



HAL
open science

Les cellules tuft intestinales : de la régulation de l'immunité de type-2 à la carcinogenèse digestive Intestinale

Emmanuelle Sidot, François Gerbe

► **To cite this version:**

Emmanuelle Sidot, François Gerbe. Les cellules tuft intestinales : de la régulation de l'immunité de type-2 à la carcinogenèse digestive Intestinale. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2018, 13, 10.1016/S0001-4079(19)30325-5 . hal-02386991

HAL Id: hal-02386991

<https://hal.science/hal-02386991>

Submitted on 29 Nov 2019

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.

Communication

Les cellules tuft intestinales : de la régulation de l'immunité de type-2 à la carcinogène digestive

MOTS-CLÉS: INTESTIN. ÉPITHÉLIUM. IMMUNITÉ. TUMEURS COLORECTAL

Intestinal tuft cells : from type-2 immune response to carcinogenesis

KEY-WORDS : INTESTINE. EPITHELIUM. IMMUNITY. COLORECTAL NEOPLASMS

Emmanuelle SIDOT*, François GERBE**,**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les tissus épithéliaux agissent comme une interface d'échange privilégiée entre tissus de l'hôte et milieu extérieur, et jouent un rôle central dans la physiologie des êtres vivants. Le cas de l'épithélium intestinal en est le parfait exemple. Outre sa fonction dans l'absorption des nutriments, cet épithélium représente la plus grande surface de contact avec un environnement complexe dans lequel sont présents des milliards d'organismes commensaux, voire d'agents potentiellement pathogènes et de substances nocives. Une des questions clefs en physiologie digestive réside dans la compréhension des mécanismes fondamentaux permettant à la muqueuse intestinale de s'adapter de manière permanente à cet environnement. Cette communication écrite se place dans ce contexte et se propose de diffuser de la manière la plus didactique possible les données de recherches obtenues sur un type de cellules épithéliales encore méconnues à ce jour : les cellules tuft intestinales, dont la fonction de sentinelle mucoale vient d'être récemment découverte. Ne se voulant pas exhaustive, cette revue se focalisera sur les cellules tuft du tractus digestif. Après avoir rappelé aux lecteurs non avertis les bases de la physiologie de l'épithélium intestinal, nous dresserons l'historique de la caractérisation de ces cellules avant de détailler les travaux ayant conduit à la découverte de leur fonction dans l'immunité de type-2, ainsi que les données soutenant leur rôle dans les processus de carcinogène du tractus digestif.

SUMMARY

Epithelia are important surfaces of exchange between the host and its external environment. Their fundamental roles in regulating the physiology of living organisms, is particularly well illustrated by the intestinal epithelium. Related to its function in nutrients absorption, this epithelium represents the largest surface of contact with a complex luminal content, composed of billions of commensal bacteria, as well as potential pathogens or harmful compounds. Therefore, understanding the regulatory mechanisms involved in the permanent adaptation of the intestinal mucosa to external cues remains a critical question in digestive physiology. This communication will address this question, with a focus on recent results highlighting critical functions of the still poorly known tuft cells as mucosal sentinels. We will first introduce the minimal background on intestinal epithelial physiology for non-specialists readers, and then summarize important studies on the characterisation of these cells and their function in type-2 immunity. Finally, the role of tuft cells in cancer will be discussed in the light of recent reports.

* IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France. E-mail : Francois.gerbe@igf.cnrs.fr.

** Lauréat du prix Albert Sézary 2017.

INTRODUCTION

L'épithélium intestinal représente la plus grande surface de contact entre les organismes vivants et l'environnement extérieur, ces cellules étant en contact permanent avec un milieu potentiellement délétère. Les questions du rôle de ces dernières dans la mise en place des mécanismes permettant d'assurer l'homéostasie du tractus intestinal, d'une part, et de la compréhension des phénomènes de dérégulation de ces mêmes mécanismes en contextes pathologiques, d'autre part, restent aujourd'hui d'un intérêt majeur, à la vue du nombre croissant de pathologies touchant cet organe, qu'il s'agisse de cancers ou de maladies inflammatoires.

