

Quand l'intestin a du nez

Un ventre sain, un corps sain ! Notre intestin est bien plus qu'un simple organe digestif : il joue un rôle central dans le bon fonctionnement de l'organisme et dans le maintien de la santé globale. Des études récentes ont démontré la présence, à la surface de ces cellules intestinales, de protéines spécifiques, appelées récepteurs olfactifs. Ces récepteurs sont capables de reconnaître et de lier des molécules produites par les bactéries bénéfiques qui vivent dans notre intestin. Ces récepteurs ont d'abord été découverts dans le nez, d'où leur nom de récepteurs olfactifs. Ils sont dits « ectopiques » lorsqu'ils sont présents dans d'autres organes, comme l'intestin. Bien que leur fonctionnement reste encore à explorer, les recherches actuelles suggèrent que leur étude pourrait, à terme, ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, notamment dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Et si ces protéines, découvertes dans le nez, jouaient un rôle clé dans l'équilibre intestinal ?

1. Que sont les récepteurs olfactifs ?

L'olfaction est l'une des fonctions essentielles de l'organisme. Elle joue un rôle clé dans la reconnaissance des odeurs. Une perturbation de cette fonction peut entraîner divers problèmes de santé, notamment des troubles de la nutrition, une perte de poids ou encore des états dépressifs (1). L'olfaction est assurée par des cellules sensorielles situées dans le nez (Figure 1). À la surface de ces cellules se trouvent des récepteurs capables de reconnaître les molécules odorantes présentes dans l'air. Cette reconnaissance permet d'activer une cascade de signalisation intracellulaire dans les neurones olfactifs qui sont en contact avec le cerveau. Ces cellules sensorielles agissent comme des intermédiaires entre le récepteur et le cerveau ; elles transmettent le signal activé par la molécule odorante vers le cerveau, où celui-ci est interprété comme une odeur.

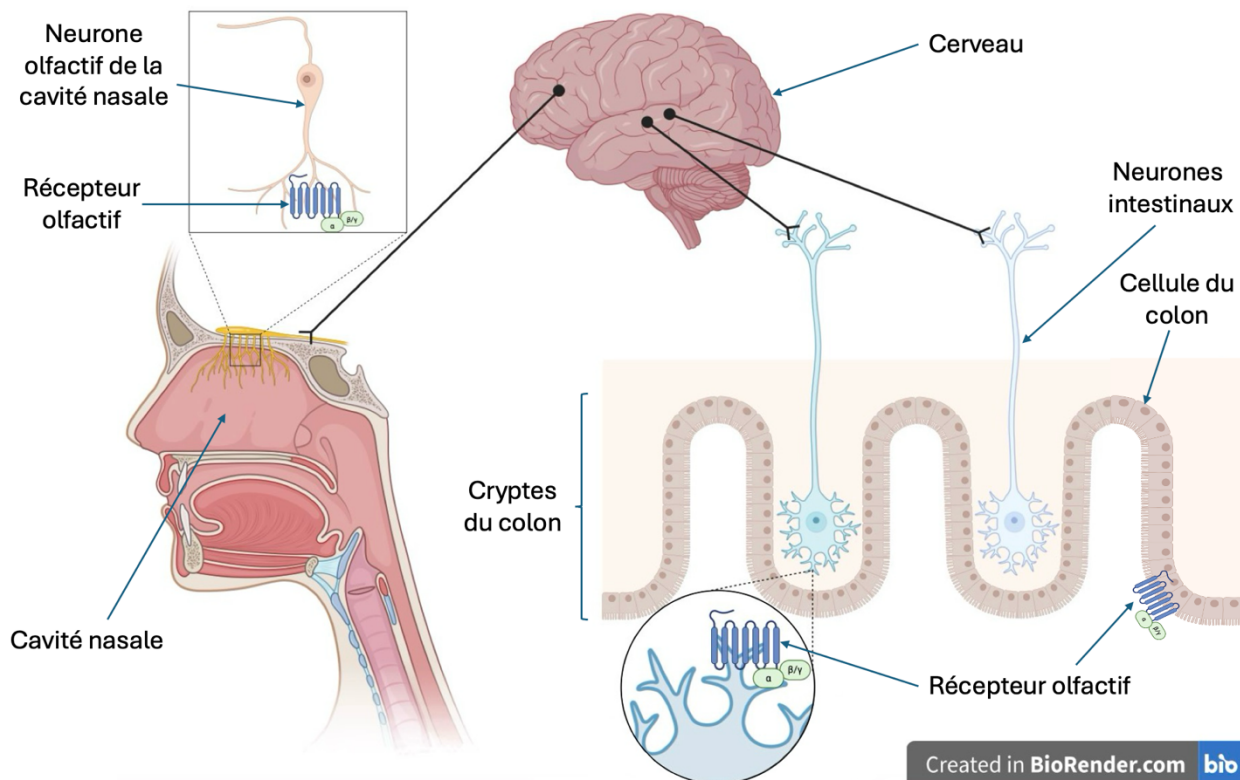


Figure 1. Comparaison de la communication du nez et du côlon avec le cerveau. À gauche, sont représentés les neurones olfactifs de la cavité nasale, qui portent des récepteurs olfactifs au niveau de leurs prolongements. Lorsqu'ils sont activés par des molécules odorantes, ces récepteurs déclenchent un signal nerveux transmis au cerveau. À droite, sont représentés des récepteurs olfactifs au niveau des neurones intestinaux et au niveau des cellules tapissant la paroi du côlon. Une fois activés, ces récepteurs enverront également un signal transmis au cerveau mais aussi au reste de l'organisme via la circulation sanguine. Les flèches noires ponctuées représentent la communication entre les neurones périphériques et le cerveau.

Ces récepteurs olfactifs appartiennent à la grande famille de récepteurs couplés aux protéines G, qui constituent l'un des types de récepteurs les plus exprimés dans le corps humain (2). Ces récepteurs sont composés de sept domaines transmembranaires associés à une protéine G constituée de trois sous-unités (α , β , γ) qui jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la régulation de la cascade de signalisation (1). Lorsqu'une molécule odorante, appelée ligand, se fixe sur le récepteur olfactif, celui-ci s'active. Pour fonctionner, la protéine G nécessite de l'énergie, elle remplace sa « pile usée » (molécule de GDP) par une « pile neuve » (molécule de GTP). Une fois activée, la sous-unité α se dissocie des sous-unités β et γ et active à son tour une enzyme capable de transformer une molécule énergétique, l'ATP, en un messager intracellulaire, l'AMP cyclique (AMPC) (Figure 2).

