

L'étude du génome de la dent permet la découverte de deux protéines – impact sur la santé parodontale

Potvin-Lapointe, S. (DMD)¹

Nishio, C. (DDS, Ph. D.)¹

Wazen, R. (Ph. D.)¹

Macedo Crivelini, M. (DDS, Ph. D.)^{1,3}

Moffatt, P. (Ph. D.)^{1,2}

Nanci, A. (Ph. D.)^{1*}

Au cours des dernières années, diverses initiatives de décodage ont généré une vaste quantité d'informations sur le génome de certains animaux et de l'homme. Le **génom**e est l'ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce contenant les séquences d'ADN codantes pour les protéines produites par les cellules. Collectivement, l'ensemble des protéines représente le **protéome** d'une cellule. Celui-ci est subdivisé en diverses sous-catégories, dont le **sécrétome** qui regroupe les protéines destinées à la membrane cellulaire ou à être relâchées à l'extérieur de la cellule. Ces dernières, dites « protéines sécrétées », sont capitales puisqu'elles régulent d'importantes activités cellulaires telles la différenciation et la communication intercellulaire, et qu'elles établissent aussi l'environnement dans lequel les cellules vivent.

La découverte de nouvelles protéines nous permet non seulement de mieux comprendre le fonctionnement normal du corps, mais aussi de comprendre l'implication de ces protéines dans la maladie, permettant ainsi d'envisager de nouveaux médicaments ou de nouvelles approches thérapeutiques. Les protéines sécrétées, en particulier, représentent de bonnes cibles thérapeutiques; étant présentes dans l'environnement extracellulaire, elles sont davantage accessibles.

RÉSUMÉ

Cet article a pour objectif d'informer les dentistes de certaines avancées en médecine dentaire découlant de la recherche en génomique. Le Laboratoire de recherche sur les tissus calcifiés et les biomatériaux de la Faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal étudie présentement deux nouvelles protéines qui pourraient éventuellement avoir un impact majeur sur la pratique de la profession. L'une d'entre elles promet des applications dans le domaine de la santé parodontale.

Récemment, notre groupe a exploité une approche génomique permettant de cribler sélectivement le sécrétome dans le but d'identifier les protéines produites par les améloblastes – cellules qui forment l'émail de la dent. Plusieurs nouveaux gènes furent ainsi identifiés, mais une attention particulière a été portée à deux d'entre eux, l'« amélotine » et l'« apin » (ce dernier est aussi connu sous le nom d'« ODAM »). Situés sur le même chromosome, tous deux font partie d'un groupe de gènes ayant évolué à partir d'un ancêtre commun. Ce groupe de gènes encode pour des protéines qui stabilisent les ions de calcium et de phosphate dans divers fluides corporels et qui guident de façon structurée la déposition de sels minéraux dans les tissus calcifiés².

MOTS CLÉS

Amélotine

Apin

Épithélium de jonction

Tissu parodontal

1 Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

2 Hôpital pour enfants Shriners, Montréal, Québec, Canada

3 Département de pathologie, Faculté de dentisterie, Université d'État Araçatuba, São Paulo

Contrairement aux autres protéines connues de l'émail qui sont produites au cours de sa phase de formation, l'amélotine et l'apin sont sécrétées plus tard durant la phase de maturation, pendant laquelle l'émail acquiert sa dureté maximale. Puisque l'amélotine et l'apin ne se retrouvent pas dans la matrice organique de l'émail, elles ne sont pas considérées comme des protéines de l'émail proprement dites. Des études d'immunolocalisation ont permis d'identifier l'amélotine comme étant l'une des composantes de la lame basale atypique se trouvant à l'interface entre les améloblastes et l'émail durant la phase de maturation³. La distribution d'apin est plus complexe, mais elle aussi semblerait être associée à cette lame basale⁴ dont la composition véritable reste encore à déterminer. L'amélotine et l'apin pourraient jouer un rôle dans l'adhésion des cellules de l'organe de l'émail à la surface de l'émail durcissant et ainsi avoir un impact majeur sur sa minéralisation. Il est possible que ces deux protéines, en raison de leur localisation commune, puissent interagir.