L'épithélium intestinal se distingue par une capacité d'auto renouvellement permanent et rapide. Une telle capacité repose sur la présence de cellules souches intestinales, nommées cellules CBC (Crypt Base Columnar cells). Ces cellules, marquées par le gène *Lgr5* [1] et résidant au sein du compartiment dit des « cryptes de Lieberkühn », sont capables, d'une part, de s'auto renouveler et d'assurer la pérennité de la structure, ainsi que, d'autre part, de se différencier en progéniteurs desquels dériveront les types cellulaires matures de l'épithélium. Ces cellules différenciées migreront, pour la plupart, de la crypte vers le sommet des villosités où elles seront éliminées par anoïkose [2]. Ainsi, la grande majorité des cellules épithéliales intestinales est renouvelée en moyenne toutes les semaines. Ce sont ces mêmes cellules différenciées qui assureront les fonctions épithéliales à proprement parler. Les entérocytes sont en charge de l'absorption des nutriments et constituent le type cellulaire majoritaire de l'intestin grêle. Dans l'intestin grêle et le côlon, les cellules caliciformes et les cellules entéroendocrines sécrètent respectivement des mucines protectrices et des neuropeptides [2]. Les cellules de Paneth sont impliquées dans l'immunité innée, *via* la sécrétion de peptides antimicrobiens mais sont aussi responsables du maintien de la niche des cellules souches CBC [3,4]. Les cellules M ont pour fonction le transfert de particules antigéniques luminales au niveau des plaques de Peyer [5]. Les cellules tuft, enfin, représentent un lignage indépendant de l'épithélium intestinal [6], dont la fonction, découverte récemment [7,8], sera au cœur de cette communication.

Historique des cellules tuft : de la microscopie au moléculaire

Il faut remonter au milieu du siècle dernier pour retrouver les premiers articles se référant aux cellules tuft. Deux groupes distincts décrivirent ainsi de manière quasi simultanée l'existence de cellules épithéliales atypiques, se distinguant par un appareil de microvillosités apical surdéveloppé au niveau de la trachée de rat [9] et de l'estomac de souris [10]. C'est précisément cette caractéristique ultra structurale qui est à la base de leur dénomination de « tuft cells » ou « brush cells ». L'avènement des techniques d'immunohistochimie permit par la suite de passer outre l'imagerie en microscopie électronique pour visualiser ces cellules. Les anticorps dirigés contre les protéines de maintien des filaments d'actine, telles que la villine ou la fimbrine, furent les premiers outils utilisés de manière routinière, les cellules tuft se distinguant par une immuno-réactivité prononcée contre ces anticorps [11].

Il faudra néanmoins véritablement attendre la fin des années 2000, et la démocratisation des analyses de transcriptomes à haut débit, pour obtenir la première signature moléculaire de ces cellules. Les auteurs de cette signature purent démontrer, en utilisant un modèle de souris rapportrices du gène *Trpm5*, un canal ionique impliqué dans la chémoréception, que les cellules tuft de l'intestin grêle se distinguent par l'expression de nombreux gènes impliqués dans les processus neuronaux et immunitaires [12], sans pour autant établir leur rôle direct

dans la physiologie digestive. Ces données furent à la base de nouveaux travaux, parmi lesquels une étude de 2011 ayant pour objectif la caractérisation des cellules tuft de l'épithélium intestinal [6]. Ainsi, le groupe de P. Jay réussit à définir une combinaison de marqueurs assez robustes pour leur identification en routine, proposant l'utilisation d'anticorps dirigés contre les protéines Cyclooxygenase (Cox) 1 et 2, la forme hématopoïétique de la prostaglandine D2 synthase, ainsi que la protéine de liaison aux microtubules Dclk1, aussi retrouvée dans la littérature sous l'alias Dcamk11 [6,13]. De manière importante, cette signature histologique fut à la fois validée sur tissus murins comme sur tissus humains, et reste aujourd'hui utilisée dans la plupart des travaux sur ces cellules.

Bien qu'ayant toujours été observées au sein des *epithelia* d'origine endodermique, le mode de différenciation des cellules tuft a longtemps été une question sans réponse. Leur origine épithéliale a formellement été démontrée par analyse de traçages cellulaires [6], *via* l'utilisation d'un modèle murin génétiquement modifié permettant le suivi de la progéniture des cellules souches [1]. Ces analyses, complétées par des expériences d'incorporation de BrdU, montrèrent que les cellules tuft débutent leur différenciation dans les cryptes intestinales, migrant ensuite pour coloniser les villosités avant d'être exfoliées en atteignant le sommet de ces dernières en une dizaine de jours.

