



**HAL**  
open science

## Actualités sur le mucus à l'AGA 1999

Rafael Garcia Villar, Jean Fioramonti

► **To cite this version:**

Rafael Garcia Villar, Jean Fioramonti. Actualités sur le mucus à l'AGA 1999. 1999, pp.1-7. hal-01562295

**HAL Id: hal-01562295**

**<https://hal.science/hal-01562295>**

Submitted on 13 Jul 2017

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

# MUCUS DIALOGUE

n° 16 décembre 1999

Actualités sur le mucus  
à l'AGA 1999  
(Orlando, Floride, 16-19 mai 1999)

Retrouvez Mucus Dialogue  
sur Internet  
<http://www.mucus-dialogue.com>  
(site bilingue Français/Anglais)

Publication périodique de Beaufour Ipsen Pharma éditée par Help Medical

- Beaufour Ipsen Pharma : Marianne Perrette  
24, rue Erlanger - 75781 Paris Cedex 16 - France  
Tél. : (33) 1 44 96 13 13 - Fax : (33) 1 44 96 11 99
- Help Medical : Dr Bruno Langlois, Rédacteur en chef  
29, avenue Laplace - 94110 Arcueil - France  
Tél. : (33) 1 49 85 80 00 - Fax : (33) 1 49 85 80 05 - E-mail : helpmed@wanadoo.fr

Mucus Dialogue On-Line  
URL : <http://www.mucus-dialogue.com> - E-mail : [info@mucus-dialogue.com](mailto:info@mucus-dialogue.com)

© 1999 Tous droits réservés - Imprimé en Belgique

Plus de 13.000 médecins et scientifiques ont participé activement entre le 15 et le 19 mai 1999 à la "Digestive Disease Week" (DDW) d'Orlando en Floride - le pays de Disney - dans un superbe "Convention Center" flambant neuf à la démesure de cette manifestation planétaire que représente le congrès annuel de l'"American Gastroenterological Association" (AGA) et ses plus de 4.500 communications orales ou affichées. Plus de mille posters étaient présentés chaque jour !

La biologie du mucus digestif suscite encore et toujours un vif intérêt, tant de la part des fundamentalistes que des cliniciens, même si la réflexion prospective des implications cliniques des résultats fondamentaux n'apparaît pas toujours à l'évidence dans de nombreux travaux. Cette année, ce sont sans conteste les "Trefoil Peptides", ou peptides en feuille de trèfle (pour lesquels s'impose peu à peu la nouvelle nomenclature de "trefoil family factor" : TFF1 pour pS2, TFF2 pour hSP et TFF3 pour ITF), qui réalisent la plus forte percée dans le domaine des recherches sur la cytoprotection de l'épithélium gastro-intestinal par le mucus. Une quarantaine de communications sont commentées ci dessous, selon un plan désormais classique allant de la physiologie à la physiopathologie du tractus digestif.

Ce nombre important de communications réservées au mucus digestif lors de la DDW 1999, justifie, s'il en était besoin, l'intérêt d'un support d'information spécifique tel que **Mucus Dialogue**.

Rafael GARCIA-VILLAR et Jean FIORAMONTI  
Unité Neuro-Gastroentérologie & Nutrition, INRA, Toulouse, France

## ŒSOPHAGO-PROTECTION

• L'expression des gènes codant pour les différentes familles de mucines (MUC1 à 8) n'est pas uniforme tout au long du tube digestif. Des profils particuliers d'expression sont en général associés à chaque portion anatomique, sauf pour l'œsophage qui reste de ce point de vue mal étudié. Arul et al (Bristol, Royaume Uni) (#G496) ont rassemblé des coupes histologiques d'œsophage provenant de 8 patients qui avaient subi une gastrectomie totale pour cancer de l'estomac mais qui présentaient un œsophage normal. Ils y appliquent des anticorps sélectivement dirigés contre les mucines 1 à 6. Les protéines MUC1 et MUC4 apparaissent très fortement exprimées à la surface de l'épithélium squameux stratifié de 7 échantillons sur 8 ; MUC 5B s'exprime quant à elle fortement dans toutes les glandes sous-muqueuses profondes mais pas au niveau des canaux. En revanche, MUC 2, 3, 5AC et 6 ne sont jamais exprimées dans les échantillons. Il semblerait donc que l'œsophage normal présente bien un profil spécifique de sécrétion de mucines, dont la détermination précise serait fort utile

pour l'identification des altérations physiopathologiques telles que celles liées aux œsophagites par reflux ou à l'œsophage de Barrett (EB).

• La présence d'un gel de mucus à la surface de l'épithélium squameux de l'œsophage est, en fait, assez controversée. L'équipe d'Adrian Allen (Dixon et al, Newcastle et Hull, RU) (#G646) s'y est intéressée en étudiant des biopsies humaines à l'aide d'une technique nouvelle d'étude *in situ* qui évite de rompre le gel de mucus et de coupes cryostatiques de muqueuse gastrique. Leur étude montre de façon claire l'absence totale de gel de mucus - et donc l'absence d'une barrière pré-épithéliale protectrice - au niveau de l'œsophage normal. En revanche, la muqueuse de l'EB est recouverte d'un gel continu d'une épaisseur moyenne de 90 µm, probablement associée à la recrudescence des reflux acides gastriques. Les auteurs retrouvent cette même absence de gel muqueux sur l'œsophage de deux espèces animales, le rat et le porc, chez lesquels la muqueuse gastrique à l'instar de l'homme, est recouverte d'une épaisse couche de gel de mucus.

**BEAUFOUR IPSEN**  
Pharma

## CYTOPROTECTION GASTRIQUE

• Une fonction importante du mucus gastro-intestinal consiste à assurer la protection de l'épithélium contre le stress oxydatif. Ainsi, un rôle de "piégeur" de radicaux libres a été attribué aux mucines. Knight et al (Newcastle RU et Paris, France) (#G947) ont comparé les effets d'une attaque par des radicaux libres sur un gel de mucines intact, sur des mucines purifiées par digestion protéolytique à la papaïne et sur des mucines purifiées mises en présence de diosmectite, une argile anti-diarrhéique. Il en ressort que les radicaux libres sont incapables de détruire la structure du gel de mucus intact. En revanche, ils fragmentent rapidement les mucines préalablement purifiées, générant des produits de plus petite taille que ceux résultant de la digestion par la papaïne (les auteurs postulent que les radicaux libres peuvent accéder à des sites situés dans les régions hautement glycosylées des mucines qui sont résistantes à la dégradation protéolytique). La diosmectite, qui se lie fortement aux mucines, freine la dégradation des mucines purifiées par les radicaux libres, comme le montre un ralentissement de la chute de viscosité de la solution de mucines purifiées provoquée par l'attaque oxydative. Cette étude met en évidence le rôle anti-oxydant des composants non-muciniques du mucus.

