



Comment maintenir la masse hépatique?

Chantal Desdouets, Institut Cochin, INSERM U1016

Le renouvellement des hépatocytes dans un foie adulte normal reste une question centrale dans le domaine de la physiologie hépatique. Grâce à l'utilisation de techniques de traçage cellulaire, deux études récentes ont démontré chez la souris que lors du renouvellement homéostatique, les nouveaux hépatocytes proviennent d'hépatocytes préexistants (Malato et al., JCI 2011 ; Yanger et al., Cell Stem Cell 2014). Ces résultats s'inscrivent dans l'idée globale que dans un contexte physiologique (aucune lésion hépatique), le maintien de la masse hépatique ne fait pas intervenir les cellules souches. Il est important de souligner que dans le foie adulte les hépatocytes sont hétérogènes et présentent notamment ils ont des fonctions métaboliques différentes en fonction de leur emplacement au sein du lobule. Par ailleurs, les hépatocytes sont diploïdes ou polyploïdes. Ils peuvent en effet contenir plusieurs jeux complets de chromosomes (4n, 8n, ...), cet état génomique pouvant compromettre leur capacité répliquative (Gentric et al., Am J Pathol 2014). Aucune étude n'avait jusqu'à présent démontré si une population hépatocytaire spécifique contrôlait le renouvellement homéostatique.

Dans l'article publié récemment dans Nature, **l'équipe de Nusse** s'intéresse à une population hépatocytaire bien particulière. Ces hépatocytes sont immédiatement adjacents à la veine centrale (voir figure), sont connus pour se diviser rapidement (Yanger et al., 2014) et expriment des gènes activés par la voie de signalisation Wnt (Benhamouche S. et al., 2006). Les auteurs utilisent un modèle de souris transgénique particulier (Axin2-CreERT2 ; Rosa26-mTmG^{flox}) afin de pouvoir tracer ces hépatocytes au cours du temps. Le modèle d'étude est particulièrement pertinent, ces hépatocytes péricentraux, qui expriment l'Axine 2 (gène sous contrôle du signal Wnt), fluorescent (marquage GFP membranaire) ; lors de leur division leur descendance conservera aussi ce marquage fluorescent (voir Figure). Les auteurs démontrent que ces hépatocytes Axine 2⁺ sont diploïdes et prolifèrent plus vite que les autres hépatocytes (Axine 2⁻). Au cours du temps (suivi sur 1 an), les hépatocytes Axine 2⁺ donneront naissance à des hépatocytes matures polyploïdes (Axine 2⁻) tout au long des travées hépatocytaires (voir Figure). Les auteurs démontrent par ailleurs que ces hépatocytes péricentraux sont les seuls hépatocytes dans le lobule hépatique exprimant la glutamine synthase (GS) et Tbx3 un facteur de transcription essentiel pour le développement des hépatoblastes (précurseurs des hépatocytes et des cellules biliaires). Les auteurs démontrent donc pour la première fois qu'il existe au sein du contingent hépatocytaire une hétérogénéité associée aux propriétés de renouvellement. Les hépatocytes péricentraux seraient considérés comme une population de cellule souches et permettraient comme dans d'autres tissus (par exemple l'intestin) à maintenir la masse hépatique. S'appuyant alors leurs données originales et pertinentes, les auteurs postulent ainsi que ces hépatocytes péricentraux sous contrôle d'un signal Wnt représenteraient une niche de « Liver stem cells ».

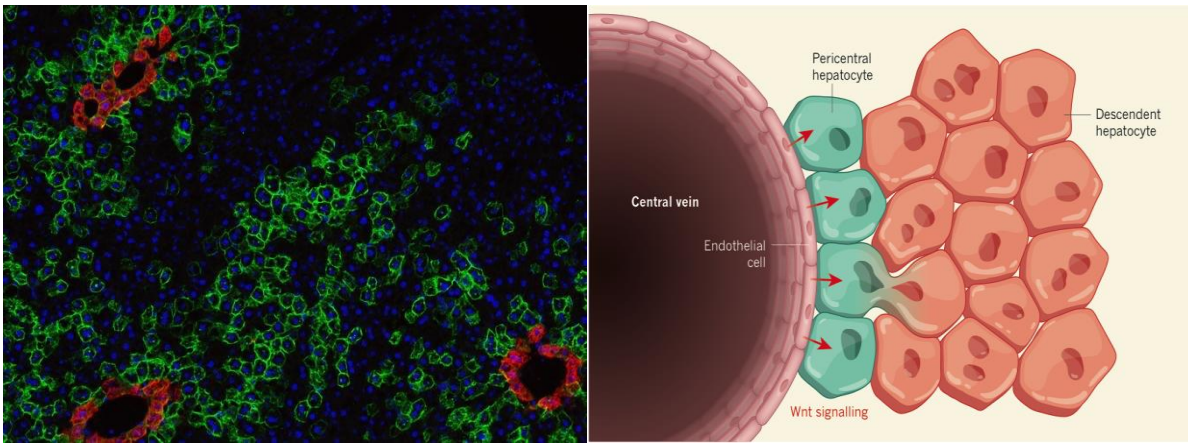


Figure : Les hépatocytes péricentraux Axine 2+ contribuent jour après jour au renouvellement homéostatique de la masse hépatique (figure issue de l'article Wang et al et du news & views research publié dans Nature vol 524). Panel de gauche : marquage rouge-EpCam-Canaux biliaires/marquage vert-GFP-hépatocytes

En perspective, il serait important de définir comment ces cellules hépatocytaires pourraient contribuer au processus de régénération hépatique à la suite de différentes lésions. Il sera également important d'explorer si certains hépatocarcinomes tendent aussi à provenir de ce contingent hépatocyttaire spécifique.

Références

- Wang B *et al.* Self-renewing diploid Axin 2+ cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature* 2015; 524: 180-187
- Malato Y *et al.* Fate tracing of mature hepatocytes in mouse liver homeostasis and regeneration. *JCI* 2011, Vol 121: 4850-4860.
- Yanger K *et al.* Adult hepatocytes are generated by self duplication rather than stem cell differentiation. *Cell Stem Cell* 2014 Vol 15: 340-349.
- Gentric G. *et al.* Polyploidization in liver tissue. *Am J Pathol* 2014, Vol 184: 322-331.
- Benhamouche S et al. APC tumor suppressor gene is the zonation keeper of mouse liver. *Dev Cell* 2006, Vol 10: 759-770.
- Zaret K.S. Maintaining liver mass. *Nature (News&Views)* 2015, Vol 524: 165-166.
- Stanger B.Z. Probing Hepatocyte Heterogeneity. *Cell Research*, 2015: 1-2.
- Ray K. On the origin of liver regeneration; *Nature Reviews Gastro and Hepato*, 2015, 12, 549.