Génétiquement parlant, les cellules tuft intestinales furent longtemps considérées comme un lignage cellulaire particulier, leur présence n'étant pas ou peu affectée dans des modèles d'études n'exprimant pas les principaux facteurs de transcription requis pour la différenciation des autres types cellulaires épithéliaux matures [6]. Ce n'est qu'en 2016 que *Pou2f3* (Pou Domain, class 2, transcription factor 3) fut identifié comme le premier gène requis pour la présence de ces cellules au sein de l'épithélium intestinal [7]. Ce gène, codant pour le facteur de transcription éponyme, était déjà connu comme crucial pour la spécification des cellules chémoréceptrices présentes au niveau des papilles gustatives [14] et de l'épithélium olfactif [15–17]. L'analyse des intestins provenant de souris déficientes pour *Pou2f3* montra une totale absence de cellules tuft, sans pour autant impacter la présence des autres types cellulaires épithéliaux, faisant donc de cette lignée murine un modèle de choix pour étudier, *in vivo*, la physiologie des cellules tuft [7].

Découverte de la fonction des cellules tuft dans la réponse immune de type-2

La réponse immune de type-2 est une réaction immunitaire impliquée dans les réponses anti parasitaires et les phénomènes d'allergies [18]. Ce type de réaction est orchestré par de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires, souvent décrit selon un schéma faisant apparaître trois phases distinctes. La phase d'initiation est à proprement parler élicitée suite à une infection parasitaire et implique la production par les cellules épithéliales de chemokines dénommées alarmines, parmi lesquelles l'IL-25 (interleukine 25), l'IL-33 (interleukine 33) et la protéine Tslp (Thymic Stromal Lymphopoietin) [19]. Cette production locale d'alarmines conduit à la phase d'activation de cellules immunitaires présentes au sein de la *lamina propria*, aboutissant plus particulièrement à la mobilisation des lymphocytes Th2 (T-helper de type 2) et des cellules ILC2 (Innate Lymphoid Cells de type 2) [20]. La production massive d'IL-13 (interleukine 13) par les ILC2 stimulées [21] conduira au déclenchement de la phase effectrice, se caractérisant par un profond remodelage de la composition de l'épithélium intestinal, incluant entre autre une hyperplasie des cellules muco-sécrétrices [22] associée à la production de peptides anti-parasitaires [22,23], et l'augmentation du péristaltisme intestinal [24].

Il est intéressant de noter que l'implication des cellules tuft intestinales dans la réponse immune de type-2 fut découverte par trois groupes indépendants [7,25,26], et ce de manière concomitante (Figure 1). L'étude menée par le groupe de P. Jay, se fonda sur l'observation initiale d'une augmentation drastique du nombre de cellules tuft au sein de l'épithélium intestinal de souris infectées avec le parasite *Nippostrongilus brasiliensis*. L'analyse plus poussée de souris invalidées pour le gène *IL4r α* [27], codant pour un récepteur nécessaire à la signalisation de l'IL-13, et la culture d'explants d'épithélium intestinaux, connus sous le nom d'organoïdes intestinaux [28], permit de définir de manière plus précise les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans ce phénomène. La hausse spectaculaire du nombre de cellule tuft fut ainsi définie comme la conséquence de la concentration accrue en IL-13, reprogrammant, *via* le récepteur *IL4r α* , les cellules souches et progéniteurs épithéliaux, et favorisant ainsi la production massive de nouvelles cellules tuft. Notons que ce phénomène d'amplification du lignage des cellules tuft, ainsi que les mécanismes sous-jacents permettant sa mise en place, furent confirmés par d'autres, à l'aide de différents modèles de parasitose entérique, incluant *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis* et le protozoaire *Tritrichomonas muris* [7,25,26].

L'amplification du lignage des cellules tuft ainsi observée posa légitimement la question de leur rôle dans la réponse immune de type-2. Cette question fut abordée, dans le groupe de P. Jay, à l'aide du modèle murin déficient pour *Pou2f3*, l'intestin de ces animaux étant dépourvu de cellules tuft. Les expériences menées avec *Nippostrongilus brasiliensis* révélèrent que l'absence de cellules tuft se caractérisait par une susceptibilité drastique aux infections helminthiques, des parasites étant encore présents plus de sept semaines post infection chez les individus *Pou2f3*^{-/-}, leurs homologues contrôles *Pou2f3*^{+/+} les expulsant en une dizaine de jours. L'analyse détaillée de la muqueuse des souris infectées *Pou2f3*^{-/-} montra une absence quasi totale de mise en place de la réponse de type-2, cette dernière ne montrant pas d'hyperplasie du lignage muco-sécréteur, l'absence de production de peptides anti parasitaires, et un défaut de mobilisation des populations ILC2 et Th2 conduisant à un déficit de production d'IL-13. Les raisons permettant d'expliquer un phénotype aussi drastique furent résolues par la mise en évidence de la capacité des cellules tuft à produire l'alarmine IL-25, démontrant donc leur rôle dans l'initiation de la réponse immune de type-2.

