

# L'IAPP (Islet Amyloid Poly Peptide) et les fibres amyloïdes

## Structure

Lys-cys-asn-thr-ala-thr-cys-ala-thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val-his-ser  
- ser-asn-asn-phe-gly-**ala-ile-leu-ser**-ser-thr-asn-val-gly-ser-asn-thr-tyr - NH<sub>2</sub>

*en rouge: séquence fibrillogène dite AILS*

*Séquence de l'IAPP humain*

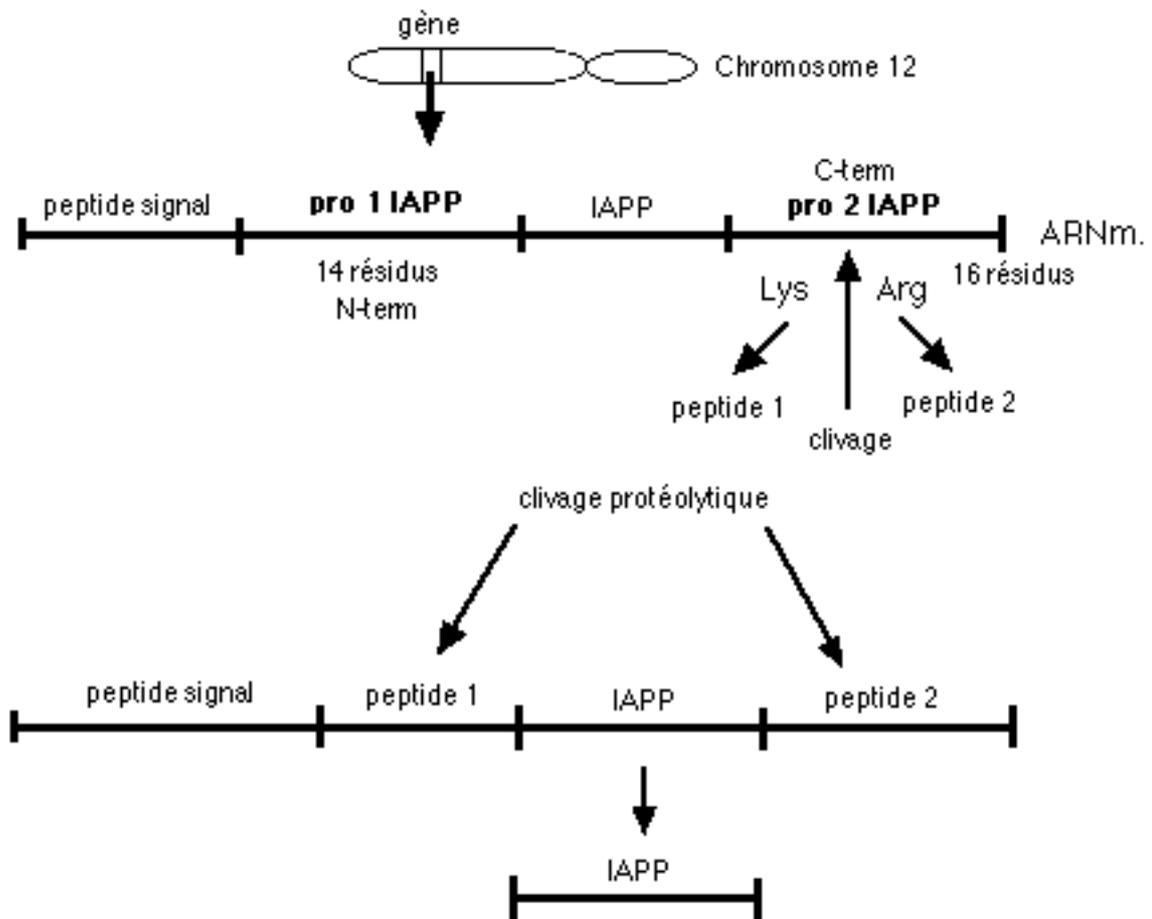
L'IAPP est un **polypeptide de 37 acides aminés** (AA) présent chez tous les mammifères. Sa structure primaire complète établie par séquençage en Northern-blot est connue chez l'Homme, certains Primates (macaque), Carnivores (chat, chien), Lagomorphes (lapin, lièvre) et Rongeurs (rat, hamster, cobaye et octodon). Elle diffère chez ces différentes espèces par la séquence en acides aminés en positions 9 à 31.