• Le mécanisme pathologique du développement des dysplasies et des adénocarcinomes dans l'EB est mal connu. Il est possible cependant d'anticiper la sévérité des lésions par le dosage de paramètres biochimiques tels que l'EGF (*epidermal growth factor*), le TGF $\alpha$  (*transforming growth factor  $\alpha$* ), la prostaglandine E2, ou encore les mucines gastriques. Par ailleurs, le tabagisme est souvent évoqué parmi les facteurs de risque d'aggravation des processus physiopathologiques du tractus digestif supérieur. Ces observations ont amené Poplawski et al (Kansas City, USA) (#G1317) à tenter d'établir une relation entre le "statut de fumeur" et les paramètres précédemment cités, mais aussi le pH et la sécrétion de pepsine. Leur étude, menée chez 43 patients présentant un EB (26 fumeurs et 17 non-fumeurs d'âges comparables) révèle, dans un premier temps, que le pH, la sécrétion de pepsine et les concentrations d'EGF et de TGF $\alpha$  sont similaires dans les deux groupes. En revanche, le taux de mucines gastriques était supérieur de 51% chez les non-fumeurs qui mon-

traient aussi une tendance à avoir des concentrations de PGE2 plus élevées que les fumeurs. Il est donc possible que les effets aggravants des troubles gastro-intestinaux attribués au tabac soient liés, au moins en partie, à l'action de celui-ci sur le mucus gastrique. Malheureusement les auteurs n'établissent aucune relation entre le statut de fumeur et la sévérité des atteintes de la muqueuse.

• Le rôle des "peptides en feuille de trèfle" dans les mécanismes de réparation de la muqueuse gastro-intestinale est bien établi. Ainsi, l'ITF ("*intestinal trefoil factor*" ou TFF3) est produit, conjointement avec les glycoprotéines muciniques, par les cellules caliciformes de l'intestin. Luo et al (Tochig, Japon) (#G2434) ont voulu savoir si l'ITF était présent constitutivement dans l'estomac et s'il y était éventuellement impliqué dans le processus de réparation des lésions gastriques. Ils utilisent un modèle de gastrite aiguë à l'indométhacine (20 mg/kg, gavage intragastrique) chez le rat, pour mesurer par immunohistochimie l'expression de l'ITF parallèlement à celle d'un marqueur de prolifération cellulaire, l'ANCP (antigène nucléaire des cellules en prolifération). Sur des échantillons de muqueuse saine, ils observent une expression d'ITF faible au niveau des cellules du collet des glandes gastriques, plus forte au niveau de la base des glandes du fundus et très forte au niveau des glandes duodénales où l'ITF est co-exprimé avec les mucines, mais jamais d'expression d'ITF au niveau de l'épithélium superficiel gastrique. L'indométhacine provoque des lésions hémorragiques du fundus après 3 h et des érosions ou même des ulcérations antrales après 24 h ; la ré-épithélialisation des ulcères intervient généralement dès 72 h. Entre 24 et 72 h l'expression d'ITF augmente significativement autour des sites d'ulcération gastrique, parallèlement à celle de l'ANCP, mais pas au niveau des parties saines ou des foyers d'ulcération, suggérant une participation active du trefoil peptide à la ré-épithélialisation et à la guérison de l'ulcère.

• Moncur et al (Leeds et York, RU) (#G2743) ont recherché chez des patients présentant un ulcère peptique, des polymorphismes éventuels des gènes codant pour deux familles de trefoil peptides, appelés selon la nouvelle nomenclature TFF1 (pour pS2) et TFF2 (pour hSP). Ces polymorphismes pourraient prédisposer ces patients à la survenue d'ulcères peptiques, en altérant éventuellement la fonction première de ces peptides protecteurs de l'épithélium.

Les auteurs extraient l'ADN génomique d'échantillons sanguins prélevés, d'une part, chez 75 patients ayant subi une chirurgie pour ulcère peptique et, d'autre part, chez 60 employés de l'hôpital supposés sains. Par des méthodes de biologie moléculaire, ils identifient et séquentent un polymorphisme sur l'exon 1 du gène TFF2 chez 5 des 75 échantillons d'ulcères (6,7%) contre 1 seul sur les 60 contrôles (1,7%). Malgré l'absence d'indications statistiques sur la signification éventuelle de cette différence, les auteurs considèrent qu'il s'agit là d'une observation qui pourrait avoir un intérêt prédictif si elle venait à se confirmer sur un plus grand nombre d'échantillons.

MUCUS ET  
HELICOBACTER PYLORI

• Foukas et al (Athènes, Grèce) (#G712) ont comparé l'expression du trefoil peptide pS2 (ou TFF1) avant et après éradication d'*Helicobacter pylori* (Hp) chez 24 patients symptomatiques. Pour chacun d'eux, ils prélèvent deux biopsies antrales et deux biopsies fundiques ; l'étude histologique et le CLO-test mettent conjointement en évidence 18 patients Hp-positifs [Hp(+)] et 6 Hp-négatifs [Hp(-)]. Une thérapie d'éradication est ensuite appliquée chez les patients Hp(+) et une endoscopie pratiquée environ 100 jours après. Les auteurs observent un niveau d'expression de pS2 par les cellules épithéliales gastriques similaire chez les patients Hp(+) et chez les Hp(-). En revanche, pS2 n'est jamais exprimé dans les zones de métaplasie intestinale. De même, l'expression de pS2 reste à des niveaux comparables après éradication de Hp. Il semble donc que l'infection par Hp perturbe les mécanismes de protection de la muqueuse gastrique par un mécanisme indépendant de pS2.

• Des études préliminaires ayant montré que l'expression de MUC5 (mucine de l'épithélium superficiel gastrique) diminuait chez les patients porteurs d'Hp et était restaurée après éradication, ont amené Byrd et al (Detroit, USA) (#G562) à rechercher les effets de Hp sur la synthèse de mucines par des cellules épithéliales gastriques en culture (lignée KATO III). Ils notent que la synthèse totale de mucines était inhibée pour plus de 80% à 24 h (dont plus de 50% dès la 4<sup>ème</sup> heure) par incubation de ces cellules en présence d'Hp. Par la technique de Western blot à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, les auteurs ont pu préciser que Hp diminuait de façon spécifique l'expression

des protéines MUC5 et MUC1 (qui passent à 36% et 11% du témoin respectivement). Ils en concluent que si une telle inhibition venait à se produire *in vivo* elle serait de nature à fragiliser la couche de mucus et donc à compromettre la protection de l'épithélium gastrique.

- La relation entre la présence de Hp et l'expression des trefoil peptides intéresse Moncur et al (Leeds, RU) (#G1124) qui disposent de prélèvements tissulaires antraux provenant de 39 patients ayant subi une endoscopie gastro-intestinale haute, dont 16 Hp(+) et 23 Hp(-) vérifiés conjointement par CLO-test et histologie. Ils font appel à la RT-PCR semi-quantitative pour comparer l'expression des ARN messagers (ARNm) codant pour les trefoil peptides TFF1 et TFF2. L'expression de ces deux familles de peptides apparaît fortement diminuée chez les patients Hp(+) en comparaison avec les témoins Hp(-), ce qui pourrait constituer un des mécanismes pathogéniques par le biais duquel Hp contribue au développement de l'ulcère peptique.