Les études menées par deux autres groupes apportèrent des conclusions similaires, néanmoins basées sur l'utilisation de modèles différents. Le groupe de R. Locksley fonda sa stratégie sur l'utilisation d'un allèle murin permettant à la fois le suivi de l'expression, *via* une protéine fluorescente, et l'inactivation conditionnelle du gène *Il25* [25]. L'exploitation de la fonction rapportrice de ce modèle servit dans un premier temps à démontrer que l'expression du gène codant pour l'alarmine IL-25 était, à l'échelle des cellules de l'épithélium intestinal, restreinte aux seules cellules tuft, et ceci de manière constitutive. L'inactivation spécifique de ce gène au sein des cellules tuft de l'épithélium intestinal permit par la suite de démontrer que ces dernières étaient requises pour la mobilisation des ILC2, et donc de la mise en place de la réponse de type-2. L'équipe de W. Garrett fit le constat que la densité en cellules tuft intestinales pouvait être corrélée au statut sanitaire des souris, les individus élevés dans des conditions d'hébergement les moins strictes présentant le plus de cellules tuft [26]. Les auteurs prirent parti de l'exploitation du modèle de souris déplété pour le gène *Trpm5*, dont l'expression au sein des cellules tuft avait été décrite précédemment [12], et purent montrer que ces dernières étaient elles aussi dans l'incapacité d'activer une réponse de type-2 lorsque infectées avec *Tritrichomonas muris*. De manière intéressante, la mise en lumière de la fonction de *Trpm5* dans ce processus immunitaire permet de définir les cellules tuft, et leur capacité de chémo-réception, comme les cellules impliquées dans la détection des parasites, bien que la nature des substances reconnues soit encore inconnue à l'heure actuelle (Figure 1).

Vers une implication des cellules tuft dans les cancers digestifs ?

D'une manière paradoxale, l'hypothèse d'une implication des cellules tuft dans les cancers digestifs fut établie vers la fin des années 2000, soit dix ans avant la découverte de leur fonction dans l'initiation de la réponse immune de type-2. Cette hypothèse fut initialement motivée par l'observation, émanant de différents groupes, de la présence massive de cellules apparentées aux cellules tuft exprimant la protéine Dclk1 au cours du processus de tumorigenèse de différents organes du tractus digestif. Le cas des tumeurs intestinales fut le premier exemple d'un tel phénomène, les auteurs décrivant, au sein d'adénomes murins et humains, la présence de clusters extrêmement denses en cellules tuft [6]. Les mêmes observations furent réalisées au niveau de lésions gastriques [29,30] et lors des phases de métaplasies précédant la carcinogenèse pancréatique [31,32]. De manière remarquable, toutes ces études convergèrent vers le double constat que, d'une part, ces cellules présentaient les mêmes caractéristiques morphologiques et moléculaires que les cellules tuft saines et que, d'autre part, elles n'étaient présentes qu'au sein des lésions bénignes, devenant virtuellement absentes dans des tumeurs de stades avancés. Parallèlement, des travaux de recherche purent établir une corrélation entre le niveau d'expression de la protéine Dclk1, au sein de lésions adénomateuses bénignes, et les risques d'évolution cancéreuse et de rechute des cancers colorectaux et gastriques [33–35], suggérant l'utilisation de Dclk1 comme bio-marqueur à valeur pronostic.

