

microbiote et le développement d'un cancer colorectal. Les tests de dépistage actuels pourraient être améliorés si on y intégrait les données de ce nouveau champ d'investigation. En outre, les modifications fonctionnelles relatives aux bactéries vont ouvrir de nouvelles pistes d'étude de la carcinogénèse colique. ♦

Predictive value of genotypes and fecal bacterial phenotypes in the early detection of colorectal cancers

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RF, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015 ; 65 : 87-108.
2. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, et al. Increased risk of colorectal neoplasia among family members of patients with colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 814-21.
3. McLean MH, Dieguez D Jr, Miller LM, et al. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut* 2015 ; 64 : 332-41.
4. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16393.
5. Jobin C. Microbiome. Un nouveau facteur de risque de cancer colorectal ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 582-5.
6. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in cancer colorectal mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1674-80.
7. INCa. L'essentiel sur le test immunologique. <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-colorectal/espace-professionnels-de-sante/lessentiel-sur-le-test-immunologique>
8. Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995 ; 61 : 3202-7.
9. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, et al. Towards the 661 human colorectal cancer microbiome. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20447.
10. Warren RL, Freeman DJ, Pleasance S, et al. Co-occurrence of anaerobic bacteria in colorectal carcinomas. *Microbiome* 2013 ; 1 : 16.
11. Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2013 ; 6 : 215-29.
12. Keku TO, Dulal S, Deveaux A, et al. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015 ; 308 : G351-63.
13. Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014 ; 10 : 766.
14. Amiot A, Mansour H, Baumgartner I, et al. The detection of methylated Wif-1 gene is more accurate for identifying advanced adenomas and colorectal cancer than faecal occult blood test. *PLoS One* 2014 ; 9 : e99233.
15. Roperch JP, Incitti R, Forbin S, et al. Aberrant methylation of NPY, PENK, and WIF1 as a promising marker for blood-based diagnosis of colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013 ; 13 : 566.

NOUVELLE

Les cellules acineuses différenciées se dupliquent pour régénérer les acinus salivaires

Claudie Lemerrier¹⁻³

➤ Jusqu'à aujourd'hui, il était supposé que l'homéostasie des glandes salivaires était dépendante d'un renouvellement à partir de cellules souches. Des travaux portant sur le renouvellement des cellules acineuses (qui sécrètent la salive) lors de l'homéostasie, la croissance et la régénération des glandes salivaires viennent de bousculer ce dogme [1]. En effet, un suivi durant 6 mois de cellules uniques, marquées génétiquement, a montré que les cellules acineuses différenciées des glandes salivaires se renouvelaient essentiellement par duplication et expansion clonale de cellules acineuses différenciées, et non à partir de cellules souches comme on le pensait. Ce résultat permet d'envisager de nouvelles stratégies pour les patients

souffrant de graves déficits au niveau des glandes salivaires.

Les glandes salivaires, des structures extrêmement radiosensibles

Trois paires de glandes salivaires produisent la majeure partie de la salive. Il s'agit de glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales (Figure 1A). Ces glandes sont de type acineux, avec des acinus produisant des sécrétions (eau, électrolytes, protéines, mucus, métabolites), collectées et véhiculées par les cellules canalaire (Figure 1B). Ces glandes salivaires sont particulièrement radiosensibles. Il est donc fréquent, après une radiothérapie pour traiter un cancer du cou ou de la gorge, de voir apparaître un dessèchement de la bouche

¹Inserm, UMR_S 1038, BGE, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 9, France ;

²CEA, iRTSV, biologie à grande échelle, 38054 Grenoble, France ;

³Université Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France.

claudie.lemerrier@inserm.fr

à la suite d'une baisse de production de salive, parfois accompagné d'infections de la cavité buccale, de caries dentaires et d'autres effets débilissants. Ces effets secondaires résultent de la destruction irréversible des cellules acineuses. La régénération des glandes salivaires constitue donc un enjeu important pour les patients touchés par ce déficit acquis [2-4]. Mais comment les glandes salivaires se renouvellent-elles ?

Marquage des cellules acineuses salivaires par pulse-chase génétique

Pour remonter à l'origine des cellules acineuses salivaires, Aure et collaborateurs [1] ont utilisé une technique permettant de marquer des cellules acineuses uniques afin de suivre leur