- Hp provoque une infection chronique de l'estomac humain qu'il colonise. Puisqu'il se loge dans la couche de mucus, il est probable que Hp possède une affinité particulière pour les mucines. Or l'estomac humain produit essentiellement deux mucines, MUC5AC et MUC6. L'équipe de KMAJ Tytgat (Van den Brink et al, Amsterdam et Rotterdam, Pays-Bas) (#G1499) ont étudié par double ou triple marquage immunohistochimique à l'aide d'anticorps spécifiques, la colocalisation de ces deux mucines et leur liaison avec Hp au niveau de la muqueuse gastrique. Ils disposent pour ce faire d'échantillons provenant de 57 patients, dont 16 sains, 26 positifs pour Hp, 13 pour lesquels Hp a été récemment éradiqué, et 2 traités pour éradication sans succès. Les deux mucines ne sont jamais colocalisées et leur expression est similaire chez les quatre groupes : MUC5AC est retrouvée sur l'épithélium superficiel et dans la partie haute du collet, tandis que MUC6 se limite à la partie

basse du collet. De son côté Hp montre une forte colocalisation avec la protéine MUC5AC sécrétée et avec la partie apicale des cellules qui les sécrètent ; en revanche aucune colocalisation entre Hp et MUC6 n'a été observée. Il apparaît donc que MUC5AC et MUC6 ont des domaines d'expression bien distincts dans l'estomac humain ; c'est MUC5AC qui semble jouer le rôle de protéine d'adhérence de Hp à la paroi gastrique.

- Le rôle des facteurs pathogènes bactériens de Hp, VagA et CagA, ont été étudiés par l'équipe de S. Wagner et K.F. Sewing (Winfield et al, Hanovre, Allemagne) (#G1549) sur la lignée cellulaire HM02 de cellules muqueuses gastriques humaines. Ces auteurs utilisent différents sérotypes de Hp, porteurs des facteurs cytotoxiques VagA et CagA (Hp64, Hp57, Hp87) ou non porteurs. Ils mesurent la synthèse de mucines en dosant l'incorporation de N-acétyl-[<sup>14</sup>C]D-glucosamine dans les glycoprotéines intracellulaires. Leurs résultats montrent, qu'après 12 à 24 h d'incubation en présence de Hp, l'incorporation intracellulaire du marqueur, donc la synthèse de mucines par les cellules muqueuses gastriques, est inhibée (alors que, dans les mêmes conditions de co-incubation, *C. jejuni* augmente l'incorporation du marqueur). Ils montrent également que les sérotypes cytotoxiques de Hp, CagA et VagA positifs, possèdent une capacité inhibitrice deux fois supérieure à celle des sérotypes dépourvus de ces facteurs. Le risque accru de développer un ulcère peptique lorsque l'on se trouve en présence de ces souches cytotoxiques de Hp, pourrait trouver une explication dans cette capacité accrue à inhiber la synthèse de mucines gastriques.

#### MUCUS ET SÉCRÉTION ACIDE

- Johansson et al, Uppsala, Suède (#G874) avaient précédemment décrit un gradient de pH dans l'épaisseur de la couche de mucus au cours de la sécrétion d'acide gastrique, avec un pH quasi-neutre à la surface même de l'épithélium.

Ils avaient également démontré que l'acide est sécrété au niveau de zones spécifiques en forme de canaux, situées juste au dessus de l'abouchement des cryptes. La question nouvelle à laquelle ces auteurs ont tenté de répondre était de savoir si ces canaux étaient préformés ou bien si l'acide et/ou la pepsine les "creusaient" dans le mucus au moment de la sécrétion sous la poussée des fortes pressions intraglandulaires. Une technique de microscopie intravital leur a permis de photographier *in situ* la muqueuse gastrique marquée à l'aide d'un colorant vital, le Rouge Congo, sensible au pH (bleu : pH<3,5 ; rouge : pH>5) chez trois groupes de rats anesthésiés : groupe 1, sécrétion acide spontanée ou stimulée par la pentagastrine ; groupe 2, sécrétion acide inhibée depuis quelques heures (oméprazole 400 µmol/kg, une fois par jour) ; groupe 3, sécrétion totalement bloquée (oméprazole 200 µmol/kg, toutes les 8 heures pendant 7 jours). Les clichés du groupe 1 montrent l'ouverture des cryptes colorée en bleu par la sécrétion acide, d'où partent des filaments, également bleus, qui traversent l'épaisseur du mucus jusqu'à la lumière gastrique. Dans le groupe 2, où la sécrétion acide n'était inhibée que depuis quelques heures, les canaux filamenteux et l'ouverture des cryptes sont rouges. Enfin dans le groupe 3 qui n'a pas eu de sécrétion acide depuis une semaine, les cryptes sont rouges et il n'y a pas de canaux colorés dans le mucus.

- Ces résultats montrent que l'acide et la pepsine sont bien transportés à travers des canaux creusés dans le mucus jusqu'à la lumière de l'estomac ; si la sécrétion est momentanément interrompue, les canaux ne se referment pas, indiquant une modification irréversible du mucus ; si l'interruption persiste au delà de quelques jours, alors la couche de mucus se renouvelle et les canaux disparaissent, ce qui permet aux auteurs d'affirmer que les canaux ne sont pas préformés dans le mucus.

## MUCUS ET VOIES BILIAIRES

#### SYNTHÈSE DES MUCINES ET LITHOGENÈSE

- La prostaglandine E2 (PGE2) qui stimule la sécrétion de mucus par la vésicule biliaire, est considérée à l'instar du cholestérol, comme un facteur favorisant la formation de lithiases. Kim et al (Inchon, Corée du Sud) (#G62) ont eu recours à quatre groupes de dix cobayes pour vérifier les effets respectifs de ces deux facteurs :

un groupe (contrôle) nourri de façon standard ; deux groupes (A et B) nourris de la même façon et traités par de la di-méthyl PGE2 (dmPGE2 ; respectivement 15 et 30 mg/kg/j par voie intrapéritonéale) ; un groupe (C) avec une alimentation riche en cholestérol et acide cholique. Ils dosent les lipides sériques et la densité des mucines biliaires par spectrométrie infra-rouge. Leurs résultats montrent une augmentation significative de la densité des glycopro-

téines muciniques chez les trois groupes traités comparés au groupe contrôle, avec un effet lié à la dose pour les 2 groupes (A et B) traités à la dmPGE2. De même le nombre de lithiases augmente progressivement : 3 dans le groupe A, 7 dans le B, 10 dans le C, aucune chez les témoins.

- Les auteurs en concluent, sans surprise, que l'augmentation de la densité des mucines biliaires favorise la formation des calculs.