tableau comparatif des séquences de l'IAPP chez différentes espèces animales

position	9	15	20	25	30
Homme:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val-his-ser-ser-asn-asn-phe-gly- <b>ala-ile-leu-ser</b> -ser-thr-asn-				
Singe:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val- <b>arg</b> -ser-ser-asn-asn-phe-gly- <b>thr</b> -ile-leu-ser-ser-thr-asn-				
Chat:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu- <b>ile-arg</b> -ser-ser-asn-asn- <b>leu</b> -gly-ala-ile-leu-ser- <b>pro</b> -thr-asn-				
Chien:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val- <b>arg-thr</b> -ser-asn-asn- <b>leu</b> -gly-ala-ile-leu-ser- <b>pro</b> -thr-asn-				
Lièvre:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu- <b>ile</b> -his-ser-ser-asn-asn-phe-gly-ala-ile- <b>phe</b> -ser- <b>pro-pro</b> -asn-				
Lapin:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu- <b>ile</b> -his-ser-ser-asn-asn-phe-gly-ala-ile- <b>phe</b> -ser- <b>pro-pro-ser</b> -				
Hamster:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val-his-ser- <b>asn</b> -asn-asn- <b>leu</b> -gly- <b>pro-val</b> -leu-ser- <b>pro</b> -thr-asn-				
Rat:	thr-gln-arg-leu-ala-asn-phe-leu-val- <b>arg</b> -ser-ser-asn-asn- <b>leu</b> -gly- <b>pro-val</b> -leu- <b>pro-pro</b> -thr-asn-				
Cobaye:	thr-gln-arg-leu- <b>thr</b> -asn-phe-leu-val- <b>arg</b> -ser-ser- <b>his</b> -asn- <b>leu</b> -gly-ala- <b>ala-leu-leu-pro</b> -thr- <b>asp</b> -				
Octodon:	thr-gln-arg-leu- <b>thr</b> -asn-phe-leu-val- <b>arg</b> -ser-ser- <b>his</b> -asn- <b>leu</b> -gly-ala- <b>ala-leu-pro-pro</b> -thr- <b>lys</b> -				

L'IAPP est fabriqué par les cellules B du pancréas, **co-stocké et sécrété avec l'insuline**. Sa présence est révélée par marquage immuno-cyto-chimique et il est quantifié par dosage radio-immunologique. Sa concentration sanguine chez l'adulte sain est de 1.56 +/- 0.27 pmol/l . Il existe un analogue de l'IAPP utilisé en recherche clinique appelé pramlintide. L'IAPP est également appelé amyline si l'on considère qu'il s'agit d'une hormone.

