

famille T2R. Il existe plusieurs variants de la protéine humaine T2R38, dus à de légères différences (des polymorphismes) dans la séquence du gène qui code la protéine. Nous avons découvert que les variants les plus communs de ce récepteur sont présents dans les cils tapissant le nez et les sinus.

La découverte de cette variabilité inter-individuelle nous a conduits à explorer comment les différentes formes du récepteur T2R38 influent sur le comportement

des cellules du sinus et du nez. En particulier, deux formes ont un effet très différent sur le goût lorsqu'elles sont présentes sur la langue : l'une est un détecteur de goût très sensible, l'autre pas du tout. Environ 30 % des personnes de type caucasien héritent de deux copies du gène codant le variant insensible (une de chaque parent) ; elles se révèlent être des « non-goûteurs », c'est-à-dire ne réagissant pas à certains composés amers. Environ 20 % des personnes

de type caucasien sont dotées de deux copies du gène codant le variant très sensible de T2R38, et perçoivent ces mêmes composés comme extrêmement amers ; on les nomme des « super-goûteurs ». Les individus portant un exemplaire de chaque gène se situent entre ces deux extrêmes.

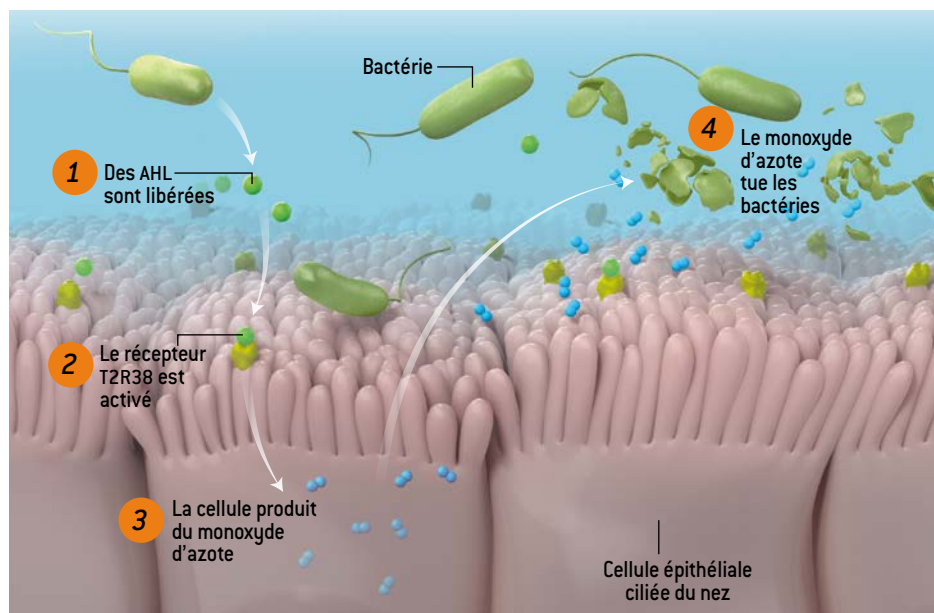
En examinant des tissus prélevés lors d'interventions chirurgicales dans les sinus et le nez, nous avons comparé le comportement de cellules nasales présentant

L'AMERTUME AU SECOURS DES VOIES RESPIRATOIRES

Les cellules qui tapissent les voies respiratoires humaines interviennent dans la défense de l'organisme contre les invasions bactériennes. Deux types cellulaires en particulier utilisent les récepteurs de l'amertume de différentes façons pour détecter et repousser les intrus.

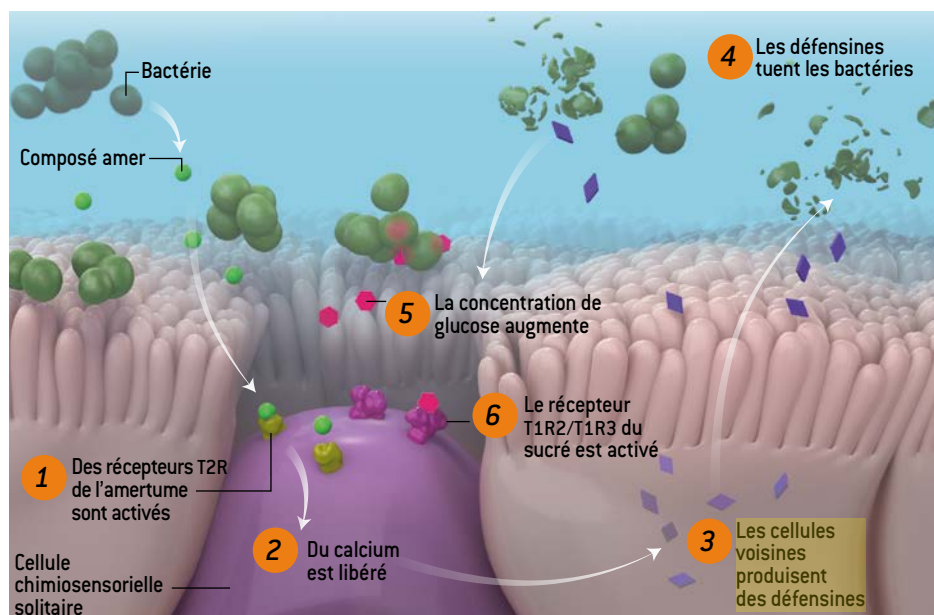
UNE RÉACTION À FLEUR DE PEAU

Lorsque les bactéries à Gram négatif infectent le nez, elles libèrent des composés nommés acyl-homosérine lactones ou AHL (1). Ces molécules sont détectées par une classe de récepteurs de l'amertume, les T2R38, à la surface des cils vibratiles qui coiffent les cellules des parois internes du nez (2). Ces cellules – les cellules épithéliales du nez – répondent à la détection des AHL en libérant du monoxyde d'azote (3). Ce gaz diffuse jusqu'aux bactéries et les tue (4). Les cils se mettent aussi à vibrer, chassant les bactéries.