# MUCUS, INTESTIN GRÈLE ET CÔLON

## CYTOPROTECTION

• La radiothérapie tout comme la chimiothérapie, appliquées à fortes dose, peuvent être à l'origine d'une inflammation, voire de lésions plus graves de la muqueuse intestinale. La prévention de ces effets indésirables se solde souvent par un échec. L'ITF (TFF3) étant un facteur protecteur produit par les cellules caliciformes de l'épithélium intestinal, l'équipe de D. Podolsky (Beck et al, Boston, USA) (#G2133) a entrepris une étude afin d'apporter des arguments en faveur d'une utilisation prophylactique de ce trefoil peptide pour ces indications, qui sont relativement fréquentes. Ils soumettent des souris "knock-out", chez lesquelles le gène de l'ITF a été supprimé (souris ITF-KO) et leurs congénères "sauvages", à l'un de ces trois traitements de chimio- et/ou radiothérapie : methotrexate (MTX ; 40 mg/kg ; voie ip) ; 5FU (75 mg/kg ; ip) ; MTX (150 mg/kg ; ip) 6 h avant une irradiation totale du corps de 6 Gray. Quelque soit le traitement appliqué, les souris ITF-KO présentent des diarrhées plus sévères, des pertes sanguines fécales, une perméabilité intestinale et des pertes de poids plus importantes que les souris normales ; l'apport d'ITF exogène (10 mg/kg) par voie orale réduit dans tous les cas la sévérité de ces troubles. Cette étude montre bien que la perte de la capacité de produire l'ITF aggrave les conséquences délétères sur la muqueuse intestinale de la chimiothérapie ou la radiothérapie.

• Les patients porteurs d'*Entamoeba histolytica* ne développent pas tous des maladies ambieuses invasives, telles que les colites ou des abcès hépatiques. On observe plutôt chez eux la présence de trophozoïtes dans la lumière colique, rattachés physiquement à l'épithélium muqueux par une glycoprotéine. Varyam et al (Cleveland et Columbus, USA) (#G3635) ont cherché à comprendre le rôle de certaines bactéries de la microflore colique (*Ruminococcus torques* et *Bifidobacterium infantis*) qui, parce qu'elles dégradent le mucus, sont aussi capables de rompre ces liaisons glycoprotéiques et pourraient, de ce fait, constituer un moyen de défense de l'organisme contre *E. histolytica*. Ils utilisent des porcelets gnotobiotiques de trois jours, porteurs de  $10^6$  trophozoïtes d'*E. histolytica* : quatre d'entre eux (animaux tests) reçoivent en plus  $10^9$  unités d'*Escherichia coli* et les deux souches de bactéries dégradées de mucus ; trois autres porcelets (témoins) ne reçoivent que *E. coli*. Les animaux sont abattus après cinq semaines. L'ensemble des paramètres biologiques mesurés (consistance des féces, gain de poids, absence de diarrhées ou d'ulcérations, muqueuses caecale et colique généralement érythémateuses) étaient similaires dans les deux groupes. En revanche, les quatre animaux tests ont présenté nettement moins de trophozoïtes adhérents (3 sur 55 champs microscopiques X100) dans la couche de mucus du caecum

que les porcelets témoins (19 sur 31 champs). Ces résultats suggèrent donc que les bactéries dégradées de mucus pourraient servir de moyen de défense primaire de l'hôte, en s'attaquant mécaniquement au point d'ancrage d'*E. histolytica*.

• Le gel de mucus isole physiquement les cellules épithéliales du contact direct avec une flore bactérienne intestinale qui dans certains cas pourrait s'avérer invasive. Desrumeaux et al (Lille et Paris, France) (#G3790) ont testé la capacité de différentes mucines (intestinales : MUC2, MUC3 et MUC4 ; gastriques : MUC5AC, MUC6) à prévenir la survenue d'une inflammation épithéliale sous l'effet d'une bactérie invasive *Shigella flexneri*. Ils travaillent sur trois lignées cellulaires dérivées de la lignée HT29 de cellules épithéliales d'adénome colique humain : HT29/G- sécrétant très peu de mucines ; HT29/FU qui exprime MUC1, 2, 4 et 5 ; HT29/MTX qui exprime MUC1, 2, 3, 5B et 5AC.

Ces auteurs observent que la présence de mucines au pôle apical des cellules épithéliales exerce bien un effet protecteur contre l'infection par *S. flexneri*, révélé par une diminution de la production de TNF $\alpha$  par les cellules en culture ; cette protection se trouve renforcée dans la lignée HT29/MTX qui produit MUC3 et MUC5AC. Concernant la bactérie, il semble que *Shigella* n'ait pas besoin d'envahir les cellules épithéliales pour induire la synthèse de TNF $\alpha$ , mais que cette sécrétion soit provoquée par des produits libérés par la bactérie dans la couche de mucus.

• Les probiotiques non-pathogènes, tels que *Bifidobacterium bifidum* sont de plus en plus fréquemment utilisés comme "régulateurs" de la fonction digestive, notamment pour lutter contre la survenue de diarrhées aiguës chez l'enfant et pour leur capacité à inhiber la réplication des rotavirus. Cette dernière propriété étant partagée par certaines mucines intestinales, Mack et al (Omaha, USA) (#G3930) ont voulu vérifier si *B. bifidum* était capable d'altérer l'expression du gène de MUC2, sur la lignée cellulaire HT29. Le niveau d'expression de MUC2 est doublé après 90 mn lorsque les cellules HT29 sont co-incubées avec  $10^{10}$  ou  $10^6$  *B. bifidum*/boîte de culture, par rapport à une culture témoin sans probiotique.

Les auteurs en concluent que *B. bifidum* pourrait exercer ses effets bénéfiques, par exemple dans la prévention de l'infection et l'élimination des pathogènes viraux du tube digestif, par des mécanismes aboutissant à la surexpression de gènes de mucines intestinales.

• Les trois familles de trefoil peptides (TFF1, TFF2 et TFF3) sont surexprimées autour des foyers lésionnels de la muqueuse gastro-intestinale. On ignore cependant si ces peptides contribuent à renforcer la résistance tissulaire aux agressions et s'ils sont impliqués dans l'accélération du processus de restauration de la muqueuse. Marchbank et al (Londres et Leicester, RU ; Melbourne,

Australie) (#G4000) ont créé une souche de souris transgéniques surexprimant le peptide TFF3 (ou ITF) dans le jéjunum, chez laquelle ils ont testé la résistance de la muqueuse jéjuno-iléale dans deux modèles de lésions, *in vivo* (indométhacine ; 85 mg/kg ; sc) et *in vitro* (acide chlorhydrique ; 50 mM). Ils montrent que la surexpression de TFF3 dans leur modèle se limite au jéjunum, et qu'il n'y a pas de différence dans la hauteur des villosités ou leur prolifération entre les transgéniques et les témoins. Cependant la muqueuse jéjunale des souris transgéniques présente une moindre sensibilité à l'indométhacine (29% de réduction de la hauteur des villosités contre 51% chez les témoins) et à l'HCl (35% de réduction chez les transgéniques contre 65% chez les témoins), alors que la muqueuse de l'iléon des souris transgéniques, sur laquelle TFF3 n'était pas surexprimé, avait une sensibilité équivalente à celle des témoins.

