


Obésité, hépatopathies stéatosiques non alcooliques et carcinome hépatocellulaire: mécanismes moléculaires

Michelangelo Foti

Département de Physiologie Cellulaire & Métabolisme, Faculté de Médecine, Université de Genève

L'obésité, les infections par les virus de l'hépatite B/C (VHB et VHC), ainsi qu'une consommation abusive d'alcool, représentent les principaux facteurs étiologiques responsables de l'occurrence et du développement d'une variété d'hépatopathies. Ces pathologies vont d'un désordre métabolique léger, qui peut rester bénin, jusqu'à des maladies plus graves, qui mettent en péril le pronostic vital, comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Avec l'obésité qui a pris ces dernières années des dimensions pandémique, l'incidence des hépatopathies stéatosiques dites non alcooliques (NAFLD pour «non-alcoholic fatty liver diseases») a augmenté de façon inquiétante. Ces pathologies sont caractérisées par tout un spectre de désordres hépatiques bien définis au niveau histologique (fig. 1 ). Le premier stade consiste en l'accumulation permanente de graisses dans les hépatocytes, un processus appelé stéatose. Bien que la stéatose puisse rester asymptomatique, elle est souvent associée avec une résistance à l'insuline et/ou des troubles cardiovasculaires. La stéatose évolue en outre fréquemment, en fonction de diverses agressions additionnelles, vers une inflammation chronique et le développement d'une fibrose hépatique. Cette dernière, caractérisée par des dépôts anormaux de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique, peut conduire ultimement vers une cirrhose, dite cryptogénique, avec la formation de nodules d'hépatocyte régénératifs enclavés dans des septa fibreux. La cirrhose, dans laquelle l'architecture du foie est altérée, est associée à une morbidité et mortalité élevée, en particulier causées par une insuffisance hépatique ou une hypertension portale. La cirrhose constitue également un terrain fertile pour le développement d'adénome et carcinome hépatocellulaires (CHC). De récentes études épidémiologiques démontrent par ailleurs, que parmi tous les cancers humains dont l'incidence est augmentée avec l'obésité, le CHC est celui qui présente le facteur de risque le plus augmenté.

L'enzyme PTEN

Chez le sujet obèse, une dyslipidémie, un apport excessif de carbohydrates et/ou de graisses alimentaires, ainsi qu'une résistance périphérique à l'insuline sont les causes probables induisant le développement d'une stéatose hépatique. Par contre, la progression de la stéatose vers une inflammation chronique et une fibrose/cirrhose

nécessite le dérèglement de multiples autres mécanismes cellulaires qui contrôlent le métabolisme des lipides, le stress oxydatif, les fonctions mitochondriales, ainsi que des voies de signalisation importantes (par ex. induites par les facteurs de croissance ou les cytokines). Parmi tous ces mécanismes, une altération de l'expression ou de l'activité de l'enzyme PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) joue un rôle important dans le développement des hépatopathies stéatosiques non alcooliques et leurs progressions vers le CHC [1, 2]. L'activité enzymatique de PTEN (c'est une phosphatase pour des lipides et des protéines) permet en particulier d'inhiber certaines voies de transduction de signaux intracellulaires qui sont fréquemment suractivées dans une multitude de cancer. PTEN est donc un suppresseur de tumeur extrêmement important. Il est par ailleurs fréquemment dérégulé, muté ou supprimé dans un grand nombre de cancers chez l'humain.

Une particularité importante de PTEN, c'est que son activité anti-tumoral est déjà significativement altérée lorsque 30–50% de son activité, ou expression, est perdue, et ceci contrairement à d'autres suppresseurs de tumeur dont la perte totale d'expression/activité est requise pour promouvoir la carcinogénèse. Cette propriété particulière («quasi-sufficiency») fait de PTEN un redoutable contributeur au développement de plusieurs types de cancer, y compris hépatique, car son expression et son activité sont sous le contrôle de mécanismes multiples qui sont souvent altérés en cas

de maladie. Corroborant l'importance de PTEN dans le développement des hépatopathies stéatosiques non alcooliques et du CHC, la suppression génétique de PTEN dans les hépatocytes de souris conduit au développement spontané d'une hépatomégalie et stéatose, qui vont évoluer ensuite vers une stéatohépatite et fibrose, puis vers le développement d'un CHC. Ce phénotype dans la souris, induit par la seule suppression du gène de PTEN, suggère qu'une altération de PTEN chez l'humain pourrait contribuer de façon importante au développement des hépatopathies stéatosiques non alcooliques et leurs progressions vers une cirrhose et un CHC.