## Biosynthèse

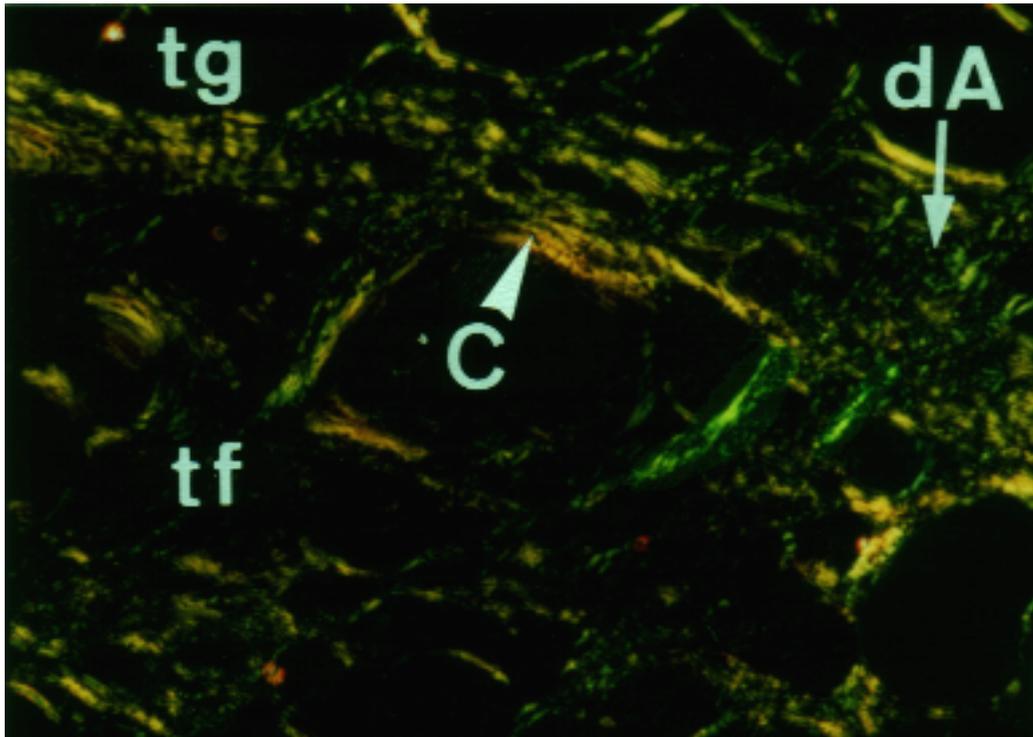


Chez l'Homme, L'IAPP est exprimé à partir d'un gène situé sur le chromosome 12 qui code pour un précurseur de 89 AA, le pré-pro-IAPP, dont les 22 AA N terminaux servent au transport via le reticulum endoplasmique. Le pro-peptide est scindé par clivage protéolytique en courts résidus contenant des paires d'acides aminés pour aboutir à l'IAPP mature. Il est à noter que, outre dans les cellules B, de l'ARNm d'IAPP a été mis en évidence dans le tube digestif et dans le système nerveux (hypothalamus et ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière) chez le rat. Quelques cellules immunoréactives à l'IAPP ont été décrites dans les muqueuses gastriques et duodénales.

## Caractéristiques

Chez les mammifères, notamment l'Homme, le singe et le chat, **l'IAPP a la propriété de former par polymérisation des fibrilles amyloïdes pancréatiques** au cours de pathologies telles que le DNID ou l'insulinome. Ces fibrilles constituent des dépôts, représentant un produit de dégénérescence des cellules B, que l'on peut visualiser par le rouge Congo alcalin en lumière polarisée ou par la microscopie électronique à transmission. La coloration au rouge Congo montre des bâtonnets verts biréfringents parallèles entre eux et

perpendiculaires aux fibres de collagène.

