

MALADIES DE L'INTESTIN

Renforcer le mucus pour mieux protéger

Le mucus est une véritable barrière physique qui permet de protéger l'épithélium intestinal. Des chercheurs viennent de montrer, chez la souris, qu'il est possible de le renforcer dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Épithélium

Tissu de revêtement de toutes les surfaces externes (peau) et internes (plèvre, péritoine, paroi intestinale, etc.) du corps, composé de cellules étroitement juxtaposées, sans substance intercellulaire, ni vaisseaux, ni fibres

Microbiote

Ensemble des micro-organismes d'un milieu donné

Acides aminés

Molécules qui constituent les protéines

Transgène

Séquence génétique isolée, transférée d'un organisme à un autre

Certains intestins sont plus sensibles que d'autres aux agressions. Dans des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn*, c'est le mucus de l'intestin qui est responsable : moins dense, parfois poreux, il est incapable de jouer pleinement son rôle protecteur de l'épithélium de la paroi intestinale.

Des chercheurs de l'Inserm, du Centre international de recherche sur l'inflammation de Lille, viennent d'ouvrir la voie à une nouvelle piste thérapeutique. Ils ont créé une souris transgénique avec un gel de mucus intestinal renforcé, plus dense, optimisant ainsi la protection de la muqueuse. « *Nous sommes parvenus à modifier le mucus intestinal*, explique Jean-Luc Desseyn, qui a co-dirigé ces travaux avec Frédéric Gottrand, *ce qui n'avait encore jamais été réalisé jusque-là.* »

Un renforcement vérifié expérimentalement chez la souris : le mucus est moins perméable, comme le prouve l'observation de la progression de particules inertes au sein de ce dernier, il neutralise davantage les colites chimiquement induites et protège plus efficacement l'épithélium contre des bactéries pathogènes de l'intestin introduites par gavage. Enfin, le mucus de ces souris transgéniques comporte davantage de

lactobacilles, des bactéries présentes en grande quantité dans le microbiote intestinal, connues pour protéger la muqueuse.

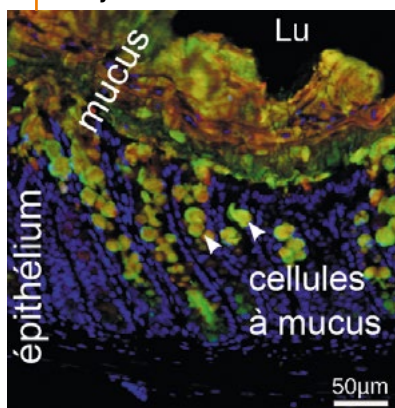
Mais comment les scientifiques ont-ils procédé ? En insérant, dans leur génome, un gène codant la synthèse d'une chaîne de douze domaines CYS, constitués chacun d'une centaine d'acides aminés riches en cystéines, impliquées dans la formation de ponts favorisant la stabilité des protéines. Chez les souris comme chez les humains, le mucus intestinal est composé essentiellement d'eau et d'une protéine gélifiante appelée mucine 2 : une molécule très complexe, responsable, grâce à ses qualités hydrophiles, de la structure gélatineuse du mucus. Elle comporte, entre autres, deux domaines CYS qui sont suspectés de servir de point d'attache entre les mucines, assurant la cohésion globale de cette substance visqueuse. Ainsi, en ajoutant des domaines CYS dans le mucus, les chercheurs avaient pour objectif de renforcer son maillage. Un travail simple en apparence, mais la mise au point du transgène avec douze domaines CYS a, à elle seule, nécessité plusieurs années.

Les scientifiques cherchent désormais à adapter leurs travaux à l'homme, puisque la transgénèse – pour des raisons éthiques – et la thérapie génique – pour des raisons techniques – ne sont pas applicables. Une première méthode consisterait à ajouter des domaines CYS au mucus, grâce à des levures qui les délivreraient directement dans l'intestin. « *Une autre consisterait à stimuler les gènes de mucines qui ne sont normalement pas exprimés dans l'intestin, mais dans d'autres tissus, et qui comportent plus de domaines CYS* », envisage Jean-Luc Desseyn. C'est le cas notamment des mucines des voies respiratoires qui comportent sept ou neuf domaines CYS. Déjà utilisée en pharmacologie – avec l'ultra-levure par exemple –, la première méthode a la préférence des chercheurs, mais il faudra attendre plusieurs années avant l'éventuelle commercialisation d'un traitement.

Par ailleurs, ces travaux ne s'appliquent pas uniquement à l'intestin, mais à tous les mucus du corps humain : « *Dans le cas de la mucoviscidose, illustre le chercheur, il est probable qu'inversement, il faille casser les liaisons entre ces domaines CYS pour fluidifier le mucus pulmonaire.* » ■

Bruno Scala

Coupe de côlon en microscopie à fluorescence qui montre des cellules de l'épithélium intestinal (ADN en bleu) et un mucus (vert et jaune) qui tapisse la surface du tissu. Le vert et le jaune sont dus à la mucine 2.



© J.L. DESSEYN/LIRIC/UMR 995 INSERM

* Jean-Luc Desseyn, Frédéric Gottrand : unité 995 Inserm/CHRU Lille – Université Lille 2, équipe Modulations nutritionnelles de l'inflammation et de l'infection

■ V. Gouyer et al. *Scientific Reports*, 14 mai 2015 (en ligne), doi : 10.1038/srep09577

* Voir S&S n° 22, Cliniquement vôtre « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – Trouver les causes, affiner les traitements », p. 20-21 et S&S n° 23, Cliniquement vôtre « Maladie de Crohn – Quand le circuit électrique court-circuite les symptômes », p. 20