Comprendre les mécanismes moléculaires

Dans ce contexte, l'objectif général de notre groupe de recherche est de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des hépatopathies stéatosiques non alcooliques, ainsi que l'évolution

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

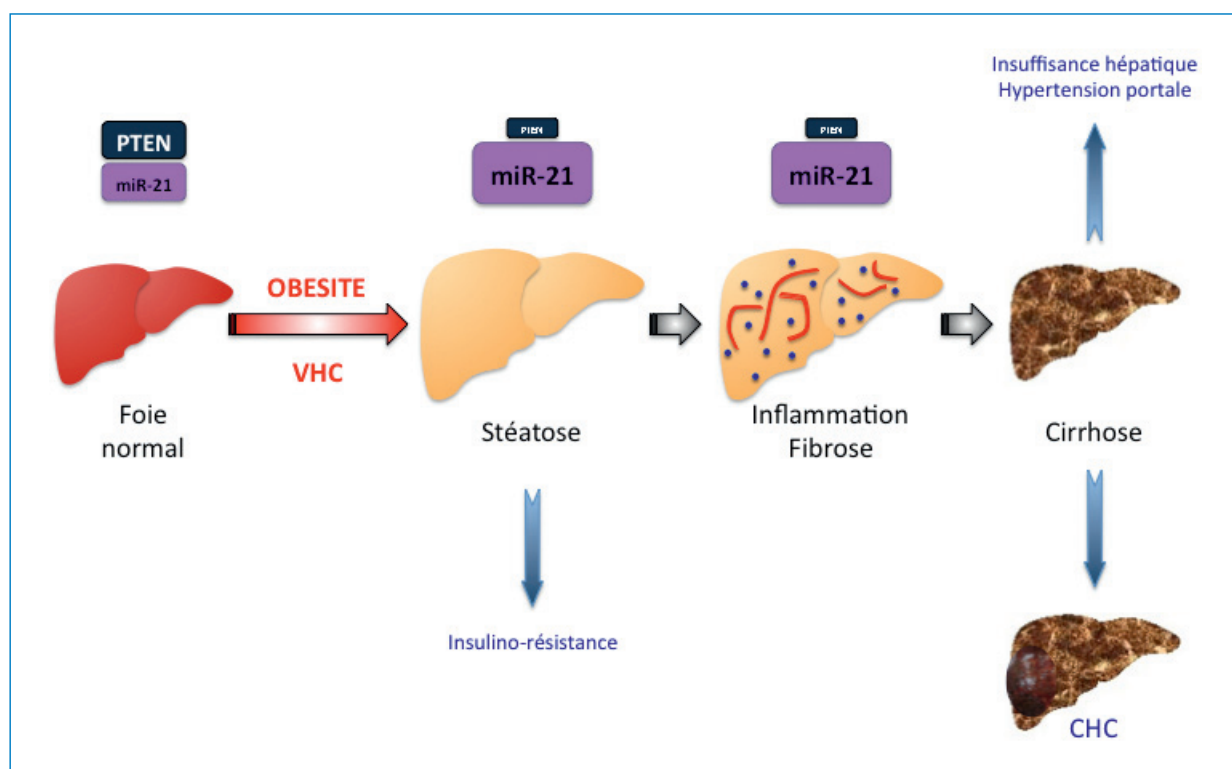


Figure 1

Spectre des hépatopathies stéatosiques associées avec l'obésité et l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). La stéatose hépatique est fréquemment associée avec une insulino-résistance tandis que la cirrhose peut conduire au développement d'une insuffisance hépatique, d'une hypertension portale et du carcinome hépatocellulaires (CHC). Les expressions altérées de l'oncomir miR-21 et du suppresseur de tumeur PTEN dans les différents stades de développement des hépatopathies stéatosiques associées avec l'obésité sont symbolisées ici par des carrés de différentes tailles.