L'augmentation de la quantité d'AMPC induit l'ouverture de canaux ioniques dépendants de celui-ci. Cette ouverture provoque une entrée importante d'ions positifs, tels que Na^+ et Ca^{2+} , dans la cellule (Figure 2). Ce flux ionique induit la dépolarisation de la membrane du neurone olfactif. Une fois que le seuil de dépolarisation est atteint, un potentiel d'action est déclenché. Le neurone olfactif libère alors des neurotransmetteurs au niveau du bulbe olfactif, qui transmet ensuite le signal au cerveau, où l'odeur est finalement perçue et identifiée (1).

Espace extracellulaire

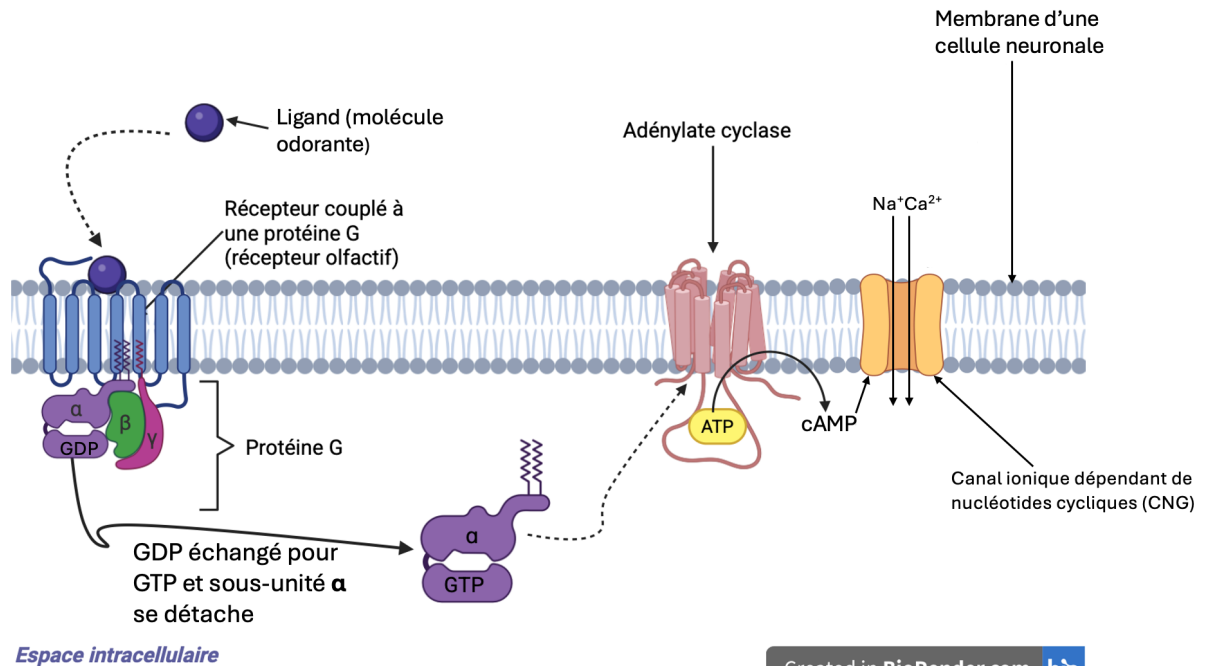


Figure 2. Schéma du récepteur olfactif et de sa voie de signalisation dans les cellules neuronales olfactives de la cavité nasale. La liaison du ligand au récepteur olfactif, couplé à une protéine G déclenche une cascade de signalisation intracellulaire conduisant à l'activation du neurone.

Ce n'est que récemment que les récepteurs olfactifs, initialement connus pour leur rôle dans la détection des odeurs au niveau de la cavité nasale, ont été identifiés dans d'autres tissus de l'organisme. On les retrouve, notamment dans l'intestin, le cœur, les poumons ou encore les spermatozoïdes (2). Dans ces tissus, ils ne participent pas à la perception des odeurs, mais jouent un rôle important dans plusieurs fonctions physiologiques, telles que la régulation du métabolisme énergétique, c'est-à-dire la capacité de l'organisme à produire de l'énergie lorsqu'elle est nécessaire et à la stocker en excès afin de maintenir l'équilibre du corps, ainsi que, le renforcement de la barrière cutanée et la prévention de la prolifération tumorale (2). Ces découvertes font des récepteurs olfactifs ectopiques des cibles thérapeutiques prometteuses. Dans ce contexte, nous nous concentrerons sur les récepteurs olfactifs ectopiques présents dans l'intestin, dont la fonction biologique est longtemps restée méconnue. Une équipe de l'Université libre de Bruxelles (ULB) a récemment étudié le rôle de l'un de ces récepteurs dans un modèle murin (3), afin d'évaluer son implication potentielle dans la régulation du bien-être intestinal et du bien-être général de l'organisme (2).

2. En quoi l'intestin peut-il être considéré comme un organe chimiosensoriel ?

Le tube digestif est un conduit continu d'environ dix mètres, s'étendant de la cavité buccale jusqu'à l'anus (Figure 3). Il est composé de plusieurs organes, tels que l'estomac et l'intestin (Figure 3), principalement connus pour leurs fonctions dans la transformation des aliments et l'absorption des nutriments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (4).