L'amélotine et l'apin, uniques en composition, sont aussi exprimées de façon marquée par l'épithélium de jonction (FIGURE 1)¹. Quoiqu'inattendue, cette découverte n'est pas surprenante. En effet, l'organe de l'émail, dit réduit, participe à la formation de l'épithélium de jonction lorsque la dent perce l'épithélium buccal pour faire éruption dans la cavité buccale. Rappelons que

l'épithélium de jonction se trouve sous la crevasse gingivale et qu'il sert à attacher la gencive à la dent, permettant ainsi d'isoler le parodonte de la cavité buccale (FIGURE 1a). L'amélotine (FIGURE 1b) et l'apin (FIGURE 1c) ont été immunodétectées à l'interface, entre l'épithélium de jonction et la surface de la dent, où l'on retrouve une lame basale semblable à celle de l'organe de l'émail au stade de maturation. Il a été suggéré que l'amélotine et l'apin pourraient participer à l'adhésion de l'épithélium à la dent³. L'épithélium de jonction est la première ligne de défense contre la maladie parodontale⁵. Donc, en favorisant l'intégrité de l'attache épithéliale, l'amélotine et l'apin sembleraient jouer un rôle important dans le maintien de la santé parodontale.

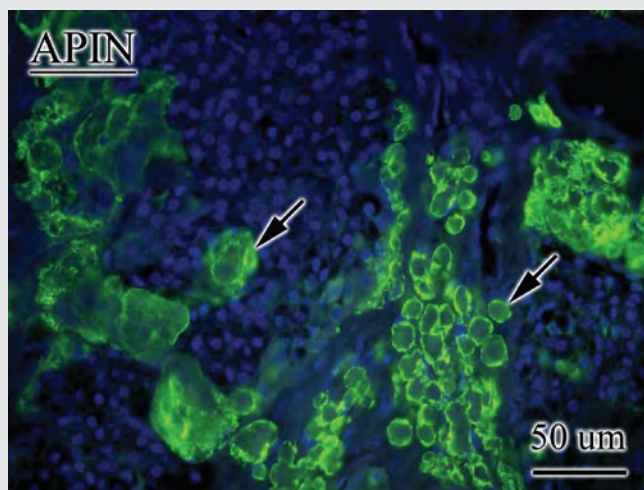
Tel que mentionné plus haut, la distribution d'apin est plus complexe et intrigante que celle d'amélotine. En plus de se retrouver à l'interface entre l'épithélium de jonction et la surface de la dent, l'apin est aussi présente parmi les cellules de cet épithélium (FIGURE 1b). Il faut ici souligner qu'avant le clonage du gène d'apin dans notre laboratoire, un fragment de la protéine, alors inconnue, avait été isolé à partir de la substance amyloïde calcifiée des tumeurs épithéliales odontogènes calcifiantes (Pindborg)⁶. Nos études immunohistochimiques ont effectivement confirmé la présence de la protéine complète dans ces tumeurs (FIGURE 2). D'autres études plus récentes ont démontré que l'apin est produite en grande quantité dans diverses

FIGURE 1



(A) Structure histologique de la jonction dentinogingivale de rat. (B, C) Préparations histochimiques pour la détection des protéines par immunofluorescence. (B) Amélotine (AMTN) est présente à l'interface entre l'épithélium de jonction (EJ, flèches) et l'émail où se retrouve une lame basale atypique. Ici, l'émail apparaît comme un espace (EA) dû à la déminéralisation de la dent lors de la préparation histologique. (C) Apin est détectée à cette interface, mais également parmi les cellules de l'EJ. EG : épithélium gingival; TC : tissu conjonctif.