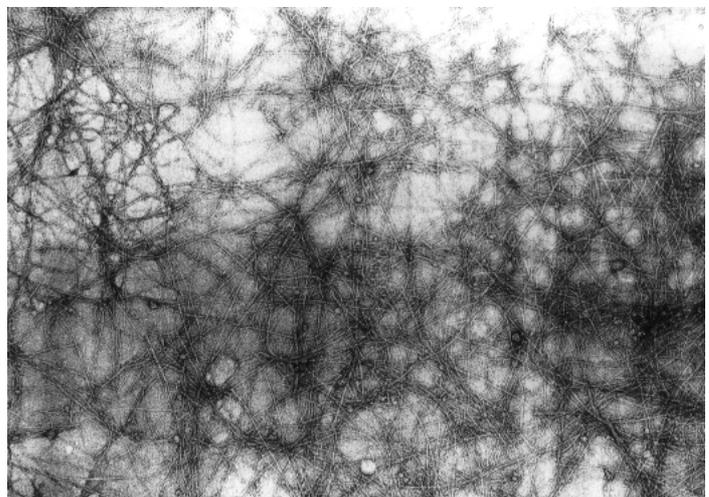


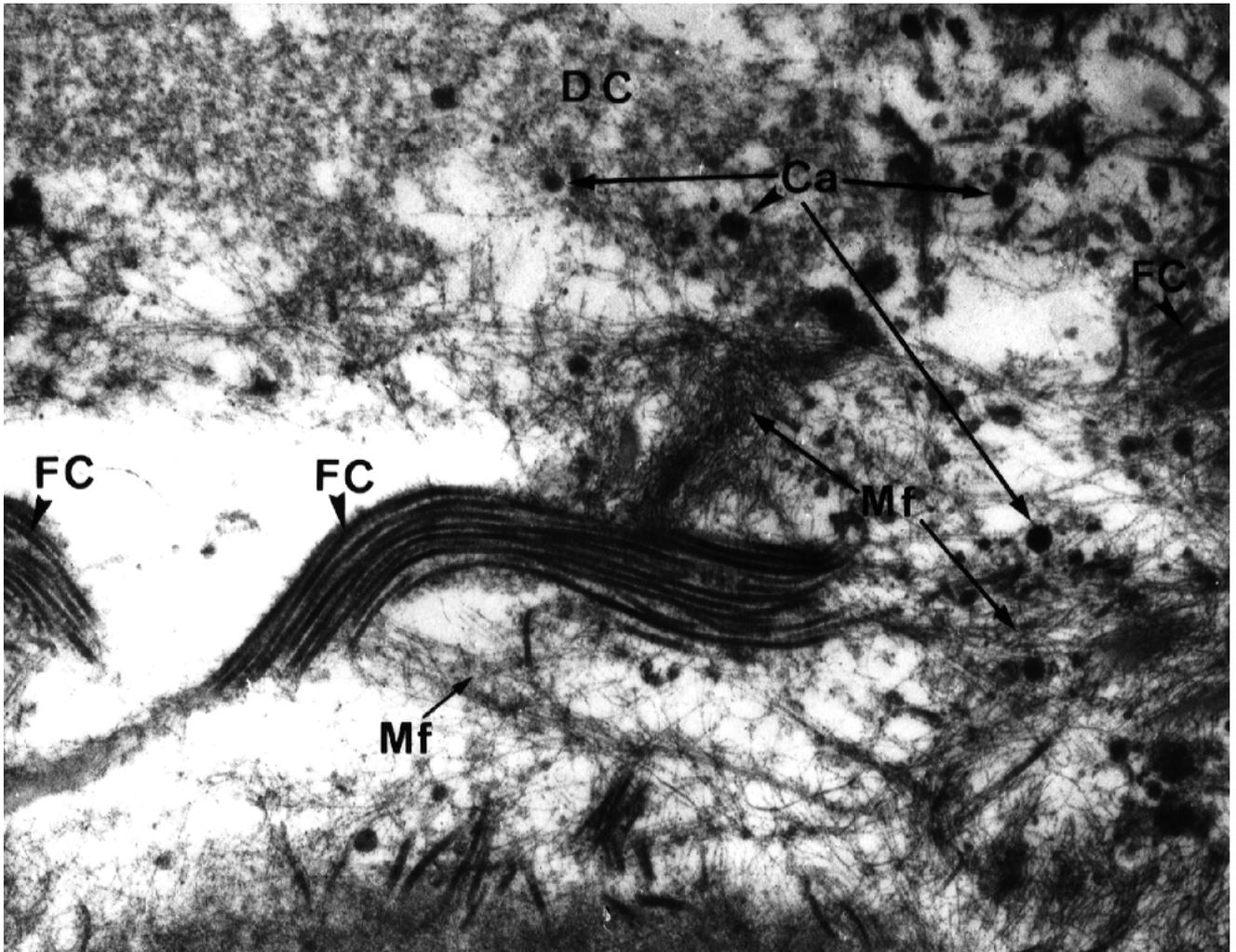
**Coloration d'un pancréas diabétique** par le rouge Congo alcalin (vue en lumière polarisée). Forte bi-réfringence verte, les dépôts amyloïdes (**dA**) sont intenses dans les tissus fibreux (**tf**) et graisseux (**tg**) et se présentent sous forme de bandes orientées perpendiculairement au collagène (**C**) (en jaune). (x 192).

L'ultrastructure montre de nombreux agrégats de calcium dispersés parmi des débris cellulaires et parmi les microfibrilles.

Au niveau de la structure de l'IAPP, ce sont **les acides aminés en position 25 à 28 formant la séquence fibrillogène AILS qui sont responsables de la formation de ces fibrilles**. Il est possible in vitro de réaliser des fibrilles amyloïd-like de 8 nm d'épaisseur. Elles se présentent sous forme de longs fins filaments parallèles, liés entre eux mais non branchés.