La surexpression de TFF3 au niveau du jéjunum entraînerait donc bien une résistance tissulaire accrue à la survenue de lésions, ce qui permet d'attribuer à ce peptide un rôle dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse à l'état constitutif. En revanche, il n'a pas été observé de différences dans la prolifération, la migration, ou l'apoptose cellulaires entre les souris transgéniques et les témoins, suggérant que TFF3 n'est pas impliqué dans l'accélération des processus de réparation d'une muqueuse agressée.

• Le monoxyde d'azote (NO) figure en bonne place parmi les médiateurs susceptibles d'être impliqués dans le mécanisme d'action de TFF3 (ou ITF), visant à maintenir l'intégrité de la muqueuse. Tan et al (Chicago, USA) (G4079) ont étudié sur une lignée de cellules épithéliales (IEC-18) stimulée par ITF, la régulation de la NO synthétase inducible (iNOS), la production de NO et l'effet de celui-ci sur la migration des cellules induite par ITF. L'ajout d'ITF au milieu de culture multiplie jusqu'à 5 fois en une nuit, en fonction de la concentration, la production de nitrite par les cellules. Cette production est bloquée par deux inhibiteurs spécifiques de l'iNOS, le composé 1400W (2  $\mu$ M) ou l'aminoguanidine (0,1 mM) ; elle est au contraire renforcée lorsque les cellules IEC-18 sont mises en présence simultanément d'ITF (2,5  $\mu$ M) et de mucines (1 mg/ml). Cet effet de l'ITF s'accompagne d'une présence accrue de la protéine iNOS, détectée par immunoprécipitation. De plus, la migration cellulaire induite par ITF (2,5  $\mu$ M) est elle-même réduite par les inhibiteurs de l'iNOS, mettant en évidence une implication du NO endogène dans ce processus.

## SYNTHÈSE ET RÉGULATION

• La structure moléculaire caractéristique des peptides en feuille de trèfle est formée par des ponts disulfure entre six résidus cystéine ; un 7<sup>ème</sup> résidu cystéine existe et

permet la formation d'un homodimère, structure dont on pense qu'elle permet au trefoil peptide de rester fonctionnel à la surface luminale. Kinoshita et al. de l'équipe de D. Podolsky (Boston, USA) (#G2446) se sont intéressés aux caractéristiques structurales de l'ITF humain, qui sont nécessaires pour assurer les fonctions biologiques de celui-ci, en particulier la migration cellulaire et la signalisation. Par des techniques de biologie moléculaire, les auteurs construisent 6 ITF mutants, où les résidus cystéine sont remplacés un à un par des résidus sérine et un ITF non-dimérisé où le 7<sup>ème</sup> résidu cystéine est muté. Ils testent ensuite les effets des produits de ces mutagénèses sur la migration de cellules épithéliales IEC-6 et HT29 en culture et sur l'activation du récepteur de l'EGF (*epithelial growth factor*). Les ITF mutants qui ont des "motifs trefoil" incomplets ou l'ITF non-dimérisé, présentent une activité de migration cellulaire réduite par rapport à l'ITF natif normal. De même, l'ITF natif sti-

mule le récepteur de l'EGF en favorisant la phosphorylation de la tyrosine, ce que ne fait aucun des ITF mutants.

Il apparaît par conséquent que l'ITF ne semble pouvoir assurer ses principales fonctions biologiques qu'à la condition de présenter une structure ternaire complète et en particulier un motif en trèfle intact.

- Les mécanismes de régulation du gène de TFF3 commencent à être identifiés. Après avoir observé que le butyrate inhibait fortement l'expression de ce gène, l'équipe d'A. Giraud (Tran et al, Melbourne, Australie) (#G4091), a cherché à identifier un "butyrate response element" (BRE) sur le promoteur du gène TFF3 humain (hTFF3). La caractérisation de ce BRE permettrait de proposer un mécanisme possible de régulation du gène hTFF3 par le butyrate. Ces auteurs procèdent à des études de compétition de liaisons moléculaires (technique dite de "déplacement de mobilité de gel" ou GMSA) sur des extraits nucléaires de cellules de cancer colique LIM

1215 traitées au butyrate. Ils utilisent pour ce faire une sonde du promoteur de hTFF3 marquée au <sup>32</sup>P contenant le BRE putatif (AGC-CACAGC\*CA) et des compétiteurs (BRE "froid" non-radioactif, BRE-cyclin-D1-, BRE mutant, ADN sans relation avec BRE). Les résultats de l'étude de GMSA mettent en évidence une interaction protéine-BRE qui, dans les études de compétition, est totalement inhibée par le BRE "froid", partiellement par le dérivé cyclin-D1-BRE, mais pas par les deux autres compétiteurs sans analogie moléculaire avec le BRE. Le BRE identifié aurait un poids moléculaire de 80 KDa environ, apparaissant sous la forme de deux bandes de 33 et 46 KDa, suggérant l'existence d'un complexe de 2 protéines ou 2 sous-unités. Par ailleurs, une étude GMSA avec d'autres extraits de cancers coliques ou gastriques n'exprimant pas TFF3, ne présentent aucune activité de liaison. Il s'agit, selon les auteurs, de la première étude proposant un mécanisme d'action génomique spécifique pour le butyrate.

## MUCUS ET MICI

### INFLAMMATION EXPÉRIMENTALE

- L'aggravation des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) peut être liée à des altérations des régulations immunitaires, des mécanismes réparateurs des lésions et/ou de la fonction de la barrière épithéliale, dans lesquelles des facteurs luminaux peuvent jouer un rôle primordial. Ainsi, des souris déficientes en IL-2 [IL2(-/-)] développent des colites sévères dès leur jeune âge en milieu conventionnel, mais pas en milieu "germ-free". Ces souris IL2(-/-) ne présentent pas d'anomalie de la barrière muqueuse. Une immunodéficience plus prononcée est obtenue en croisant ces souris avec une souche (appelée  $\beta$ 2m) dépourvue de complexe majeur d'histocompatibilité : leur produit (IL2(-/-)/ $\beta$ 2m) développe spontanément des colites, avec toutefois une rémission vers l'âge de 24 à 30 semaines. Beck et al (équipe de D. Podolsky, Boston, USA) (#G3457) ont croisé ces souris immunodéficientes avec d'autres qui n'exprimaient pas le gène de l'ITF (ITF(-/-)) et obtenu des souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m/ITF(-/-), porteuses à la fois d'altérations immunitaires et épithéliales. Ils ont utilisé ces deux modèles afin de mettre en évidence le rôle de la fonction barrière intestinale et de la réparation des lésions (dans lesquels ITF est un acteur majeur) dans la colite à médiation immunitaire observée chez les souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m. Leur première observation est que les deux modèles de souris développent spontanément des colites tout à fait similaires en termes de cinétique d'installation et de sévérité. Cependant, à 24-30 semaines, les souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m/ITF(-/-) ne présentent pas de rémission comparable à celle des

souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m. De plus, macroscopiquement, l'inflammation se limite au côlon proximal chez les souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m (33,8% de la longueur du côlon) alors que les souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m/ITF(-/-) présentent plutôt une pancolite (78,9% du côlon). Enfin, l'épaisseur de la paroi, l'inflammation et l'activité myéloperoxydase sont significativement plus élevées chez les souris IL2(-/-)/ $\beta$ 2m/ITF(-/-).