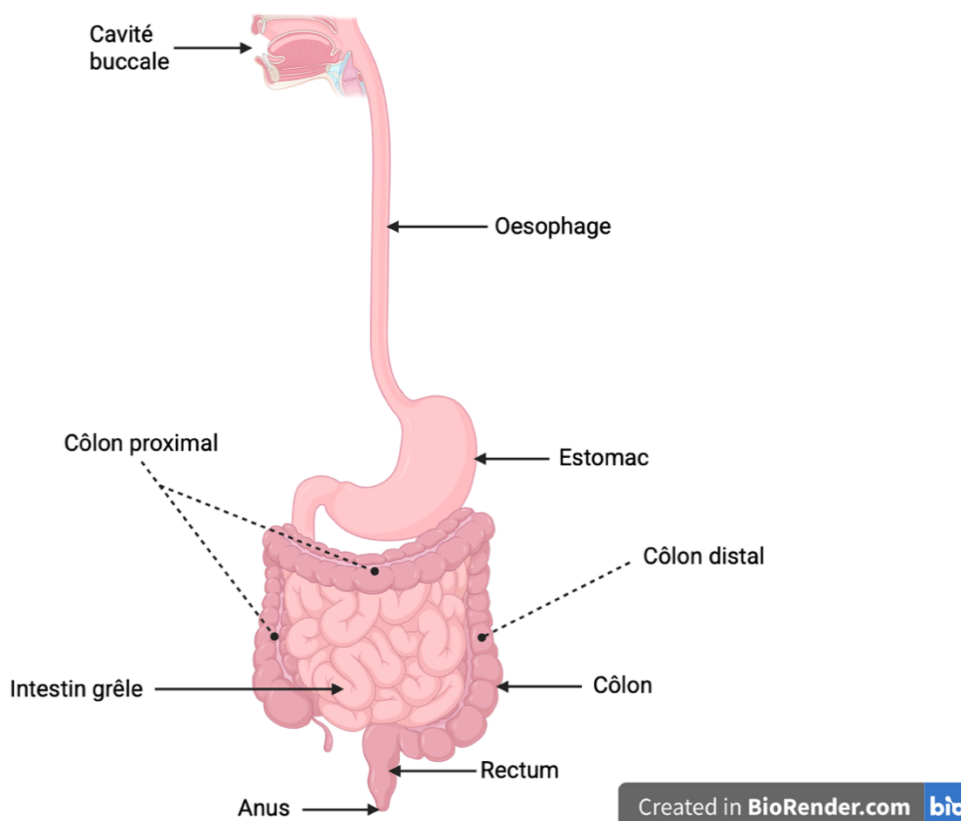


Figure 3. Schéma illustrant les organes composant le tube digestif ainsi que les différentes parties du côlon.

Cependant, l'intestin ne se limite pas à un rôle digestif. La fine couche de cellules qui tapisse sa surface interne, appelée épithélium, constitue une véritable interface de communication entre le contenu intestinal et le reste du corps. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme et des réactions de défense immunitaire (5). Cet épithélium intestinal, en contact direct avec les aliments et les micro-organismes présents dans le tube digestif, est constitué d'une seule couche de cellules allongées, disposées en petites colonnes : il s'agit d'un épithélium monostratifié cylindrique (4). Au niveau de l'épithélium, se trouvent les cellules entéroendocrines, qui représentent environ 100 millions de cellules réparties de l'estomac jusqu'à l'anus. Bien que ce nombre puisse sembler élevé, ces cellules ne représentent qu'environ 1% de l'ensemble des cellules de l'épithélium intestinal. Les autres types de cellules épithéliales incluent les entérocytes, responsables de l'absorption des nutriments, les cellules caliciformes, qui produisent un liquide lubrifiant, appelé mucus, dont le rôle principal est la protection de l'épithélium intestinal, ainsi que les cellules souches, qui assurent le renouvellement continu de l'épithélium (4).

Les cellules entéroendocrines jouent un rôle fondamental dans la communication entre l'intestin, le système nerveux et le reste du corps. En effet, ces cellules libèrent des hormones capables d'activer des récepteurs situés sur les fibres du nerf vague, principal « câble » qui relie l'intestin au cerveau et via la circulation sanguine d'activer des récepteurs présents dans les organes métaboliques et le système immunitaire. Cette activation génère un signal transmis au système nerveux central (cerveau et moelle épinière), qui traite l'information et module notamment la motricité intestinale (3, 5). Dans le cadre de notre dossier, l'attention se portera plus particulièrement sur les cellules entérochromaffines (EC), principales productrices de sérotonine, un neurotransmetteur essentiel à la motilité intestinale et à la modulation de l'humeur (Figure 4). Nous nous intéresserons également aux cellules entéroendocrines L productrices du peptide YY (PYY), dont la fonction principale est de réduire la sensation de faim et de favoriser la satiété. Les cellules L sécrètent par ailleurs le Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), qui participe à la régulation de la glycémie, ainsi que le Glucagon-Like Peptide 2 (GLP-2), impliqué dans la protection et la croissance de la paroi intestinale (Figure 4) (4, 6, 7).

[illegible]