**Fibrilles amyloïd-like** obtenues à partir d'un décapeptide de synthèse. (x65000).





**Ultrastructure d'une zone extra-endocrine d'un pancréas diabétique.** Les fibres de collagène (FC) sont entourée de microfibrilles (Mf) (diamètre moyen: 80 Å) et d'agrégats de Calcium (Ca) parmi des débris cellulaires (DC). (x 37500).

Il est à noter que la présence d'une proline en position 30 est normalement suffisante en milieu acide pour empêcher la formation des fibrilles. On étudie d'ailleurs les effets des modifications volontaires de cette séquence amyloïdogène. On peut remarquer qu'une autre séquence de 4 acides aminés est également impliquée dans la formation de fibres amyloïdes se produisant dans les pathologies à prion (Kuru, Creutzfeldt-Jacob, syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker...): la forme pathologique de la protéine PrP, la PrP<sup>Sc</sup>, est partiellement hydrolysée par les protéases qui découpent le fragment PrP 27-30. Or, celui-ci, très résistant aux protéases, s'accumule et forme des agrégats amyloïdes en forme de bâtonnets. Cette analogie structurale se double d'une analogie fonctionnelle: au niveau des neurones, l'Aβ tout comme la protéine amyloïde ou le PrP sont capables d'induire la formation de "canaux amyloïdes" transmembranaires par ou transitent des ions Calcium qui pénètrent ainsi dans les cellules.

En règle générale, **les fibres se forment dans les îlots chez plus de 95 % des patients diabétiques** (72 % ayant plus de 40 ans) et chez 18% des sujets normaux représentant un état prédiabétique.

A l'état normal, le rapport de sécrétion IAPP/insuline est constant au niveau des cellules B. Une augmentation de la glycémie entraîne une augmentation conjointe de la sécrétion d'insuline et d'IAPP mais, in vitro, l'exposition de cellules B à de fortes concentrations en glucose (20 mmol/l) augmente la proportion d'IAPP et de ses précurseurs par rapport à celle de l'insuline: **l'hyperglycémie favorise la formation de l'IAPP dans les cellules B**. Des modulations du rapport IAPP/insuline sont déterminantes pour la formation des dépôts et l'évolution du diabète. Cette altération de la cosécrétion insuline/IAPP va dans le sens d'une surproduction d'IAPP associée à une diminution de la sécrétion insulinaire. Cette surproduction va provoquer l'accumulation de l'IAPP dans la cellule B (l'immunoréactivité de ces cellules à l'IAPP augmente), notamment lorsque le gène est surexprimé. Les gènes de l'IAPP et de l'insuline, bien que n'étant pas situés sur le même chromosome (respectivement 12 et 11), ont des promoteurs similaires. Malgré qu'une expression accrue du gène de l'IAPP entraîne une surproduction d'IAPP caractéristique de l'aggravation de l'état diabétique, ce gène est exprimé normalement chez les diabétiques. La formation des dépôts amyloïdes serait donc reliée à **un dysfonctionnement post transcriptionnel** intervenant au niveau du pré-pro-IAPP.

### **Relation avec la calcitonine**

La séquence de l'IAPP humain est à 50% identique à celle du CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide); les parties N- et C- terminales sont homologues. Le CGRP est un peptide ressemblant à la calcitonine, et dont le gène est lié à celui de cette hormone :

Gènes: C1--C2-----CALC (calcitonine)-PDN21-polyA----CGRP---polyA

Ce peptide est en particulier exprimé dans certaines cellules cervicales. L'action du CGRP mimerait celle de la calcitonine, à savoir un effet **hypocalcémiant** (avec action au niveau rénal, osseux et digestif notamment en période post-prandiale) mais également un effet vasodilatateur et cardiostimulant. L'IAPP a une action plus forte que le CGRP mais moindre que celle de la calcitonine. De plus, IAPP et CGRP sont également connus pour interagir ensemble au niveau des capillaires sanguins de certaines zones de l'organisme .

Une autre ressemblance entre IAPP et calcitonine est que **cette molécule peut également former des fibres amyloïdes** dans le carcinome médullaire de la thyroïde: en réponse à des modifications (à définir et étudier) de leur milieu de synthèse, ces deux molécules présentent des réactions similaires.