FIGURE 2



Marquage par immunofluorescence d'une biopsie de tumeur de Pindborg humaine montrant la présence d'apin.

tumeurs d'origine épithéliale, notamment dans le carcinome du poumon, du sein, du col de l'utérus et de l'estomac^{7, 8}, et se retrouve dans le sang des patients atteints⁸. Malheureusement, les recherches actuelles n'ont pas encore certifié si l'expression d'apin dans ces tumeurs est une coïncidence ou si la protéine/le gène pourrait bel et bien être un facteur étiologique de ces carcinomes pouvant aider à leur diagnostic et à leur pronostic. Puisque l'épithélium de jonction se distingue des autres épithéliums en étant incomplètement différencié, et comme les tumeurs se forment à partir de cellules normales qui se différencient, on pourrait avancer que l'apin joue un rôle sur la détermination de l'état cellulaire. Cette possibilité est très excitante, car elle ouvrirait la porte à la modulation de l'état des cellules souches présentes dans l'épithélium de jonction et dans le parodonte, laissant ainsi entrevoir la régénération complète de tissus parodontaux.

En résumé, nos études ont identifié deux nouvelles composantes de l'épithélium de jonction dont le mécanisme d'attache à la surface de la dent est encore inconnu et qui représente la première ligne de défense contre la maladie parodontale. Le rôle exact de ces deux protéines, l'amélotine et l'apin, reste encore à élucider. Cependant, les données émergentes suggèrent qu'au moins l'une d'entre elles – l'apin – pourrait avoir un impact important sur la pratique de la médecine et de la médecine dentaire

factuelle. On espère qu'elles pourront éventuellement contribuer au diagnostic, à la prévention et au traitement de la maladie parodontale, ainsi qu'à la régénération des tissus parodontaux.

* Antonio Nanci

Laboratoire de recherche sur les tissus calcifiés
et les biomatériaux

Département de stomatologie

Faculté de médecine dentaire

Université de Montréal

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Tél. : 514 343-5846

Télec. : 514 343-2233

Courriel : antonio.nanci@umontreal.ca

REMERCIEMENTS

Ces études ont été subventionnées par les Instituts de recherche en santé du Canada et par le Fonds de la recherche en santé du Québec.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Moffatt P, Smith CE, Sooknan R, St-Arnaud R, Nanci A. Identification of secreted and membrane proteins in the rat incisor enamel organ using a signal-trap screening approach. *Eur J Oral Sci* 2006; 114 : 139-146.
- 2 Nanci A. *Ten's Cate Oral histology*. 7th ed. St-Louis : Mosby, 2007 : 432.
- 3 Moffatt P, Smith C, St-Arnaud R, Simmons C, Wright JT, Nanci A. Cloning of rat amelotina and localization of the protein to the basal lamina of maturation stage ameloblasts and junctional epithelium. *Biochem J* 2006; 399 : 37-46.
- 4 Moffatt P, Smith C, St-Arnaud R, Nanci A. Characterization of Apin, a secreted protein highly expressed in tooth associated epithelia. *J Cell Biochem* 2008; 103 : 941-956.
- 5 Bidault P, Chandad F, Grenier D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *J Can Dent Assoc* 2007; 73 : 515-520.
- 6 Solomon A, Murphy C, Weaver K, Weiss DT, Hrcic R, Eulitz M, Donnell RL, Sletten K, Westermarck G, Westermarck P. Calcifying epithelial odontogenic (Pindborg) tumor-associated amyloid consists of a novel human protein. *J Lab Clin Med* 2003; 142 : 348-355.
- 7 Aung PP, OUE N, Mitani Y, Nakayama H, Yoshida K, Noguchi T, Bosserhoff AK, Yasui W. Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: melanoma inhibitory activity and matrixmetalloproteinase-10 are novel prognostic factors in patients with gastric cancer. *Oncogene* 2006; 25 : 2546-2557.
- 8 Kestler DP, Foster JS, Macy SD, Murphy CL, Weiss DT, Solomon A. Expression of odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) in dental and other epithelial neoplasms. *Mol Med* 2008; 14 : 318-26.