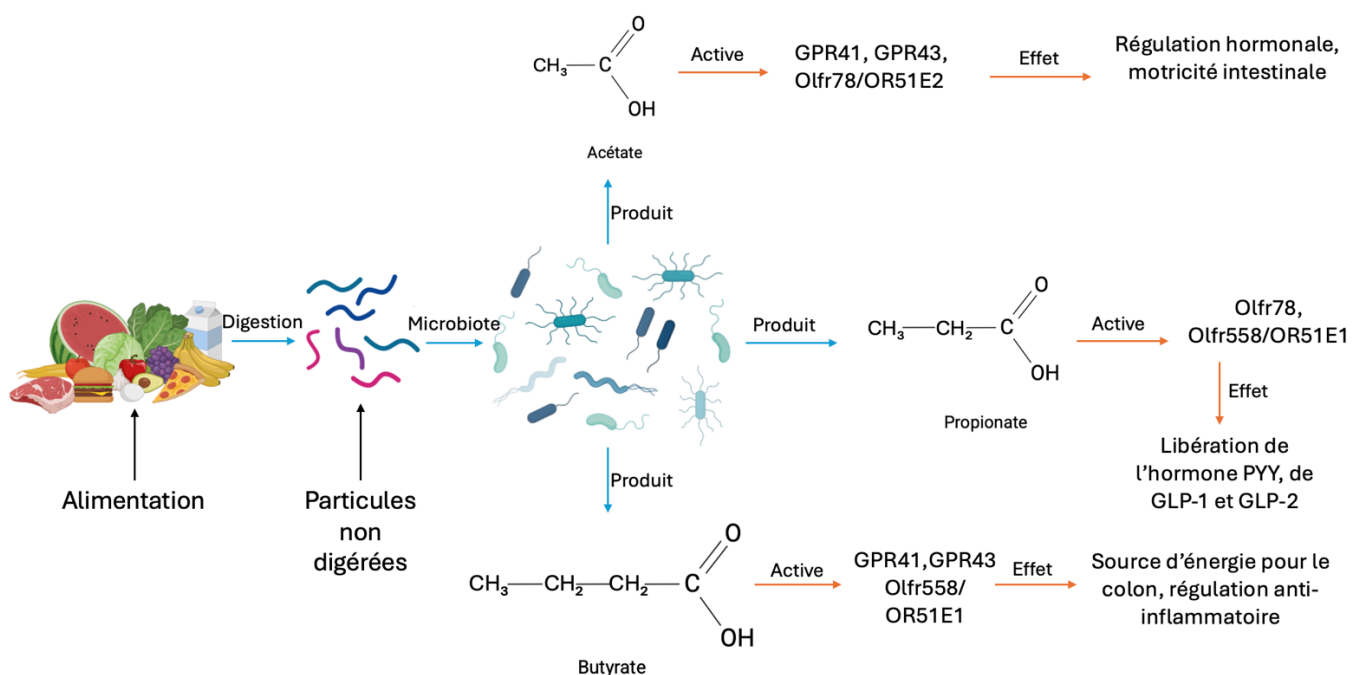
5

3. Quels sont les ligands qui se lient aux récepteurs olfactifs exprimés dans les cellules entéroendocrines ?

Les ligands sont des molécules capables de se lier spécifiquement à un récepteur pour induire une réponse biologique. Cette interaction peut être comparée à une relation clé-serrure : chaque ligand correspond à un type précis de récepteur. Ce principe est à la base de la signalisation cellulaire, et permet la transmission d'informations chimiques au sein de l'organisme (2). Dans l'intestin, les ligands permettent à certaines cellules, notamment les cellules entéroendocrines, de détecter la composition du contenu digestif et d'y répondre en libérant des messagers chimiques. Ces messagers transmettent ensuite les informations aux hormones et aux nerfs pour coordonner les réponses physiologiques de l'organisme. On les appelle des médiateurs hormonaux ou neuronaux (3, 6). Les ligands des récepteurs olfactifs peuvent avoir plusieurs origines. Il peut s'agir de métabolites produits par le microbiote intestinal, c'est-à-dire les bactéries intestinales qui transforment les fibres alimentaires (comme celles présentes dans les pommes, les lentilles ou les flocons d'avoine) en acides gras à chaîne courte (AGCC) (8). D'autres ligands sont des composés fabriqués directement par les cellules du corps humain, comme le L-lactate, issu de la dégradation du glucose. Certains ligands proviennent également de l'alimentation, comme l'acide azélaïque présent dans des aliments d'origine végétale, et capables d'activer des récepteurs spécifiques (2). Chaque type de récepteur possède sa propre « clé ». Par exemple, le récepteur Olfr78/OR51E2 est activé par des AGCC tels que l'acétate ou le propionate (2, 6). En revanche, le récepteur Olfr544 reconnaît des molécules plus longues comme l'acide azélaïque (2).

Les AGCC sont les principaux ligands étudiés dans les tissus intestinaux (Figures 5 et 6) :

- L'acétate, le plus abondant des AGCC, peut activer plusieurs récepteurs couplés aux protéines G, notamment GPR41, GPR43 (Figure 5), ainsi que le récepteur olfactif Olfr78/OR51E2 (6, 8). Il participe à la régulation hormonale et à la motricité intestinale (Figure 6) (6, 8). Sa liaison aux récepteurs exprimés par les cellules EC du côlon chez la souris est associée à leur développement et à leur capacité à produire la sérotonine (3).
- Le propionate, est un autre ligand majeur, capable d'activer Olfr78 sur les cellules entéroendocrines du côlon chez la souris. L'activation de ce récepteur est associée à la libération de PYY (6). Par ailleurs, le propionate peut également agir via d'autres récepteurs couplés aux protéines G, tels que GPR41 et GPR43, exprimés par les cellules L, et contribuer ainsi à la sécrétion de peptides intestinaux tels que le GLP-1 et le GLP-2 (Figure 5) (8).
- Le butyrate, peut activer les récepteurs GPR41, GPR43 ainsi que le récepteur olfactif Olfr558/OR51E1 (Figure 5), exprimé dans les cellules EC du côlon chez la souris (3, 8). Bien qu'il soit le moins abondant des AGCC, il joue un rôle particulièrement important dans l'intestin. Il fournit de l'énergie aux cellules du côlon, ce qui permet de maintenir une paroi intestinale intacte et fonctionnelle (8). Il exerce également un effet anti-inflammatoire local au niveau des cellules épithéliales du côlon, participant ainsi à la réduction de l'inflammation intestinale.



Created in **BioRender.com** **bio**

Figure 5. Représentation des principaux acides gras à chaîne courte, des récepteurs qu'ils activent et de leurs effets sur l'organisme. Les acides gras à chaîne courte activent différents récepteurs, notamment des récepteurs couplés à une protéine G. GPR : récepteur couplé à une protéine G. GLP-1/2 : Glucagon-Like peptide 1/2.

Oltre les AGCC, d'autres ligands, comme l'acide azélaïque ou certains composés d'origine végétale, ont également été identifiés. L'action de ces ligands, comme pour les AGCC, passe par des récepteurs couplés aux protéines G, mais déclenchent ensuite l'activation des cascades de certaines enzymes appelées kinases. Ces kinases s'activent successivement, à la manière d'une ligne de dominos, au sein de la cascade de signalisation MAPK, pour transmettre le message à l'intérieur de la cellule (2). Ce mécanisme permet d'influencer des processus essentiels biologiques comme la croissance cellulaire, la réparation des tissus ou certaines fonctions métaboliques (Figure 6) (2).