Ces résultats laissent donc apparaître que la suppression du gène de l'ITF augmente la sévérité à long terme de la colite, ce qui suggère une interaction synergique entre anomalies épithéliales et immunitaires dans le développement chronique de la colite.

- Soriano et al (Barcelone, Espagne ; Londres, RU ; Bagsvaerd, Danemark) (#G3569) s'intéressent aux effets cytoprotecteurs éventuels de TFF2, dont le rôle protecteur est bien établi sur des lésions gastriques, sur un modèle de colite expérimentale au DSS (dodécyl sodium sulfate) chez la souris. Dans ce modèle, le DSS est ajouté pendant quatre jours (de J0 à J3) à raison de 5% (poids/volume) dans l'eau de boisson de trois groupes de souris Swiss-Webster mâles, traitées également entre J0 et J9 par : groupe 1, l'excipient méthylcellulose (1%) ; groupe 2, le TFF2 (2mg/g, intracolique) ; groupe 3, le TFF2 (2,4 mg/g, sous-cutané). Un quatrième groupe n'a reçu le TFF2 en intracolique qu'à partir de J4, c'est à dire une fois la colite établie. Dans ces conditions, il apparaît que TFF2, administré préventivement par voie intracolique, exerce une action préventive modérée sur la colite induite par le DSS (moins de diarrhées et de saignements rectaux que chez les souris qui ne reçoivent que l'excipient). En revanche, TFF2 est totalement inactif par voie sous-cutanée et se révèle en outre incapable de guérir la colite induite par

le DSS lorsque celle-ci est déjà établie.

### INFLAMMATION INTESTINALE

- L'épithélium colorectal humain exprime les glycoprotéines muciniques MUC1 à MUC4, ainsi que le trefoil peptide TFF3. Des études récentes ont par ailleurs montré que des épisodes actifs de maladie de Crohn peuvent être associés à une néo-expression des peptides TFF1 et TFF2.

Longman et al (Bristol et Londres, RU) (#G3925) se sont attachés à déterminer les profils d'expression des gènes des mucines et des trefoil peptides au cours d'épisodes sévères de colite ulcéreuse (CU) et à vérifier si des modifications de la composition de la barrière supra-muqueuse permettaient de prédire l'issue d'une thérapie visant à traiter la CU. Ils ont donc procédé à une étude rétrospective sur des échantillons tissulaires de 13 patients qui avaient répondu favorablement à une thérapie stéroïdienne et de 14 autres qui, n'ayant pas répondu, ont subi une colectomie. Ces chercheurs observent que la CU n'est pas associée à une néo-expression de TFF1 ou TFF2. De même, les mucines MUC1 à 4 sont présentes de façon similaire dans les deux groupes. En revanche, la production du peptide TFF3 est significativement réduite chez les non-répondeurs par rapport aux patients ayant évolué favorablement (44% de cellules calciformes marquées par l'anticorps anti-TFF3 contre 79% respectivement).

Il semble donc que l'expression des gènes des mucines ne permette pas de prédire l'issue d'un traitement de la CU, alors qu'une chute significative de la production de TFF3 peut s'avérer un bon indicateur de l'échec probable d'une thérapie. Il apparaît en outre que le profil de production des trefoil peptides au cours de la colite ulcéreuse est différent de celui décrit pour la maladie de Crohn.

- Ces mêmes auteurs (Longman et al, Bristol et Londres, RU) (#G3926) se sont également intéressés à une structure cellulaire particulière, nouvellement identifiée en relation avec les ulcérations gastro-intestinales, sécrétant un mucus dont la composition varie au cours du temps et diffère de celle des zones adjacentes de la muqueuse. Il s'agit de l'UACL ("*ulcer associated cell lineage*") structure glandulaire vraisemblablement impliquée dans la restauration de l'épithélium. Les cellules de l'UACL expriment, en effet, les trois familles de trefoil peptides [pS2 (TFF1), hSP (TFF2) et hITF (TFF3)] et des mucines. C'est le profil d'expression de ces dernières que les auteurs se sont proposés de déterminer en utilisant 17 échantillons d'intestin grêle présentant une maladie de Crohn sur lesquels des

UACL avaient été identifiées histologiquement. MUC5B, MUC5AC et MUC6 sont trouvés dans les 17 échantillons : MUC5AC localisée au niveau de l'épithélium superficiel et des cellules du collet ; MUC6 limitée aux acini ; MUC5B distribuée sporadiquement. Par contre, MUC2, la mucine la plus sécrétée dans l'intestin grêle, n'est jamais exprimée dans les UACL.

- La présence d'ulcérations chroniques de l'intestin va de paire avec l'apparition des glandes d'UACL qui, outre les trefoil peptides et les mucines, sécrètent aussi des cytokines telles que l'EFG et le TGF $\alpha$  (transforming growth factor). Pera et al (Scottsdale, USA et Londres, RU) (#199) se sont demandé si les structures de type UACL apparaissent au niveau de la muqueuse de l'iléon lors d'une

pochite, pour y participer activement par leurs sécrétions spécifiques, à la restauration de la muqueuse inflammatoire. Pour ce faire, ils ont utilisé des biopsies provenant de 10 patients souffrant d'une pochite et 5 patients présentant un iléon terminal normal. Cinq des échantillons inflammatoires portaient des glandes de type UACL, souvent petites et/ou incomplètement formées, renfermant TFF2 dans les canaux et les acini et TFF1 au niveau de l'épithélium superficiel. Aucun des échantillons témoins n'a présenté de glandes de type UACL, ni exprimé TFF1 ou TFF2.

Par conséquent, les UACL semblent donc bien se former *de novo* en réponse à la pochite, ce qui est en accord avec un rôle primordial de ces glandes dans les processus de restauration de l'épithélium.

