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15(10):569-589.
- [17] Li, Q., Zhang, M., Wu, T., Liu, R., 2020. Potential correlation between carbohydrate-active enzyme family 48 expressed by gut microbiota and the expression of intestinal epithelial AMP-activated protein kinase β . *J Food Biochem* 44(2):e13123.