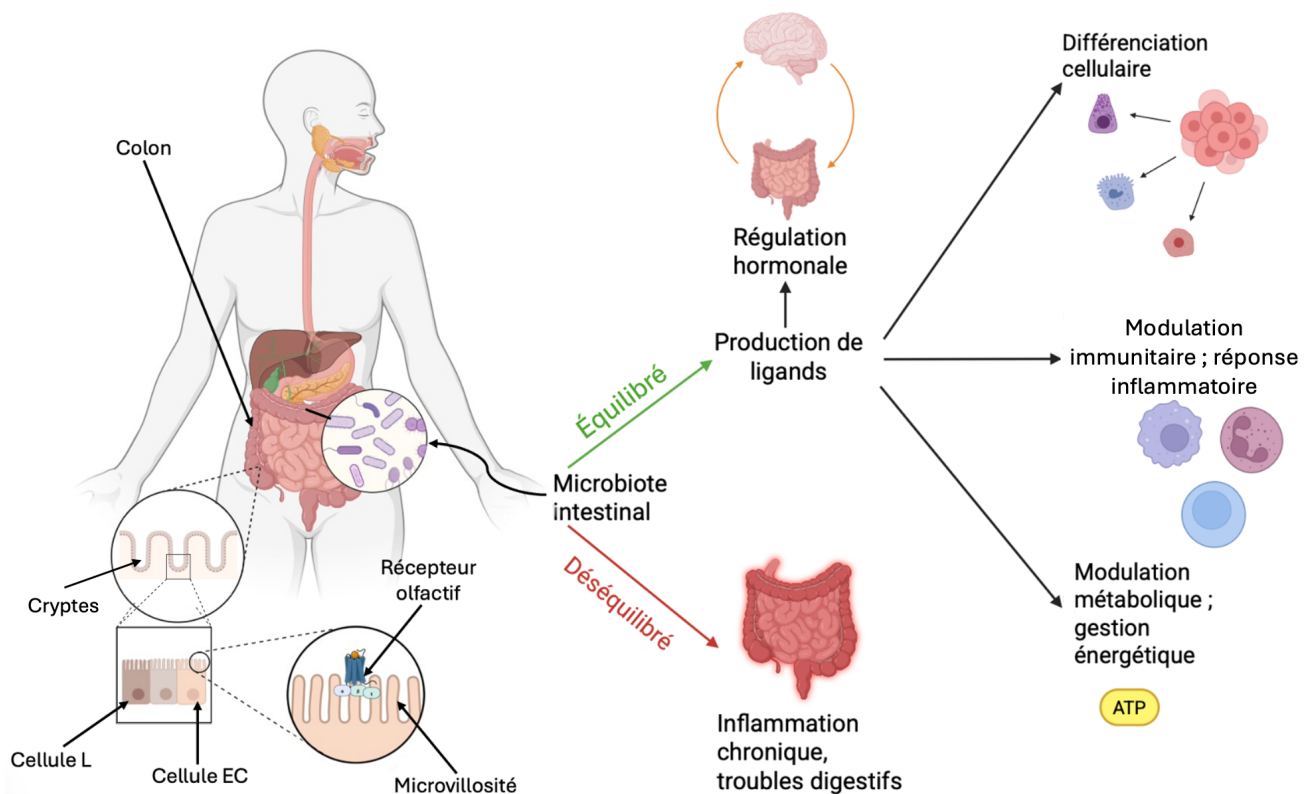


Figure 6. Schéma de la localisation des récepteurs olfactifs dans le colon et des interactions entre le microbiote et l'organisme. EC : cellules entérochromaffines.

4. Pourquoi est-il important d'étudier la communication entre le microbiote et les récepteurs olfactifs ?

L'intestin abrite une véritable ville miniature, appelée microbiote, dans laquelle cohabitent des microorganismes, tels que des bactéries, des levures et d'autres microbes. Les cellules humaines sont en réalité les habitantes minoritaires de cette ville, car dans l'ensemble du corps humain, on compte environ 37 000 milliards de cellules, tandis que le microbiote intestinal renferme près de 100 000 milliards de micro-organismes (9, 10). Si l'on considère le génome humain comme un grand livre contenant toutes les instructions nécessaires à la construction et au fonctionnement de notre organisme, il contient environ 23 000 « recettes » appelées gènes. À titre de comparaison, le microbiote intestinal possède, près de 3 millions de gènes, ce qui illustre son extraordinaire diversité et son importance majeure pour la santé humaine.

Les bactéries intestinales communiquent avec les cellules du corps qui les accueillent, en produisant des composés chimiques, comme les AGCC (Figure 5), qui peuvent réguler la production d'hormones digestives et influencer l'activité bactérienne (8, 10), comme discuté précédemment.

Il est essentiel que notre intestin abrite une grande diversité de micro-organismes, car chacun a son rôle précis. Cette grande variabilité permet de comparer le microbiote à une empreinte digitale, car chaque personne a sa propre composition de bactéries (11). Maintenir une diversité de bons microbes est crucial. Imaginons que certains quartiers de la ville miniature qu'est notre intestin se vident peu à peu ; cela perturberait les échanges chimiques entre les cellules intestinales et le microbiote, cette communication essentielle, ce qui nuirait au bon fonctionnement du corps. Lorsqu'un déséquilibre s'installe et que les micro-organismes ne cohabitent plus en harmonie, on parle de dysbiose, un état associé à plusieurs maladies, notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Figure 6) (9). Comprendre comment le microbiote communique avec les récepteurs

intestinaux ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à restaurer l'équilibre intestinal et immunitaire, et ainsi à prévenir ou atténuer la progression de ces maladies.

5. Quelles sont les approches et les protocoles mis en place pour développer la recherche dans ce domaine ?

Le récepteur olfactif Olfr78, exprimé chez la souris, a récemment été étudié pour son rôle dans la différenciation des cellules EC du côlon (3). La différenciation cellulaire correspond au processus par lequel une cellule nouvellement formée acquiert progressivement une fonction spécialisée au sein de l'organisme à l'aide de différentes substances qui sont produites par l'environnement qui l'entoure (Figure 7). On peut la comparer à un élève apprenti qui, au fil du temps, choisit un métier et développe des compétences spécifiques.

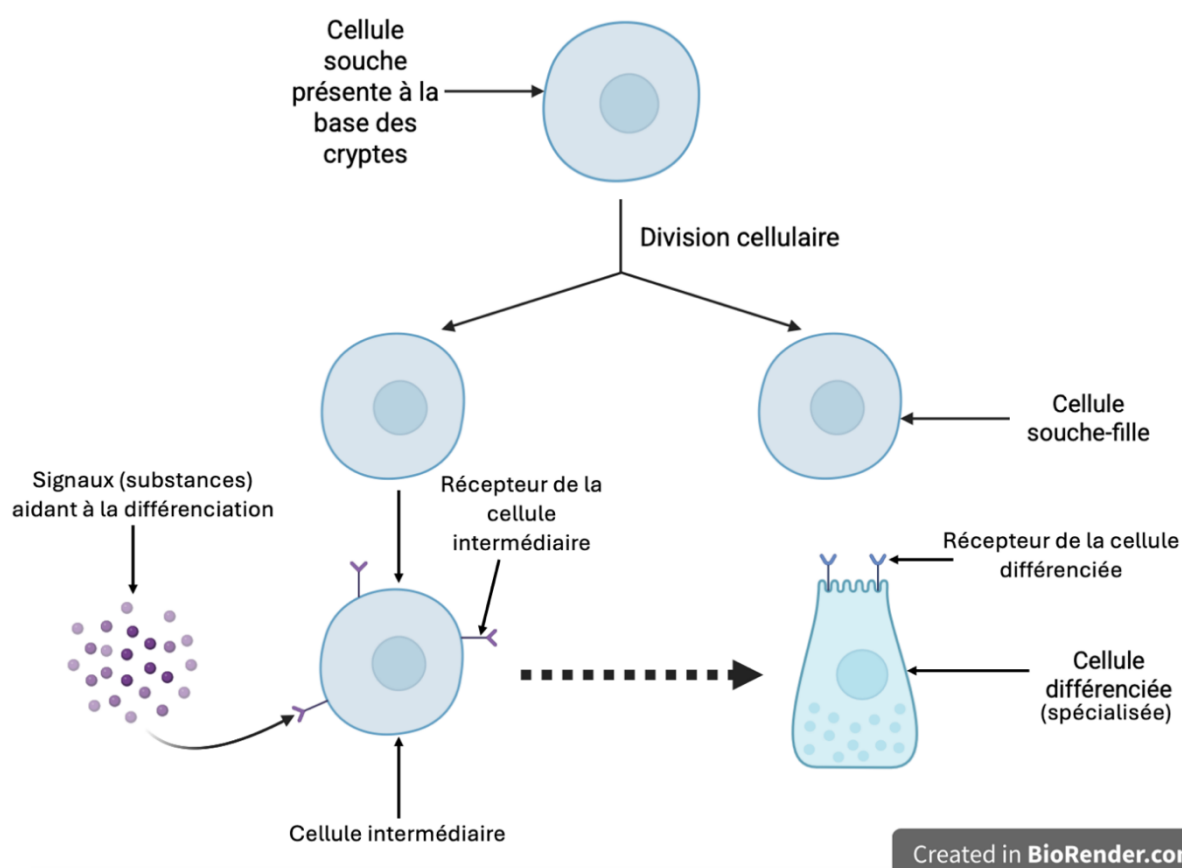


Figure 7. Schéma illustrant la différenciation cellulaire à partir de cellule souche présente dans les cryptes du côlon. La cellule souche se divise en cellules-filles. Ces cellules filles vont devenir des cellules intermédiaires présentant des récepteurs auxquels les substances pourront se lier afin d'orienter la différenciation vers une cellule spécialisée.