L'observation inédite de la présence de telles cellules fut donc à la base de travaux visant à comprendre leur implication fonctionnelle au sein des lésions tumorales, et fut initialement abordée dans le cadre de la tumorigenèse intestinale, partant du postulat que ces dernières pourraient agir en tant que cellules souches tumorales [36]. Il est important de noter ici que Dclk1 fut historiquement considéré comme un marqueur de cellules souches quiescentes de l'épithélium intestinal [37], bien qu'étant fortement exprimé par les cellules tuft [6,13,38]. L'exploitation de modèles murins à la fois complexes et élégants permit au groupe de T. Chiba la publication de résultats spectaculaires, les auteurs parvenant à démontrer que les cellules tuft agissaient comme des cellules souches tumorales, leur élimination menant à une régression totale d'adénomes intestinaux en moins d'une semaine [36]. D'autres travaux, publiés peu de temps après, mirent en avant la capacité d'une sous population de cellules tuft à longue durée de vie à initier des tumeurs, suite à l'activation de voies oncogéniques, combinées à un stress inflammatoire ou l'exposition à des rayons ionisants [39]. Il est cependant important de noter que les données de traçages cellulaires permettant de définir les cellules tuft présentes au sein des adénomes intestinaux comme cellules souches tumorales [36] n'ont pas été reproduites par d'autres [39], et que l'existence de cellules tuft résidentes [39], à longue durée de vie, est en contradiction avec la littérature [6,36]. Une clarification du flou existant quant à ces données semble donc importante. Outre l'évocation de l'utilisation de modèles murins différents comme cause de ces paradoxes expérimentaux, inhérents à ce genre d'approche, il semble aussi important de mentionner qu'une des sources de cette confusion pourrait venir de la nature même de la structure de la protéine Dclk1. De récentes études montrent en effet que la régulation de l'expression de *Dclk1* est relativement complexe, faisant intervenir des régulations transcriptionnelles et épigénétiques différentes durant le processus de tumorigenèse, selon des modalités différentes entre la souris et l'homme [40]. A l'heure actuelle, deux isoformes majeures de ce gène sont couramment décrites, la forme longue étant attribuée à la muqueuse saine, incluant les cellules tuft, et la forme courte étant exprimée par la majeure partie des cellules tumorales, en faisant un bon

outil pronostic [33]. Prises dans leur ensemble, ces données viennent appuyer l'idée que l'étude de la fonction des cellules tuft durant la carcinogenèse devrait être détachée de celle concernant l'implication de la protéine Dclk1, ces deux questions semblant de plus en plus distinctes.

Si la fonction des cellules tuft comme cellules souches adénomateuses ou cellules initiateuses de tumeurs mérite d'être clarifiée, de nouveaux travaux sont récemment venus étayer un nouveau scénario, selon lequel ces cellules pourraient promouvoir la progression cancéreuse *via* le remodelage du microenvironnement tumoral. Le premier exemple choisi ici est à mettre au crédit du groupe de P. Storz, dans le cadre de la carcinogenèse pancréatique. Les auteurs purent mettre en évidence que les cellules tuft présentes au stade de néoplasie intra-épithéliale étaient capables, *via* la production d'IL-13, d'impacter la polarisation des macrophages présents au sein de la *lamina propria*, aboutissant à la mise en place d'un environnement délétère, pro-oncogénique [41]. De manière élégante, l'inhibition, *in vivo*, de cette signalisation à l'aide d'anticorps neutralisant l'IL-13 suffit à drastiquement inhiber l'activation des macrophages, diminuant la croissance et l'évolution des lésions pancréatiques des animaux ainsi traités. Le second exemple concerne le cas de la carcinogenèse gastrique [42]. Cette étude put mettre en évidence que la production d'acétylcholine dérivant des cellules tuft [43] avait pour effet la surproduction de Nerve Growth Factor (NGF), aboutissant de manière ultime au développement de nouvelles fibres neuronales cholinergiques et à la progression de la tumorigenèse gastrique, *via* un mécanisme impliquant le récepteur muscarinique de type-3 [42]. Ce travail vint ainsi illustrer un nouvel exemple d'interactions entre les cellules tuft et des cellules neuronales, confirmant le lien étroit entre cancers gastriques et innervation décrit précédemment [44]. En complément des exemples décrits ici, il est intéressant de rappeler que les cellules tuft expriment de manière constitutive de nombreuses enzymes impliquées dans la biosynthèse de médiateurs de l'inflammation telles que les cyclooxygénases de type 1 et 2 [6,12]. De manière importante, l'inhibition de Cox2, à l'aide d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, améliore le taux de survie des patients atteints de cancer colorectaux [45] et inhibe la progression de la carcinogenèse pancréatique dans un modèle murin, lorsqu'utilisée en combinaison avec un inhibiteur d'EGFR. [46]. Vue d'une manière globale, les interactions entre les cellules tuft présentes au sein des lésions et leur environnement semble donc être une piste prometteuse qui devrait permettre de mieux appréhender les mécanismes fondamentaux d'initiation et de progression de nombreux cancers digestifs. Un des futurs challenges à relever passera sans nul doute par la découverte de propriétés spécifiques des cellules tuft tumorales, permettant d'envisager, à moyen terme, de nouvelles pistes thérapeutiques innovantes.