## Récepteur(s) de l'IAPP

Ce récepteur (ou plutôt cette famille de récepteurs) est encore mal connu. On a détecté un récepteur à l'IAPP au niveau de plusieurs types de cellules cibles, dont les cellules B pancréatiques, au cours de ces dix dernières années. Ceci a permis de confirmer que **l'IAPP est une hormone** nommée amyline.

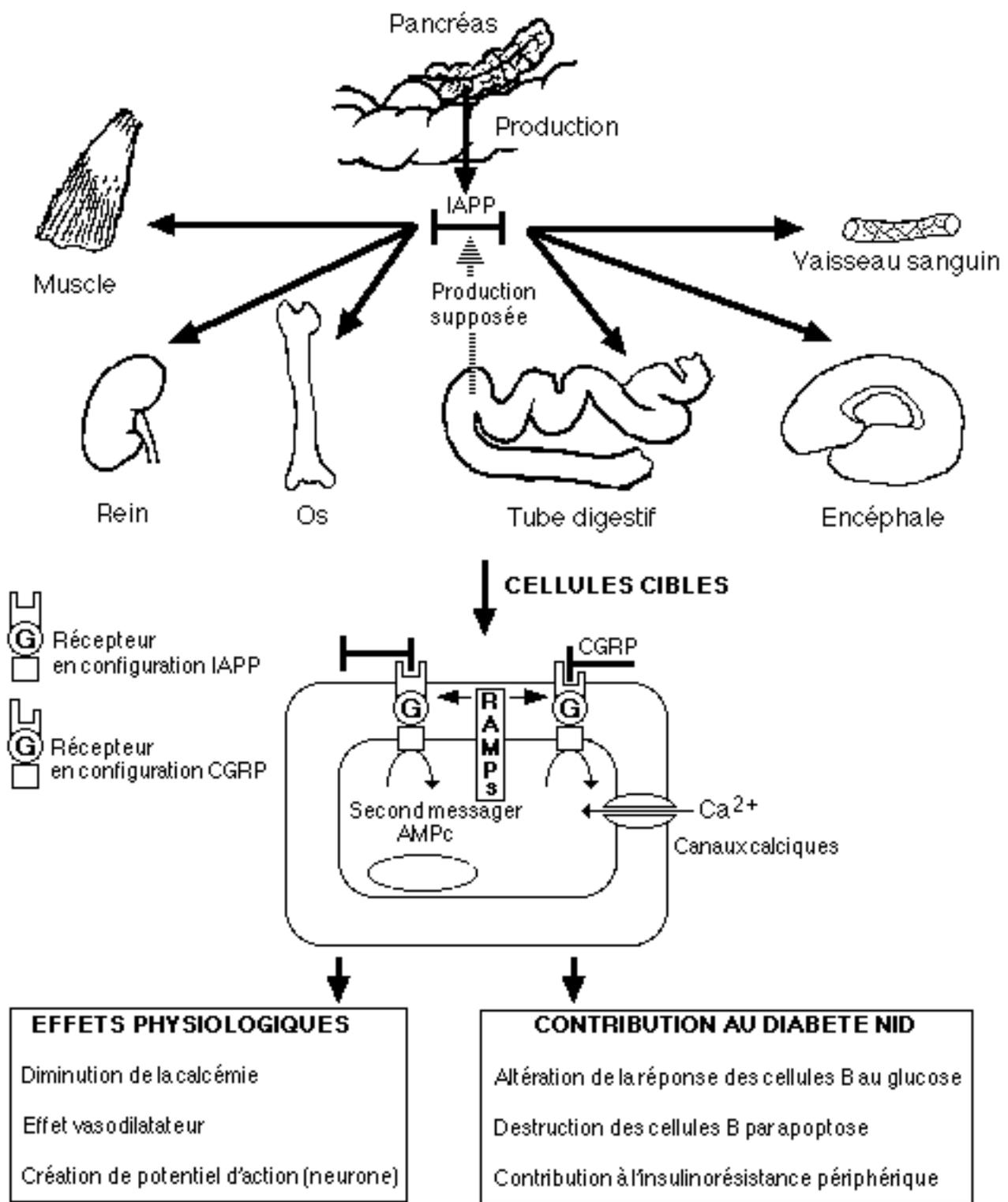
Comme la majorité des hormones ou gros polypeptides ne sont pas solubles dans les lipides et ne diffusent donc pas au travers de la membrane plasmique, on a pensé que ce récepteur était situé à la surface des cellules et de nature adrénergique. Les effets engendrés par ces hormones sont immédiats et de courte durée. Le complexe hormone-récepteur formé provoque soit une augmentation de la concentration d'un composé intracellulaire soit une modification de l'activité de protéines cytoplasmiques comme c'est le cas pour l'insuline. Certains auteurs sont en faveur de l'existence d'hypothétiques récepteurs transmembranaires à l'IAPP. Ces récepteurs forment des complexes ternaires avec des protéines G et activent un second messager notamment au niveau des cellules des tubes proximaux du cortex rénal. De même, au niveau musculaire, la molécule P20 dont la phosphorylation est modifiée par l'IAPP peut être considérée comme un des médiateurs intracellulaires de la liaison IAPP/récepteur. Dans ces cellules, l'IAPP semble agir via deux voies moléculaires différentes.