Pour mieux comprendre la fonction de ce récepteur, plusieurs approches ont été mises en place, combinant des analyses *in vivo* sur des modèles murins et des études *ex vivo* sur des mini-côlons cultivés en laboratoire. Ces structures tridimensionnelles appelées organoïdes coliques, sont capables de reproduire la structure et certaines fonctions du côlon (3, 12). L'étude s'appuie sur l'utilisation de modèles murins génétiquement modifiés permettant d'analyser spécifiquement la fonction d'Olfr78 dans l'épithélium intestinal. Trois lignées principales ont été employées : les souris Olfr78-GFP Knock-in/Knock-out (3), ce sont des souris avec le gène Olfr78 totalement supprimé dans les cellules épithéliales intestinales, autrement dit, ce gène a été mis "hors-jeu" ce qui empêche complètement

son expression et est remplacé par le gène codant pour une protéine fluorescente verte (GFP) qui permet aux cellules exprimant ce récepteur d'émettre une fluorescence, mais sans exprimer le récepteur pour autant (Figure 8). Ce modèle permet d'évaluer les conséquences fonctionnelles de l'absence complète d'Olf78 sur la différenciation cellulaire et la localisation des cellules concernées. Les souris HE Olf78-GFP (3) : chez ces souris, une seule des deux copies (allèles) du gène Olf78 est remplacé par le gène GFP, tandis que l'autre copie reste fonctionnelle. Le récepteur est toujours présent sur les cellules fluorescentes (Figure 8). Ce modèle de souris permet de localiser précisément les cellules exprimant le récepteur Olf78 le long du côlon tout en conservant la fonction du récepteur. Dans le troisième type de souris utilisé, l'expression d'Olf78 est supprimée uniquement dans l'épithélium intestinal (eKO), tandis qu'elle est maintenue dans les autres tissus qui expriment ce récepteur, comme les neurones. Ce modèle permet de déterminer si les effets observés dans les souris Olf78-GFP proviennent spécifiquement de l'épithélium intestinal ou des autres organes.

Les résultats obtenus indiquent qu'Olf78 est exprimé dans les stades intermédiaires de différenciation (cellules progénitrices) des cellules entéroendocrines qui sont en voie de différenciation en cellules L et en cellules EC. Ils révèlent également que ce récepteur Olf78 se trouve effectivement dans les cryptes intestinales (Figure 9), principalement au niveau du côlon.

Après dissection des souris, des coupes de côlon ont été réalisées puis traitées avec des colorants fluorescents et des marqueurs spécifiques permettant l'identification des cellules cibles (Figure 9) (3). Ces approches ont permis de quantifier les cellules EC, tout en comparant les profils d'expression du récepteur entre des souris témoins de type sauvage (wild-type, WT), sans aucune modification génétique et des souris déficientes pour le gène Olf78 (3). En parallèle, le profil global de l'expression génique a été effectué sur les cellules de l'épithélium intestinal (cellules EC et L, entérocytes, cellules caliciformes, ...) afin d'identifier les gènes dont l'expression est modifiée en l'absence d'Olf78. Ces analyses ont permis de mettre en évidence des altérations des voies de signalisation et des programmes de différenciation cellulaire associées à la perte de ce récepteur.

Les résultats montrent qu'une déficience en Olf78 est associée à une diminution des processus biologiques impliqués dans les fonctions neuroendocrines des cellules EC, suggérant que l'absence de ce récepteur prive les cellules de signaux nécessaires à l'activation de ces processus. Les programmes de régulation de la sécrétion de ces cellules sont également diminués. Cette altération s'accompagne de réponses au stress, suggérant que ces cellules déficientes privilégient des mécanismes de survie et de maintien dans un état moins différencié, au détriment de leur différenciation neuroendocrine. Les composés impliqués dans la production de la sérotonine et dans la différenciation cellulaire sont diminués dans ces cellules KO, tandis que les niveaux de PYY restent globalement inchangés. Le nombre de cellules EC est réduit dans les tissus déficients en Olf78, ces cellules étant remplacées par des cellules dites "indéfinies" c'est-à-dire qu'elles se trouvent dans un état intermédiaire entre une cellule progénitrice et une cellule mature (Figure 7), tandis que le nombre de cellules L ne varie pas significativement (3). Ces résultats indiquent qu'Olf78 joue un rôle essentiel dans l'épithélium intestinal en permettant la différenciation des cellules EC. De plus, l'absence d'Olf78 dans le tissu épithélial entraîne, comme le montrent les analyses de l'expression génique, une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la défense contre les bactéries (3). Un début de dysbiose est également observé chez les souris déficientes en Olf78 (3).