## MUCUS ET CANCERS

### CANCER DE L'ŒSOPHAGE

- L'origine cellulaire de l'œsophage de Barrett (EB) est mal connue. Des études préalables avaient montré l'existence d'un épithélium multicouche (EM) à la jonction néo-squamo-colonnaire chez des patients présentant un EB, cet EM pouvant constituer une forme précoce de métaplasie intestinale de l'œsophage. Glickman et al (Boston, USA) (#G1180) se sont donc attachés à décrire les caractéristiques biologiques de cet épithélium et plus particulièrement sa capacité à sécréter des mucines, sur des biopsies venant de 18 patients souffrant d'un EB avec EM, et sur 36 biopsies d'épithélium œsophagien normal (22 squameux ; 14 glandulaire). Ils observent que l'EM surexprime les sialomucines, les sulfomucines et à un degré moindre les mucines O-acétylées. En outre, l'EM présente à la fois les caractères phénotypiques d'un épithélium squameux et d'un épithélium de type colonnaire intestinal, ainsi que des capacités de prolifération et de différenciation très élevées.
- L'épithélium multicouche peut donc représenter un type d'épithélium intermédiaire à l'origine de l'évolution métaplasique de type intestinal de l'œsophage de Barrett.

### CANCER DE L'ESTOMAC

- Han et al (Pusan, Corée du Sud) (#G1830) ont effectué des études immunohistochimiques sur 63 échantillons de carcinomes gastriques et 54 échantillons de dysplasies épithéliales gastriques afin d'établir une relation entre une altération de l'expression des mucines MUC1, MUC2 et MUC5 et l'évolution de la dysplasie en carcinome. Il apparaît que la distribution des trois glycoprotéines muciniques étudiées est corrélée positivement avec l'état d'avancement de la tumeur : MUC1 (78% dans les dysplasies ; 100% dans les cancers précoces ; 100% dans les cancers avancés) ; MUC2 (33%, 48% et 90%, respectivement) ; MUC5 (35%, 43% et 92,5% respectivement). La présence de métastases s'accroît parallèlement au taux d'expression des peptides MUC2 et MUC5, les

plus fortes expressions étant retrouvées dans les carcinomes profondément invasifs.

- Ces résultats suggèrent que les altérations de l'expression des mucines (MUC1, MUC2 et MUC5) pourraient être corrélées avec des facteurs de pronostic de l'évolution vers la malignité d'une dysplasie épithéliale gastrique.

### CANCER DES VOIES BILIAIRES

- Il existe une bonne corrélation entre cholélithiases et carcinomes de la vésicule suggérant qu'une inflammation persistante pourrait moduler la tumorigénicité. Par ailleurs, une élévation de la concentration de PGE2 sous l'effet des cyclo-oxygénases *cox1* et *cox2* est observée dans la vésicule lithiasique. Enfin, dans la transformation maligne, une altération de la glycosylation des mucines affecte les capacités métastatiques et/ou invasives des cellules carcinomateuses. Kawamoto et al (Tokyo et Ibaraki, Japon) (#G60) ont étudié simultanément l'expression immunohistochimique de *cox1*, de *cox2* et des mucines MUC1 sialylées au niveau des sites primaires et métastatiques des carcinomes vésiculaires, afin de les corréler aux stades cliniques. Ils utilisent 15 échantillons de vésicules atteintes de cancers et 23 cas de cholécystites associées à des cholélithiases. *Cox2* est exprimée de façon similaire dans tous les cas de carcinomes, précoces ou avancés, mais pas dans les tissus non-cancéreux. En revanche, *cox1* est exprimée de façon équivalente, aussi bien dans les cellules cancéreuses que dans les non-cancéreuses.

En ce qui concerne les mucines MUC1 sialylées, elles sont présentes dans tous les cas de carcinome quelque soit leur stade clinique, alors qu'elles sont très faiblement représentées dans les dysplasies, hyperplasies ou métaplasies. C'est donc ce dernier indicateur qui semble le plus utile pour révéler la présence d'un carcinome avancé de la vésicule.

- Une étroite association existe aussi entre l'hépatolithiase et le carcinome des canaux biliaires, suggérant là aussi que l'inflammation chronique peut moduler la tumorigénèse des carcinomes biliaires. Les concentrations éle-

vées de PGE2 dans le tissu cancéreux suggèrent une recrudescence du catabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la phospholipase A2 (PLA2) et de la *cox*. C'est pourquoi, la même équipe (Asano et al, Tokyo, Ibaraki et Osaka, Japon) (#G134) a également cherché à corréler les niveaux d'expression de la PLA2, de la *cox* et de MUC1 sialylée avec les différents stades d'avancement du cancer. Ils disposent pour cela de prélèvements tissulaires provenant de 13 carcinomes de la vésicule et de 19 carcinomes du canal biliaire. Leurs résultats sont superposables à ceux obtenus lors de l'étude précédente sur les carcinomes vésiculaires.

Ainsi, il apparaît que si PLA2 et *cox2* semblent jouer un rôle important dans la progression des carcinomes biliaires, c'est surtout la présence de MUC1 sialylée qui pourrait constituer un bon marqueur des carcinomes biliaires avancés.

- La résection d'un cancer du canal biliaire n'assure pas la survie à long terme du fait de l'existence de métastases hépatiques. Takao et al (Kagoshima, Japon) (#G2260) ont relié l'expression de la protéine MUC1 dans les cancers des canaux biliaires et dans les métastases hépatiques avec l'évolution du cancer. A l'aide d'un anticorps monoclonal anti-MUC1, ils procèdent au marquage immunohistochimique de 73 échantillons de cancers biliaires. Ils détectent MUC1 dans 68,5% des 73 cas. Une expression élevée de MUC1 était retrouvée chez 78% des survivants à court terme pour 47% chez les survivants à long terme. De plus, les patients présentant des tumeurs exprimant fortement MUC1 ont un taux plus élevé de métastases hépatiques et des durées de survie significativement plus courtes que ceux qui expriment peu ou pas cette mucine. Un taux élevé d'expression de MUC1 est corrélé à un pronostic défavorable chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires.

### CANCER DU COLON

- La plupart des patients atteints de cancer colorectal sporadique (CCS) expriment l'an-

tigène sialyl-Tn associé aux mucines (STn) ; 15% d'entre eux cependant sont STn négatifs et bénéficient d'un bien meilleur pronostic que les STn positifs. Une proportion comparable de patients présente des tumeurs ayant un haut grade d'instabilité micro-satellitaire (ISM-H) et bénéficient également d'un bon pronostic. D'où l'hypothèse d'une corrélation entre une faible expression de STn et la présence d'un phénotype ISM-H.

Itzkowitz et al (New York, USA) (#1870) ont déterminé l'expression de l'antigène STn sur 39 échantillons chirurgicaux de CCS, classés en fonction de degré de présence du phénotype MSI (haut, bas, absent), du type histologique (mucineux, haut ou bas grade, solide/ciribiforme), du site et du stade de la tumeur. Dix patients sur 39 sont trouvés STn négatifs ; l'antigène STn est très fortement exprimé dans les tumeurs présentant un phénotype ISM-H et dans les tumeurs mucineuses ; par contre les tumeurs solides-ciribiformes n'expriment que très faiblement STn. Enfin, les auteurs n'observent aucune relation entre l'expression de STn et la localisation ou le stade de la tumeur.