En règle générale, **le récepteur stimulé par l'amyline possède 50% d'homologie avec celui stimulé par le vasodilatateur CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide). Un ou des récepteurs communs à l'IAPP et au CGRP (possédant une meilleure affinité pour l'IAPP) ont été mis en évidence chez le rat au niveau d'ostéoblastes, dont la croissance est stimulée in vitro par un de ces deux ligands, et dans le système nerveux central. Cependant, il existe également des récepteurs spécifiques à la calcitonine et au CGRP. Des travaux menés sur le xénope et sur les cellules épithéliales de lapin ont permis de clarifier les rapports entre ces différentes molécules et leur récepteur: **Il est apparu qu'un récepteur unique peut avoir une affinité variable pour des ligands différents**. L'affinité du récepteur est **modulée par des protéines** (les RAMPs - Receptor Activity Modified Proteins) qui exposent à la surface de la cellule des sites de liaison différents, ou qui modifient la forme des différents sites de liaison. Ainsi, "le" récepteur à l'IAPP/ CGRP/ calcitonine est constitué de 7 domaines transmembranaires en configuration hélice, et son affinité pour les différents ligands est modulée par 3 molécules ramps différentes. Alors que Ramp 1 et 3 augmentent l'affinité de ce récepteur pour l'IAPP, la molécule ramp 2 semble plutôt orienter ce récepteur vers la fixation de la calcitonine.

Chez le macaque, au niveau du rein, l'analyse de la distribution de récepteurs liés à l'amyline marquée à l'iode 125 montre de nombreux sites de liaison dans le cortex, les tubules distaux et l'appareil juxtaglomérulaire. Par contre, avec la calcitonine marquée, les liaisons aux récepteurs sont nombreuses dans le cortex mais rares dans la medulla. Les liaisons avec le CGRP sont faibles à ces niveaux. Si l'on compare les résultats obtenus chez le singe et le rat, il apparaît que les récepteurs à l'IAPP ne sont pas les mêmes. De par la présence des liaisons ligands-récepteurs, IAPP, calcitonine et CGRP ont un rôle potentiel sur la vasodilatation (en particulier grâce au récepteur RDC1 mis en évidence au niveau vasculaire pancréatique) et sur le métabolisme des ions calcium.

Une autre illustration de l'importance du **récepteur à l'IAPP a été montrée dans le système nerveux central**, au niveau des neurones de l'organe sub-fornical\*, une glande neuro-endocrine encéphalique, cible de l'amyline systémique en réponse à des changements métaboliques. L'IAPP agirait alors de concert avec la calcitonine pour **provoquer l'excitation de ces neurones**. L'IAPP est d'ailleurs reconnu comme pouvant interférer avec les mécanismes dopaminergiques cérébraux via le récepteur au CGRP.

*\* L'organe sub fornical fait partie des organes épendymaires (glandes neurocrines) du troisième ventricule. Il est situé sur la paroi antérieure du télencéphale médian, entre les deux trous de Monro. Le troisième ventricule (ou ventricule moyen) est situé au centre du cerveau, entre les 2 thalamus. Cette cavité communique avec les ventricules latéraux par les trous de Monro et avec le ventricule 4 par l'aqueduc de Sylvius.*



**Organes, cellules cibles et effets de l'IAPP**