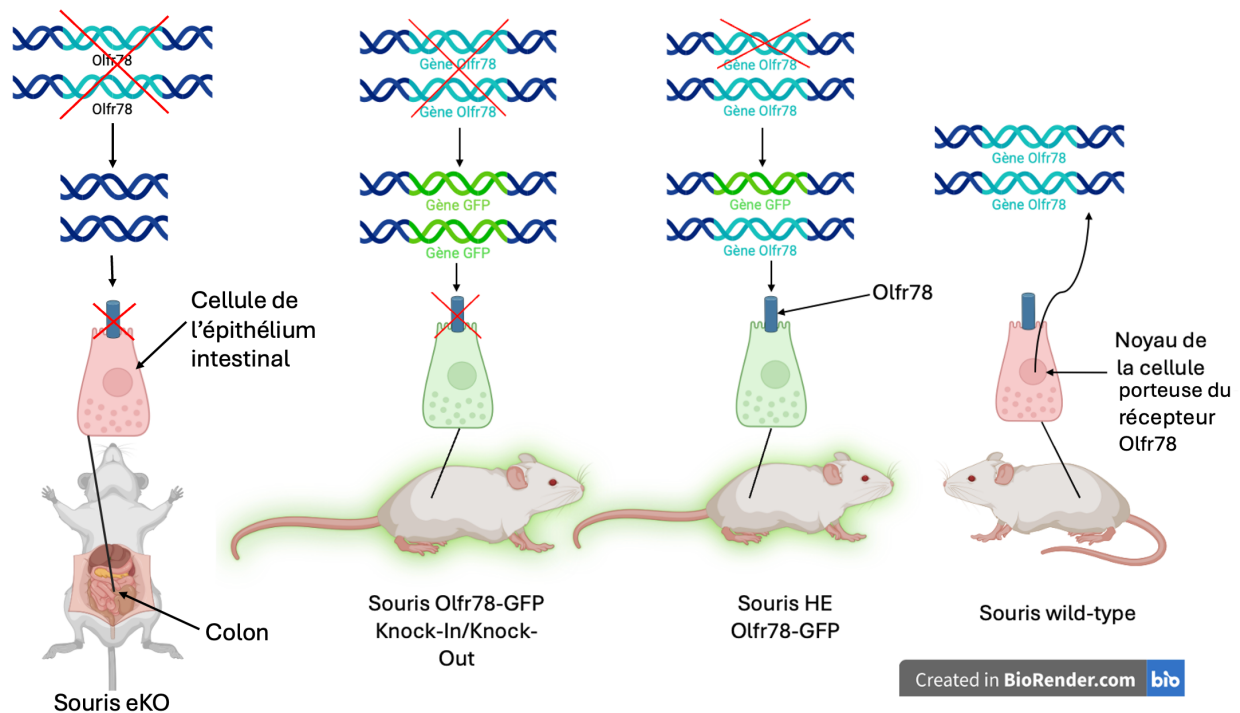
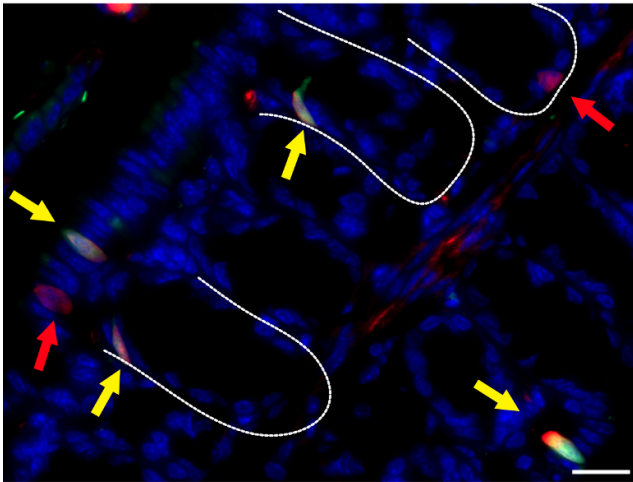


Figure 8. Représentation des différentes lignées de souris utilisées et de leurs modifications génétiques. La première lignée correspond à une souris eKO dans laquelle le gène *Olfr78* est supprimé spécifiquement dans les cellules de l'épithélium intestinal. La deuxième lignée est une souris *Olfr78*-GFP Knock-In/Knock-Out, dans laquelle les deux copies du gène codant pour *Olfr78* sont remplacées par deux copies du gène codant pour la GFP. La troisième lignée est une souris dite « hétérozygote » *Olfr78*-GFP, dans laquelle une seule des deux copies du gène *Olfr78* est remplacée par le gène GFP, tandis que l'autre copie reste fonctionnelle. La souris de type sauvage (WT) présente les deux copies intactes du gène *Olfr78*. GFP : Green Fluorescent Protein.

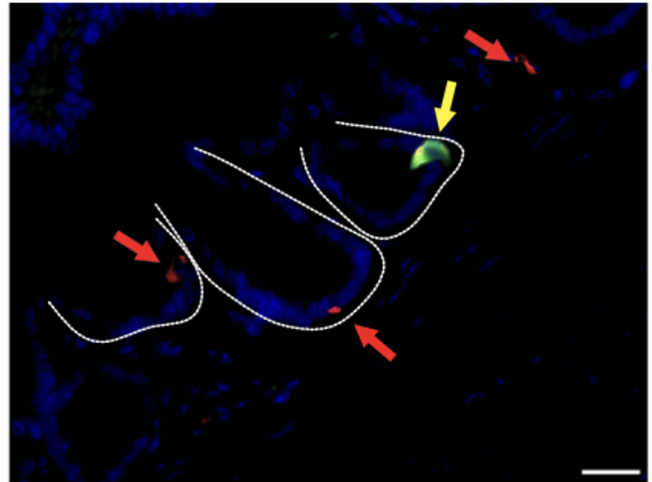
Afin d'explorer de manière plus contrôlée les mécanismes moléculaires impliqués dans la différenciation des cellules EC ainsi que les ligands capables de les stimuler, les chercheurs ont utilisé des organoïdes dérivés du côlon de souris (3). Les organoïdes sont des structures tridimensionnelles qui reproduisent l'architecture et la dynamique de l'épithélium intestinal, offrant un modèle pertinent pour l'étude de la différenciation cellulaire. La surface interne du côlon est organisée en petits puits appelés cryptes, au sein desquelles naissent et se renouvellent les cellules intestinales à partir de cellules souches se trouvant à la base de ces cryptes (Figure 7) (3). L'épithélium intestinal se renouvelle intégralement tous les 4 à 5 jours, ce qui en fait l'un des tissus à régénération la plus rapide chez les mammifères (13). Dans cette étude, les cryptes ont été isolées à partir du côlon des souris décrites ci-dessus, puis mises en culture dans un milieu riche en facteurs de croissance et en nutriments essentiels afin de permettre la survie, la prolifération et l'organisation de ces cellules en organoïdes (Figure 10). Une fois ces organoïdes formés et stabilisés, ils ont été stimulés avec des AGCC (on peut donc aussi vérifier de cette manière que les organoïdes sont fonctionnels), en particulier l'acétate (Figure 10) (3). L'objectif était de déterminer comment cette activation influence la différenciation des cellules EC. Les organoïdes dérivés de souris *Olfr78* KO ont été utilisés comme contrôles négatifs, démontrant que les effets observés en présence d'acétate dépendaient bien de l'activation d'*Olfr78* (3.).

GFP 5-HT DAPI

GFP PYY DAPI



Colon proximal



Colon distal

Figure 9. Images d'immunofluorescence illustrant la localisation des récepteurs olfactifs dans deux coupes de côlon. Les cryptes sont délimitées par des pointillés blancs. Des anticorps dirigés contre la sérotonine (5-HT - rouge) et le peptide YY (PYY - rouge) ont permis d'identifier les cellules EC et les cellules L. Le colorant fluorescent DAPI marque l'ADN des différentes cellules du côlon. Les cellules exprimant le récepteur Olfr78 sont identifiés avec la GFP : green fluorescent protein (vert). Figure adaptée à partir du travail de recherche de Dinsart G et al.