CONCLUSION

Les récentes avancées dans la compréhension de la biologie des cellules tuft de l'épithélium intestinal, réalisées depuis une décennie, ont permis, en plus de réhabiliter un type cellulaire jusqu'alors négligé, de mettre en lumière un nouvel exemple de dialogue entre cellules épithéliales, immunitaires et compartiment luminal dans le maintien de l'homéostasie du tractus intestinal. Au-delà de l'aspect purement fondamental de ces études, les données récemment obtenues peuvent laisser entrevoir des perspectives cliniques intéressantes, qu'il s'agisse de la régulation de la réponse immune de type-2, dans le cadre des parasitoses ou d'allergies, ainsi que dans les cancers du tractus digestif.

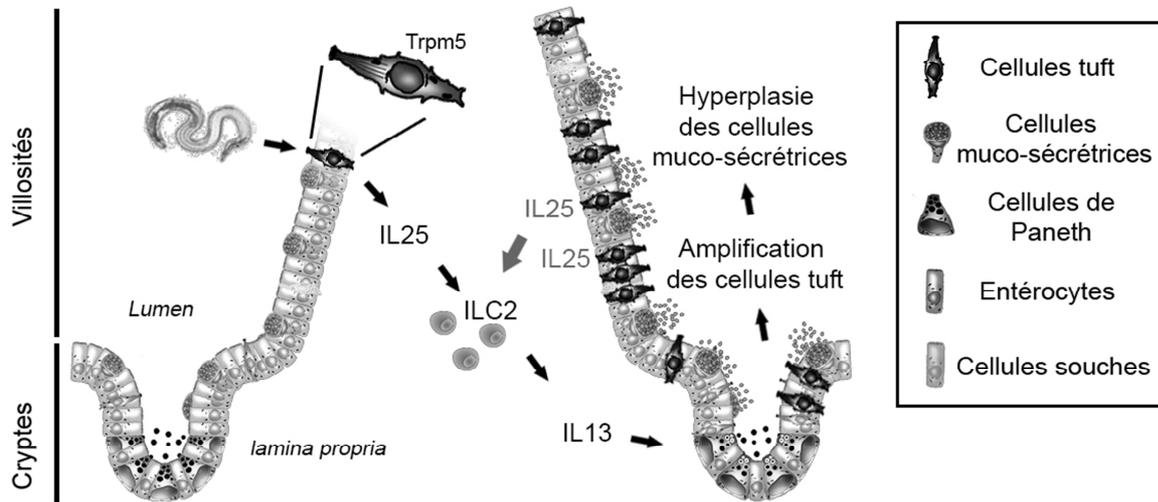
RÉFÉRENCES

- [1] Barker N, Es JH van, Kuipers J, Kujala P, Born M van den, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*. 2007 Oct;449(7165):1003.
- [2] Flier LG van der, Clevers H. Stem Cells, Self-Renewal, and Differentiation in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009;71(1):241–60.
- [3] Ouellette AJ. Paneth cells and innate mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov 1;26(6):547–53.
- [4] Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*. 2011 Jan 20;469(7330):415–8.
- [5] Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013 Jul;6(4):666–77.
- [6] Gerbe F, van Es JH, Makrini L, Brulin B, Mellitzer G, Robine S, et al. Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium. *J Cell Biol*. 2011 Mar 7;192(5):767–80.
- [7] Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature*. 2016 Jan;529(7585):226.
- [8] Gerbe F, Jay P. Intestinal tuft cells: epithelial sentinels linking luminal cues to the immune system. *Mucosal Immunol*. 2016 Nov;9(6):1353.
- [9] Rhodin J, Dalhamn T. Electron microscopy of the tracheal ciliated mucosa in rat. *Z Zellforsch Mikrosk Anat Vienna Austria* 1948. 1956;44(4):345–412.
- [10] Jarvi O, Keyrilainen O. On the cellular structures of the epithelial invasions in the glandular stomach of mice caused by intramural application of 20-methylcholantren. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl*. 1956;39(Suppl 111):72–3.
- [11] Höfer D, Drenckhahn D. Identification of brush cells in the alimentary and respiratory system by antibodies to villin and fimbrin. *Histochemistry*. 1992 Nov;98(4):237–42.
- [12] Bezençon C, Fürholz A, Raymond F, Mansourian R, Métairon S, Le Coutre J, et al. Murine intestinal cells expressing Trpm5 are mostly brush cells and express markers of neuronal and inflammatory cells. *J Comp Neurol*. 2008 Aug 10;509(5):514–25.
- [13] Gerbe F, Brulin B, Makrini L, Legraverend C, Jay P. DCAMKL-1 Expression Identifies Tuft Cells Rather Than Stem Cells in the Adult Mouse Intestinal Epithelium. *Gastroenterology*. 2009 Dec 1;137(6):2179–80.
- [14] Matsumoto I, Ohmoto M, Narukawa M, Yoshihara Y, Abe K. Skn-1a (Pou2f3) specifies taste receptor cell lineage. *Nat Neurosci*. 2011 Jun;14(6):685–7.
- [15] Yamaguchi T, Yamashita J, Ohmoto M, Aoudé I, Ogura T, Luo W, et al. Skn-1a/Pou2f3 is required for the generation of Trpm5-expressing microvillous cells in the mouse main olfactory epithelium. *BMC Neurosci*. 2014 Jan 16;15:13.
- [16] Ohmoto M, Yamaguchi T, Yamashita J, Bachmanov AA, Hirota J, Matsumoto I. Pou2f3/Skn-1a is necessary for the generation or differentiation of solitary chemosensory cells in the anterior nasal cavity. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(10):2154–6.
- [17] Yamashita J, Ohmoto M, Yamaguchi T, Matsumoto I, Hirota J. Skn-1a/Pou2f3 functions as a master regulator to generate Trpm5-expressing chemosensory cells in mice. *PloS One*. 2017;12(12):e0189340.
- [18] Allen JE, Maizels RM. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jun;11(6):375–88.
- [19] Bamias G, Cominelli F. Role of Th2 immunity in intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Nov;31(6):471–6.
- [20] Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med*. 2006 Apr 17;203(4):1105–16.