DÉFENSINES À LA RESCousse

D'autres cellules, dites chimiosensorielles solitaires, portent à la fois des récepteurs de l'amertume (T2R) et du sucré (T1R2/T1R3). Les bactéries infectieuses libèrent un composé que des récepteurs de l'amertume détectent à la surface d'une de ces cellules (1). En réaction, la cellule libère du calcium (2) qui signale aux cellules voisines de produire des protéines, les défensines (3). Celles-ci endommagent et tuent les bactéries (4). La concentration en substances sucrées, tel le glucose, augmente alors (5), car les bactéries ne s'en nourrissent plus. Des récepteurs du sucré détectent le glucose (6) et réduisent l'activité des récepteurs de l'amertume.



l'une ou l'autre de ces deux formes de la protéine (nous avons déterminé quel type les cellules exprimaient en séquencant leurs gènes). Afin d'activer les récepteurs, nous avons exposé les cellules à un composé, le phénylthiocarbamide, souvent utilisé pour les tests gustatifs du récepteur T2R38. Et nous avons constaté que contrairement aux cellules des patients non goûteurs, celles des super-goûteurs produisaient du monoxyde d'azote en quantité.

Cette découverte allait elle aussi dans le sens d'un lien entre goût et immunité. Le monoxyde d'azote combat les bactéries de deux façons lorsque celles-ci atteignent les voies respiratoires. Il stimule les cellules de ces voies pour accroître la fréquence de battement des cils ou il tue directement les bactéries. Les molécules de monoxyde d'azote formant un gaz, elles ont la capacité de se répandre rapidement en dehors des cellules qui tapissent les voies respiratoires et d'atteindre le mucus, puis les bactéries. Une fois à l'intérieur, elles endommagent membranes, enzymes et ADN. En général, nos sinus produisent de grandes quantités de monoxyde d'azote qui se propagent *via* les voies respiratoires, ce qui contribue à éviter les infections.

Ces deux modes d'activité antibactérienne nous ont amenés à penser que certaines versions du récepteur T2R38 altéreraient peut-être la sensibilité des personnes aux infections respiratoires aiguës. Et en effet, au laboratoire, nous avons découvert que le monoxyde d'azote produit par les cellules nasales de super-goûteurs au cours de l'activation du récepteur T2R38 accélérerait les battements ciliaires et tuait davantage de bactéries que les cellules nasales issues d'individus non goûteurs.

Nous avons aussi constaté que les molécules bactériennes AHL (ces molécules qui activent les cellules chimiosensorielles nasales chez la souris) activent directement les récepteurs humains T2R38. Les cellules nasales de super-goûteurs détectent l'AHL par l'intermédiaire des récepteurs T2R38 et produisent du monoxyde d'azote, contrairement aux cellules des non-goûteurs. Ces propriétés font des cellules des super-goûteurs de meilleures tueuses de bactéries productrices d'AHL que ne le sont celles des non-goûteurs. À partir de ces

Les cellules nasales des super-goûteurs éliminent mieux certaines bactéries que celles des non-goûteurs

Sinusite chronique : plusieurs facteurs ?

La piste des récepteurs de l'amertume n'est pas la seule envisagée pour expliquer cette pathologie. Certaines hypothèses favorisent un facteur environnemental – la colonisation du nez par un champignon ou une bactérie, une inflammation chronique due à une modification des microbes qui peuplent la cavité nasale. D'autres (dont celle des récepteurs gustatifs) penchent pour un défaut de la première ligne de défense du système immunitaire, la barrière immunitaire innée. Il est probable que les deux facteurs contribuent. *

observations, nous avons conclu que les cellules épithéliales des voies respiratoires utilisent le récepteur d'amertume T2R38 pour détecter une activité bactérienne et activer les défenses immunitaires.

Depuis la découverte du récepteur T2R38 dans les cils des cellules épithéliales nasales humaines, notre compréhension du rôle des récepteurs gustatifs du nez s'est encore améliorée. Des récepteurs similaires à ceux détectés chez la souris sont aussi présents sur des cellules chimiosensorielles solitaires du nez humain. Ces cellules sont dites solitaires, car bien que dispersées dans toute la cavité nasale, elles ne représentent qu'environ 1 % des cellules de la région. Elles portent à la fois des récepteurs de l'amertume T2R et du goût sucré, T1R2/T1R3. Nous avons observé que lorsque les récepteurs T2R de ces cellules sont stimulés, elles envoient un signal aux cellules environnantes, les incitant à libérer, dans le mucus des voies respiratoires, des protéines antimicrobiennes nommées défensines. Ces molécules ont la capacité de tuer de nombreuses bactéries pathogènes, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et le staphylocoque doré résistant à la pénicilline.

Une première arme immédiate

Quant aux récepteurs du goût sucré, ils stoppent l'activité des récepteurs de l'amertume lorsqu'ils sont stimulés, ce qui empêche les cellules de libérer trop de défensines. D'autres équipes avaient déjà repéré des récepteurs du goût sucré dans d'autres régions de l'organisme. Dans le pancréas, notamment, ces récepteurs détectent le sucre dans le sang et activent la production d'insuline, laquelle régule la concentration sanguine de glucose. Notre travail sur les cellules nasales, cependant, a mis en évidence le rôle conjoint et opposé des récepteurs de l'amertume et du sucré au sein d'une même cellule.

Ces expériences suggèrent que les récepteurs du goût constituent un système d'alerte précoce de la défense immunitaire dans les voies respiratoires. Ils diffèrent