ORGANOIDES
LUMIERE BLANCHE

ORGANOIDES
EN 3D marquage des cellules EC

Olfr78-GFP

Olfr78-GFP WT-untreated conditions

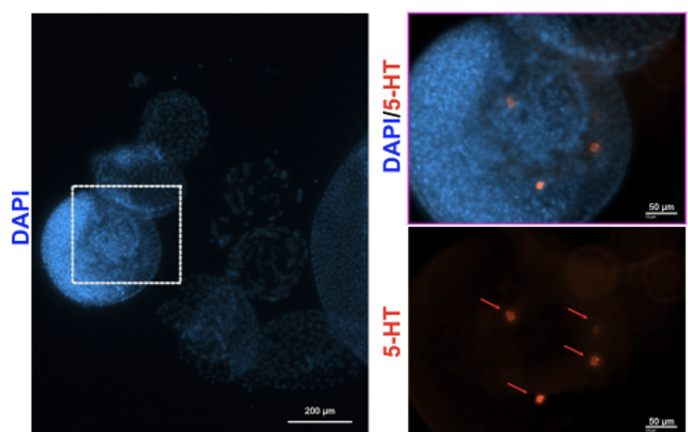
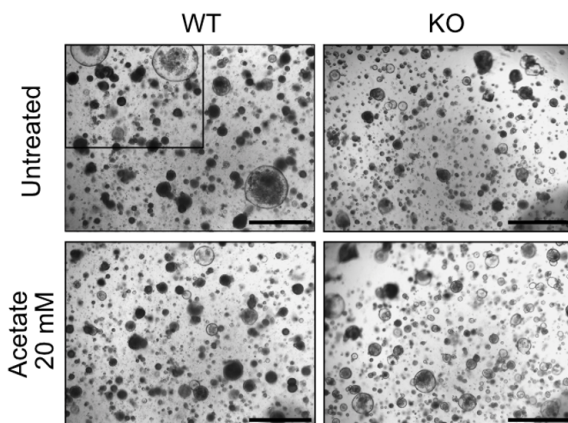


Figure 10. Images illustrant une culture d'organoïdes avant et après stimulation par l'acétate, la mise en évidence des cellules EC par fluorescence. DAPI : Colorant fluorescent marquant l'ADN cellulaire. 5-HT : sérotonine. WT : wild-type. KO : Knock-Out. Figure issue du travail de recherche de Dinsart G et al.

En somme, cette étude nous révèle que notre intestin ne se limite pas seulement à une fonction digestive : il perçoit, il répond, et il s'adapte. En suivant le récepteur Olfr78, depuis les modèles murins jusqu'aux organoïdes, il apparaît clairement que son absence désoriente les cellules épithéliales. Privées de ce signal, elles perdent leurs repères, leur capacité de spécialisation et c'est tout l'équilibre global du tissu qui vacille. L'activation du récepteur olfactif Olfr78 par son ligand naturel, l'acétate, un AGCC, contribue à l'homéostasie du côlon. En situation pathologique, notamment lors des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, un dysfonctionnement de ces récepteurs pourrait contribuer à l'inflammation et à l'altération de la barrière intestinale.

Comprendre le rôle de ces récepteurs et la manière dont ils interprètent les signaux issus du microbiote intestinal, ne relève donc pas seulement de la curiosité scientifique, il s'agit également d'une véritable ouverture vers de nouvelles perspectives thérapeutiques.

La possibilité de stimuler ou de moduler ces récepteurs, ou encore à identifier de nouveaux ligands capables de les activer, pourrait permettre le développement d'approches thérapeutiques innovantes, plus ciblées pour réduire l'inflammation, renforcer la barrière intestinale et ainsi améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Enfin, si un seul récepteur a déjà permis de lever le voile sur l'un des mystères clé de l'intestin, quelles autres clés restent encore à tourner sur les nombreuses serrures dissimulées dans le reste du corps ?

Bibliographie :

1. Glezer I, Malnic B. Handbook of clinical neurology. Dans: Doty RL, editor. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 164. Amsterdam : Elsevier ; 2019. p.67–78.
2. Zhao H, Qiao J, Cao L, Wang Z, Yu S, Jin M, et al. Bioactive ligands targeting ectopic olfactory receptors: Implications for therapeutic strategies. *British J Pharmacology*. nov 2025 ;182(21) : 5119 – 5148.
3. Dinsart G, Levprovots M, Lefort A, Libert F, Quesnel Y, Garcia M, et al. The olfactory receptor Olfr78 promotes differentiation of enterochromaffin cells in the mouse colon. *EMBO Rep*. janv 2024; 25(1):304 – 333.
4. Mifkovic A, El Hassoun O, Lukacikova P, Malakhov S, Polák S. The Intestine – Anatomy, immunology, barrier function, microbiome and central regulations. *EJA*. 17 mars 2025;29(2):287 – 302.
5. Rezzani R, Franco C, Franceschetti L, Gianò M, Favero G. A Focus on Enterochromaffin Cells among the Enteroendocrine Cells: Localization, Morphology, and Role. *IJMS*. 29 mars 2022;23(7):3758.
6. Fleischer J, Bumbalo R, Bautze V, Strotmann J, Breer H. Expression of odorant receptor Olfr78 in enteroendocrine cells of the colon. *Cell Tissue Res*. sept 2015;361(3):697 – 710.
7. Saint-Denis E, Frintu B, Goldsmith M, Ramos GP, Zeve D. Enteroendocrine cell differentiation: Implications for human disease. *Mol. Cell. Endocrinol*. sept 2025;607: 112607.
8. Cong J, Zhou P, Zhang R. Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*. 9 mai 2022;14(9):1977
9. Naito Y, Takagi T. Role of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis. *J Clin Biochem Nutr*. nov 2024 ;75(3) :175 – 177.
10. Wu N, Mah C, Koentgen S, Zhang L, Grimm MC, El-Omar E, Hold GL. Inflammatory bowel disease and the gut microbiota. *Proc Nutr Soc*. jun 2021;80(4): 424 – 4
11. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 10 janv 2019 ;7(1) : 14.
12. Corrò C, Novellasademunt L, Li VSW. A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1 juill 2020 ; 319(1) : C151-65. 1 juill 2020 ; 319(1) : C151-65.
13. Nigro G, Levy A, Stedman A, Sansonetti PJ. Microbiote et régénération de l'épithélium intestinal : des signaux cryptiques décryptés dans la crypte. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. sept 2018;202(7):1393-400.