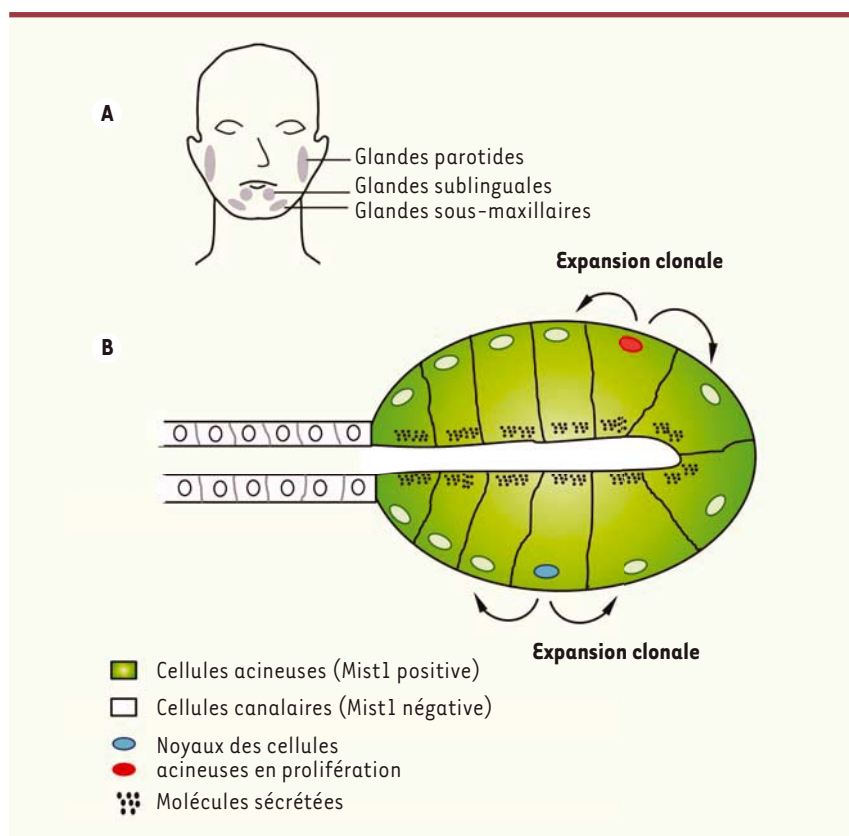


Figure 1. Duplication des cellules acineuses différenciées dans les glandes salivaires. A. Localisation des glandes salivaires principales (parotides, sublinguales et sous-maxillaires). Il existe également des petites glandes salivaires accessoires, non représentées, qui tapissent toute la cavité buccale. La salive joue un rôle dans la digestion, le goût, la protection de l'émail, et elle a des propriétés antibactériennes et antifongiques. B. Représentation d'un acinus et d'un canal sécréteur, adaptée de [1]. Les acinus produisent la salive (mucus, eau, électrolytes, protéines, métabolites), les cellules canalaire collectent et véhiculent les sécrétions. L'homéostasie des glandes salivaires est maintenue essentiellement par duplication de cellules acineuses différenciées et expansion clonale.

évolution au cours du temps. De manière plus précise, ils ont utilisé une forme inducible de la recombinaison Cre, insérée sur l'un des allèles du locus *Mist* de souris. *Mist1*, un facteur de transcription spécifiquement exprimé dans les cellules acineuses de l'embryon et de l'adulte, contribue à la différenciation terminale des cellules [5-7]. Ces souris ont été croisées avec une autre lignée exprimant le gène rapporteur *LacZ* [7]. En présence d'un inducteur, le tamoxifène, la Cre produite dans les cellules acineuses permet l'expression du gène rapporteur et la production de β -galactosidase. Une détection biochimique de cette enzyme permet par la suite de repérer dans le

temps et l'espace les cellules acineuses bleues exprimant le rapporteur, et de réaliser un dénombrement précis des cellules marquées. Ce système mime un *pulse-chase* génétique (technique permettant de marquer une certaine génération de cellules afin de suivre son évolution), durant lequel se produit le renouvellement de toutes les cellules acineuses, leur *turnover* étant compris entre 2 et 4 mois.

Renouvellement des acinus des glandes salivaires : les cellules différenciées prolifèrent

Les glandes salivaires ont été prélevées à différents temps après le traitement

par le tamoxifène. Six mois après l'induction de la Cre, la majorité des cellules acineuses des glandes salivaires sont bleues, premier indice suggérant que les nouvelles cellules acineuses ne proviennent pas de cellules souches non marquées mais de cellules marquées initialement [1]. D'autre part, des marquages permettant de visualiser la prolifération cellulaire ont mis en évidence qu'une petite fraction des cellules acineuses différenciées se multipliaient, une capacité rarement mise en évidence pour des cellules considérées comme post-mitotiques. Enfin, un suivi *in vivo* chez la souris adulte de cellules individuelles marquées par différents fluorophores a révélé que les acinus étaient formés de clones de cellules acineuses juxtaposés les uns près des autres (Figure 1B). Le renouvellement des acinus s'effectue donc à partir de cellules acineuses différenciées, et plus particulièrement grâce à une expansion clonale des cellules. Ainsi chaque acinus peut être constitué de plusieurs clones [1].

Mise en place des glandes salivaires et régénération après lésion

Le développement des glandes salivaires débute chez l'embryon puis s'achève après la naissance. Une semaine après la naissance, le principal mécanisme de croissance des acinus est déjà la duplication des cellules acineuses existantes et leur expansion clonale. Un cas particulier est observé pour les glandes sublinguales, pour lesquelles des cellules acineuses uniques, à durée de vie très longue, ont été mises en évidence (voir ci-dessous).

Pour étudier la régénération des acinus après lésion, la ligature du canal sécréteur principal d'une des deux glandes sous-maxillaires a été réalisée, entraînant la disparition des acinus, mais laissant les canaux sécréteurs intacts. La glande fonctionnelle située du côté opposé servait de témoin. Deux semaines après le retrait de la ligature, il est possible d'observer que des acinus se régénèrent dans la glande partiellement

