

■■■■ **Encore un gène d'importance pour le développement de l'épithélium digestif!**

Dérivant de l'endoderme, l'épithélium digestif est aussi sous l'influence du tissu mésodermique. Les premières bases moléculaires de cette interdépendance sont apportées par l'étude de l'invalidation, chez la souris, du gène *Fkh6* (*forkhead homolog 6*); ce gène code pour un facteur de transcription de structure *winged helix* synthétisé par le mésenchyme embryonnaire au niveau du tractus digestif, qui apparaît essentiel au développement de l'épithélium [1]. Les facteurs de transcription de la famille *forkhead/winged helix* comprennent, notamment, les facteurs HNF3 α , β et γ (*m/s n° 1, vol. 11, p. 134*). Des anomalies importantes sont décelées chez les souris homozygotes *Fkh6*^{-/-}: si le poids de naissance est normal, la croissance postnatale est fortement ralentie et peu d'animaux dépassent la période du sevrage; les rescapés retrouvent un poids normal vers 5 mois. La première cause de ce phénotype est le développement défectueux de l'intestin. Déjà au jour embryonnaire 14,5, se manifeste un retard dans l'apparition des villosités qui sont peu nombreuses et malformées. Conséquence de la perte du contrôle spatial de la prolifération cellulaire épithéliale, les cellules souches à l'origine des types cellulaires de l'épithélium digestif (entérocyte, cellule à mucus, cellule entéroendocrine, et cellule de Paneth) (*m/s n° 4, vol. 12, p. 517*) se retrouvent tout le long de la villosité et non pas uniquement dans la région intervillitaire. Chez l'adulte, le compartiment cryptique est aussi déformé, et des kystes apparaissent dans l'intestin proximal. Les cellules à mucus, normalement abondantes dans le côlon, sont retrouvées surtout dans le duodénum et le jéjunum des souris homozygotes et, anormalement, dans les cryptes. Outre une zone cryptique fortement étendue, on observe que la taille maximale des villosités (atteinte vers le jour 50) est supérieure chez les souris mutées adultes, illustrant le retard dans la

formation des villosités. Au niveau de l'estomac, déjà chez le nouveau-né, apparaissent des malformations importantes des glandes gastriques, et des kystes dans la muqueuse. Chez l'adulte, la muqueuse est beaucoup plus épaisse, et le programme de différenciation des cellules souches et de compartimentalisation des cellules différenciées pariétales et à mucus fortement perturbé. Si la mutation de *Fkh6* ne modifie pas l'expression de gènes marqueurs de l'épithélium digestif comme *Cdx1*, *Cdx2*, *HNF3 α* , β et γ , dans le tractus digestif, l'expression de *Bmp4* et *Bmp6* (analogues de *decapentaplegic* chez la drosophile appartenant à la superfamille *TGF β*) qui codent pour des protéines extracellulaires impliquées dans l'interrelation mésoderme-endoderme au cours de l'embryogenèse est fortement réduite. Le rôle de *Fkh6* dans l'interaction entre le mésenchyme et les cellules épithéliales digestives met donc en jeu une cascade de signaux de transduction dont la première pierre vient tout juste d'être posée!

[1. Kaestner KH, et al. *Gene Dev* 1997; 11: 1583-95.]

■■■■ **L'ADN foetal dans le plasma maternel comme outil diagnostique.**

Le passage de cellules foetales dans le sang maternel est un phénomène connu et qu'on tend à utiliser pour un diagnostic prénatal non invasif (*m/s n° 1, vol. 13, p. 129*). Cette procédure serait encore simplifiée si un ADN foetal pouvait être extrait du plasma ou du sérum maternel. Par analogie avec la présence d'ADN tumoral trouvé dans le plasma de sujets cancéreux [1], l'équipe de JS Wainscoat de l'Université d'Oxford (UK) a effectué cette recherche chez 43 femmes enceintes [2]. De l'ADN d'origine foetale a été obtenu à partir de 10ml de plasma, des séquences spécifiques du chromosome Y ont été amplifiées et comparées au sexe connu du fœtus. Aucun faux positif n'a été trouvé dans 13 cas de fœtus de sexe féminin. Parmi les 30 fœtus

de sexe masculin, on a observé 24 positifs et 6 faux négatifs. Il n'y a apparemment pas de différence observable selon la période de la grossesse où a été faite l'exploration (de 12 semaines au terme). Il s'agit encore d'un résultat préliminaire et qui demande à être amélioré, mais dont l'utilisation serait particulièrement peu traumatisante. Comment expliquer la similitude entre cancer et fœtus en croissance? On peut supposer une apoptose de tissus en développement et, dans les deux cas, une réaction immunologique à un élément étranger (le tissu tumoral ou foetal) entraînant une lyse cellulaire.

[1. Anker P, Stroun M. *Med Sci* 1997; 13: 269-71.]

[2. Lo YMD, et al. *Lancet* 1997; 350: 485-7.]



BIOOCS