- [21] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1367–70.
- [22] Artis D, Wang ML, Keilbaugh SA, He W, Brenes M, Swain GP, et al. RELMbeta/FIZZ2 is a goblet cell-specific immune-effector molecule in the gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 14;101(37):13596–600.
- [23] Herbert DR, Yang J-Q, Hogan SP, Groschwitz K, Khodoun M, Munitz A, et al. Intestinal epithelial cell secretion of RELM-beta protects against gastrointestinal worm infection. *J Exp Med*. 2009 Dec 21;206(13):2947–57.
- [24] Castro GA, Badial-Aceves F, Smith JW, Dudrick SJ, Weisbrodt NW. Altered small bowel propulsion associated with parasitism. *Gastroenterology*. 1976 Oct;71(4):620–5.
- [25] von Moltke J, Ji M, Liang H-E, Locksley RM. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2–epithelial response circuit. *Nature*. 2016 Jan 14;529(7585):221–5.
- [26] Howitt MR, Lavoie S, Michaud M, Blum AM, Tran SV, Weinstock JV, et al. Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science*. 2016 Mar 18;351(6279):1329–33.
- [27] Urban JF, Noben-Trauth N, Donaldson DD, Madden KB, Morris SC, Collins M, et al. IL-13, IL-4R α , and Stat6 Are Required for the Expulsion of the Gastrointestinal Nematode Parasite *Nippostrongylus brasiliensis*. *Immunity*. 1998 Feb 1;8(2):255–64.
- [28] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, Wetering M van de, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt–villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009 May;459(7244):262.
- [29] Saqui-Salces M, Keeley TM, Grosse AS, Qiao XT, El-Zaatari M, Gumucio DL, et al. Gastric tuft cells express DCLK1 and are expanded in hyperplasia. *Histochem Cell Biol*. 2011 Aug;136(2):191–204.
- [30] Mutoh H, Sashikawa M, Sakamoto H, Tateno T. Cyclooxygenase 2 in Gastric Carcinoma Is Expressed in Doublecortin- and CaM Kinase-Like-1-Positive Tuft Cells. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):508–18.
- [31] DelGiorno KE, Hall JC, Takeuchi KK, Pan FC, Halbrook CJ, Washington MK, et al. Identification and Manipulation of Biliary Metaplasia in Pancreatic Tumors. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Jan 10];146(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870045/>
- [32] Bailey JM, Alsina J, Rasheed ZA, McAllister FM, Fu Y-Y, Plentz R, et al. DCLK1 Marks a Morphologically Distinct Subpopulation of Cells with Stem Cell Properties in Pre-invasive Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):245–56.
- [33] Sarkar S, Popov VL, O’Connell MR, Stevenson HL, Lee BS, Obeid RA, et al. A novel antibody against cancer stem cell biomarker, DCLK1-S, is potentially useful for assessing colon cancer risk after screening colonoscopy. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2017 Oct;97(10):1245–61.
- [34] Gao T, Wang M, Xu L, Wen T, Liu J, An G. DCLK1 is up-regulated and associated with metastasis and prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Oct;142(10):2131–40.
- [35] Meng Q, Yu J, Kang W, Ma Z, Zhou W, Li J, et al. [Expression of doublecortin-like kinase 1 in human gastric cancer and its correlation with prognosis]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2013 Dec;35(6):639–44.
- [36] Nakanishi Y, Seno H, Fukuoka A, Ueo T, Yamaga Y, Maruno T, et al. Dclk1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the intestine. *Nat Genet*. 2013 Jan;45(1):98.
- [37] May R, Riehl TE, Hunt C, Sureban SM, Anant S, Houchen CW. Identification of a novel putative gastrointestinal stem cell and adenoma stem cell marker, doublecortin and CaM kinase-like-1, following radiation injury and in adenomatous polyposis coli/multiple intestinal neoplasia mice. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2008 Mar;26(3):630–7.
- [38] Bjercknes M, Khandanpour C, Möröy T, Fujiyama T, Hoshino M, Klisch TJ, et al. Origin of the brush cell lineage in the mouse intestinal epithelium. *Dev Biol*. 2012 Feb 15;362(2):194–218.