Il s'agit là apparemment de la première étude qui établit une relation entre l'expression de l'antigène STn et le cancer colorectal sporadique avec une plus forte expression de STn dans les tumeurs mucineuses de phénotype IMS-H.

• Cette même équipe a voulu savoir quelle apomucine était porteuse de l'épitope STn qui se révèle être un marqueur de pronostic défavorable chez les patients atteints de cancer colique, et même un indicateur de risque

accru d'évolution cancéreuse pour ceux qui souffrent de colite ulcéreuse. Ogata et al, New York, USA) (#2101) ont transfecté une lignée de cellules cancéreuses coliques avec des ADNc de MUC1, MUC2 et MUC3. Ils montrent que STn peut être synthétisé indifféremment sur ces trois mucines. Il se pourrait même que ce soit la présence d'une activité glycosyltransférase importante dans ce type cellulaire, plutôt qu'une catégorie particulière d'apomucine qui soit déterminante de l'expression de STn.

• L'inhibiteur du cycle cellulaire p21 est un modulateur putatif de la méthylation de l'ADN surexprimé dans les carcinomes mucineux coliques qui surexpriment aussi le gène de MUC2. Siedow et al (Berlin, Allemagne) (#G2212) ont étudié la relation entre la surexpression de p21 et la méthylation de la région promotrice de MUC2 (une faible méthylation de la région promotrice se traduisant par une surexpression de MUC2). Leur étude fait appel à des techniques de biologie moléculaire (RT-PCR, Northern et Western blots pour l'expression de p21 et de MUC2 ; séquençage de l'ADN génomique pour déterminer le niveau de méthylation). Elle montre que la méthylation est bien le principal mécanisme régulateur de l'expression de MUC2, aussi bien sur des lignées de carcinome colique que sur des cellules mammaires ou pancréatiques. En effet l'étude met en évidence une forte corrélation entre les surexpressions respectives de p21 et de MUC2, ce qui suggère que p21 pourrait inhiber la méthylation de la région promotrice du gène MUC2.

• Donc, l'expression de MUC2 est bien altérée au cours du cancer colorectal, mais des données contradictoires faisant état, soit d'une augmentation, soit d'une diminution de MUC2, sont fournies par la littérature. Il a été montré par ailleurs qu'à la fois l'ARNm et la protéine MUC2 augmentent dans les adénomes villex.

Ces considérations ont amené Sylvester et al (Bristol, RU ; Lund, Suède) (#2250) à étudier la localisation intracellulaire de MUC2 sur 12 échantillons colorectaux normaux et sur 24 adénomes (9 tubulaires, 8 tubulovilleux, 7 villex). La protéine MUC2 est marquée par immunohistochimie à l'aide d'un anticorps polyclonal et recherchée au niveau de la membrane plasmique, du cytoplasme, de l'appareil de Golgi et des vésicules des cellules caliciformes. Les auteurs décrivent une augmentation du marquage dans le cytoplasme et le Golgi de tous les adénomes comparés aux tissus sains, ainsi que sur la membrane plasmique des adénomes tubulovilleux et villex. En revanche le marquage est significativement diminué dans les vésicules des cellules caliciformes de tous les adénomes.

Ces résultats mettent donc en évidence une altération de la localisation subcellulaire de MUC2 dans différents types d'adénomes recto-coliques qui pourrait expliquer les données contradictoires sur les variations de MUC2 dans les néoplasies colorectales publiées dans la littérature.

*Synthèse réalisée par  
Rafael GARCIA-VILLAR,  
INRA, Toulouse*

## DU LABORATOIRE DE RECHERCHE AU LIT DU MALADE : les conclusions du praticien

► L'importance numérique et qualitative des travaux consacrés au mucus digestif traduit l'espoir d'une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques en hépato-gastroentérologie. Si la majorité des communications concerne toujours des travaux expérimentaux réalisés *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal, il n'en demeure pas moins que les retombées cliniques potentielles sont évidentes.

► *L'œsophage de Barrett* se distingue de l'œsophage normal par la présence d'un gel de mucus continu, absent à l'état physiologique, dont la signification clinique n'est pas claire. En revanche, au niveau gastrique, il est bien démontré que le mucus est impliqué dans les mécanismes de réparation de la muqueuse gastro-intestinale. Ainsi, le pouvoir pathogène de certains sérotypes cytotoxiques d'*H. pylori* (CagA et VagA), et donc leur capacité à développer un *ulcère*, pourrait s'expliquer par la capacité élevée de ces souches à inhiber la synthèse de mucines gastriques.

► L'implication des mucines dans la *cytoprotection intestinale et colique après radiothérapie ou chimiothérapie* a été bien démontrée dans un travail expérimental

chez des souris délétées pour le gène de l'ITF, codant pour un facteur protecteur produit par les cellules caliciformes de l'épithélium intestinal. Ainsi, les effets délétères sur la muqueuse intestinale de la chimiothérapie et/ou la radiothérapie (diarrhée, hémorragie digestive, amaigrissement) étaient plus sévères dans le groupe souris délétées par rapport au groupe contrôle, effets corrigés par l'apport d'ITF exogène.

► *Les effets bénéfiques des bactéries probiotiques* sont de plus en plus reconnus. Certains de ces effets pourraient s'exercer grâce à la surexpression, par les bactéries probiotiques, de gènes de mucines intestinales, qui isolent physiologiquement les cellules épithéliales du contact direct avec les bactéries intestinales, participant alors à la prévention des infections intestinales ou à l'élimination de micro-organismes pathogènes du tube digestif.

► La diminution de l'effet protecteur du mucus intestinal contre l'invasion bactérienne au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales est également démontrée, avec des différences sensibles entre la *rectocolite hémorragique* et la *maladie de Crohn*. Certains modifications de l'expression des gènes de mucine pourrait constituer un fac-

teur prédictif de l'efficacité ou de l'échec du traitement. Au cours des *pochites*, il a été démontré que les UACL (*ulcer associated cell lineage*), structures glandulaires impliquées dans la restauration de l'épithélium, pouvaient se former *de novo* et participer activement, par leur sécrétions spécifiques, tréfoils peptides, mucines et cytokines, à la restauration de la muqueuse iléale inflammatoire.

► Les mucines ont également vraisemblablement un rôle de premier plan en *pathologie tumorale œsophagienne, vésiculaire et colique*, et certaines altérations de l'expression des mucines pourraient être corrélées à des facteurs pronostic et évolutifs de malignité.

► Ce rapide tour d'horizon confirme les vastes perspectives ouvertes par l'étude des mucines, aussi bien dans la compréhension des mécanismes de la cytoprotection gastro-intestinale muqueuse que dans le pronostic et le traitement d'affections inflammatoires ou tumorales digestives. A ce titre, ces travaux ne devraient plus être cantonnés à un réseau spécialisé de chercheurs fondamentalistes, mais devraient être conçus et élaborés en étroite collaboration avec des cliniciens de terrain.

*Dr Yoram BOUHNIC,  
Hôpital Lariboisière, Paris*