

# Immunité innée & fibrose hépatique: Paradigme portal

BIOLOGIE & SANTÉ 2011

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE  
ANR

UPMC  
UNIVERSITÉ PARIS 6

## LIFR-PP (paradigme portal)

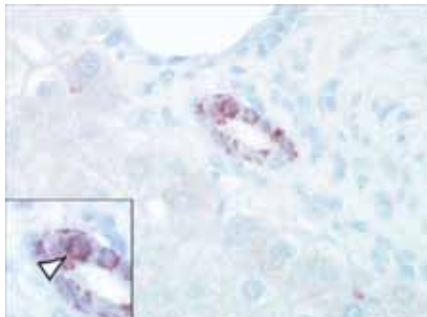
Physio 2006 Chantal Housset (UMR\_S 938)

Y Laperche (UMR\_S 955), P Mathurin (UMR\_S 795), E Farge (UMR 168)

### La fibrose du foie, un enjeu majeur

La sévérité des maladies chroniques du foie est très liée à la fibrose. Celle-ci progresse à partir de l'espace porte, première zone exposée aux composés bactériens et dans laquelle prolifèrent les cellules biliaires/progénitrices, alors que les lésions des hépatocytes sont intra/centro-lobulaires. L'objectif était de déterminer la contribution des cellules portales à l'immunité et à la réponse fibrogénique du foie.

### Résultats



Les cellules biliaires produisent un peptide anti-bactérien, la cathélicidine sous l'effet régulateur de VDR qui, dans ces cellules, est très abondant (Figure ci-dessus, D'Aldebert *et al.* 2009). Le récepteur de peptidoglycane NOD1 a été identifié comme un régulateur majeur de la migration et de la fonction des polynucléaires neutrophiles dans la maladie alcoolique du foie.

La prolifération ductulaire est régulée par la protéine d'échafaudage EBP50 et la protéine Gas6. Cette prolifération a en soi un effet minime sur la fibrose, limité à l'accumulation d'une matrice de type membrane basale, mais elle majore de façon significative la fibrose induite par des lésions nécrotiques intra-lobulaires, ce qui suggère un effet potentialisateur de la réaction ductulaire sur la fibrose.

L'étude de la contribution des cellules étoilées du foie et des myofibroblastes portaux à l'aide des marqueurs peu discriminants disponibles est en faveur d'un rôle prédominant des myofibroblastes portaux dans la fibrose associée à la réaction ductulaire intense induite dans le modèle de ligature de la voie biliaire.

L'étude comparative des deux types de myofibroblastes, dérivés des cellules étoilées et portaux a permis de mettre en évidence un phénotype prolifératif, contractile et profibrogène dans les myofibroblastes portaux, par opposition à un phénotype de réponse au stress en particulier hypoxique, pro-angiogénique et pro-régénération dans les cellules étoilées myofibroblastiques, indiquant des fonctions spécialisées des 2 types de populations myofibroblastiques dans la réparation tissulaire hépatique. Ces travaux ont également conduit à l'identification d'un marqueur sérique qui, combiné à d'autres marqueurs, permet de calculer un score très performant de diagnostic non invasif de fibrose hépatique.

### Conclusions

Plusieurs cibles thérapeutiques potentielles (VDR, NOD1) et un nouveau marqueur sérique (ostéoprotégérine) de fibrose hépatique ont été identifiés.

Ces travaux débouchent sur un consortium national ANR PiriBio 2009-2013 sur les contraintes mécaniques en cancérogenèse et un consortium européen FP7 2010-2012 sur la stéato-hépatite non alcoolique.

**Publications:** Beaussier *et al.* Lab Invest 2007; Body-Malapel *et al.* Lab Invest 2008; Pham Van *et al.* Matrix Biol 2008; Whitehead *et al.* HFSP 2008; D'Aldebert *et al.* Gastroenterology 2009; Dharancy *et al.* Gastroenterology 2009; Fouassier *et al.* Am J Pathol 2009; Lafdil *et al.* J Hepatol 2009; Bosselut *et al.* Proteomics 2010; Rosmorduc & Housset, Semin Liver Dis 2010; Fourcot *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011; Chobert *et al.* Lab Invest (in revision).

**Brevets:** Chignard *et al.* Inserm EP08305061.7 (2008); Bosselut *et al.* APHP (2009)

#### CONTACT :

Laura.Fouassier@inserm.fr  
Chantal.Housset@inserm.fr

Inserm  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

UPMC  
UNIVERSITÉ PARIS 6

UNIVERSITÉ  
PARIS-EST  
CRETEIL  
VAL DE MARNE

UPEC

UNIVERSITÉ  
PARIS 12  
CRETEIL

Université Lille 2  
Droit et Santé

itutCurie