- [39] Westphalen CB, Asfaha S, Hayakawa Y, Takemoto Y, Lukin DJ, Nuber AH, et al. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer–initiating cells. *J Clin Invest.* 2014 Mar 3;124(3):1283–95.
- [40] O’Connell MR, Sarkar S, Luthra GK, Okugawa Y, Toiyama Y, Gajjar AH, et al. Epigenetic changes and alternate promoter usage by human colon cancers for expressing DCLK1-isoforms: Clinical Implications. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Oct 8 [cited 2018 Feb 6];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597220/>
- [41] Liou G-Y, Bastea L, Fleming A, Döppler H, Edenfield BH, Dawson DW, et al. The Presence of Interleukin-13 at Pancreatic ADM/PanIN Lesions Alters Macrophage Populations and Mediates Pancreatic Tumorigenesis. *Cell Rep.* 2017 May 16;19(7):1322–33.
- [42] Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, Asfaha S, Niikura R, Tomita H, et al. Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling. *Cancer Cell.* 2017 Jan 9;31(1):21–34.
- [43] Schütz B, Jurastow I, Bader S, Ringer C, von Engelhardt J, Chubanov V, et al. Chemical coding and chemosensory properties of cholinergic brush cells in the mouse gastrointestinal and biliary tract. *Front Physiol.* 2015;6:87.
- [44] Zhao C-M, Hayakawa Y, Kodama Y, Muthupalani S, Westphalen CB, Andersen GT, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med.* 2014 Aug 20;6(250):250ra115.
- [45] Li P, Wu H, Zhang H, Shi Y, Xu J, Ye Y, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1419–25.
- [46] Rao CV, Janakiram NB, Madka V, Devarkonda V, Brewer M, Biddick L, et al. Simultaneous targeting of 5-LOX-COX and EGFR blocks progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2015 Oct 20;6(32):33290–305.
- [47] Qu D, Weygant N, May R, Chandrakesan P, Madhoun M, Ali N, et al. Ablation of Doublecortin-Like Kinase 1 in the Colonic Epithelium Exacerbates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134212.
- [48] Su J, Chen T, Ji X-Y, Liu C, Yadav PK, Wu R, et al. IL-25 downregulates Th1/Th17 immune response in an IL-10-dependent manner in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):720–8.

Figure 1 : Modèle intégrant la fonction des cellules tuft dans la réponse antiparasitaire



Modèle intégrant la fonction des cellules tuft dans la réponse antiparasitaire, combinant les données récemment publiées [7,25,26]. Les cellules tuft, peu nombreuses en condition d'homéostasie, sont responsables de l'activation du système immunitaire lors d'infections helminthiques, ceci *via* la production d'interleukine-25 par un mécanisme dépendant de *Trpm5*. L'activation de la réponse immune conduit à la production d'interleukine-13 par les cellules ILC2, conduisant au phénotype « hyper-sécrétoire » de l'épithélium intestinal. Cette réaction conduit à la production accrue de nouvelles cellules tuft productrices d'interleukine-25, amplifiant ainsi la réponse immune de type-2. L'absence d'interleukine-25 [25], de la protéine *Trpm5* [26] et des cellules tuft [7] inhibe la mise en place de cette réponse. Adaptée de [7].