de ces désordres métaboliques vers le cancer. Plus particulièrement, nous nous intéressons au rôle de PTEN, et des voies de transduction du signal dans lesquels ce dernier est impliqué, pour promouvoir ces processus pathologiques. En utilisant des systèmes *in vitro* d'hépatocytes humains en culture et des modèles de souris rendues obèses et insulino-résistantes par l'administration de diètes enrichies en matières grasses, nous avons pu d'abord démontrer que l'expression de PTEN était significativement diminuée dans les hépatocytes exposés à des acides gras insaturés (UFAs) [3]. Ces UFAs diminuent l'expression de PTEN dans les hépatocytes par un mécanisme impliquant une autre molécule, le miR-21. Ce miR-21 est un microRNA oncogénique qui altère l'expression de nombreux suppresseurs de tumeurs et qui est fréquemment surexprimé dans de nombreux cancers humains.

Très important également, l'analyse de biopsie hépatique humaine a montré que l'expression de PTEN est également significativement diminuée, tandis que celle de miR-21 est augmentée, chez les sujets obèses présentant une stéatose hépatique, confirmant ainsi la re-

levance de nos analyses *in vitro* et chez la souris pour l'homme [4]. Au niveau fonctionnel, nos travaux ont également établi qu'une diminution de l'expression de PTEN dans les hépatocytes induit toute une série de désordres qui sont typiques des hépatopathies stéatosiques non alcooliques, par exemple une résistance à l'insuline, la stéatose, la biosynthèse de cytokines inflammatoires et l'expression de marqueurs fibrotiques [3]. Finalement, en utilisant un modèle *in vivo* de xéno-greffes chez des souris immunodéficientes, nous avons observé que les UFAs (qui augmentent l'expression du miR-21 et de ce fait diminuent celle de PTEN) promouvaient les facultés migratoires et invasives des hépatocytes, ainsi que la croissance d'adénome hépatocellulaire implantés chez ces souris [5].

L'importance d'un dérèglement de l'expression de PTEN pour le développement de désordres métaboliques au niveau hépatique s'est révélée ne pas être restreinte aux comorbidités associées avec l'obésité. En effet, lors d'une infection par le VHC, l'expression de PTEN est également diminuée dans le foie des patients [6]. Nous avons pu démontrer que cette diminution de PTEN, induite par une protéine virale spécifique (la protéine du core), favorise le développement d'une stéatose hépatique [6]. Bien que les hépatopathies causées par VHC soient très similaires au niveau histologique de celles observées avec l'obésité (stéatose, stéatohépatite, fibrose, cirrhose et HCC), il nous reste encore à découvrir si l'altération de

[Une compréhension précise des bases moléculaires des hépatopathies stéatosiques est bien entendu souhaitable pour implémenter de nouveaux outils et stratégies thérapeutiques](#)

PTEN par le VHC contribue aussi à l'évolution de la stéatose virale vers des états plus graves comme la cirrhose ou le CHC.

Nos recherches sont maintenant focalisées sur l'étude des mécanismes moléculaires, qui sont modulés par l'expression/activité du miR-21 et de PTEN, et qui sont impliqués dans le dérèglement du métabolisme des lipides (stéatose), les processus inflammatoire, le développement de la fibrose et la carcinogénèse hépatique. En particulier, le rôle des facteurs de croissance (l'insuline et l'IGF-1) et celui des acides gras libres sont au centre de notre attention. Dans ce but, nous étudions plusieurs modèles de souris transgéniques (par ex. déficientes en miR-21 ou PTEN) qui nous permettent d'obtenir des informations importantes au regard des questions soulevées dans nos projets. D'autre part, des souris soumises à différents types de diète (enrichies en différents types de graisses) sont également analysées. Dans la mesure du possible, les résultats obtenus *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal sont confirmés chez l'humain par l'analyse rétrospective de biopsies hépatiques prélevées chez des patients ayant développés des hépatopathies stéatosiques non alcooliques et/ou des CHC.

Conclusion

Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques sont probablement aujourd'hui les affections du foie les plus communes à travers le monde, en particulier à cause du fait que l'obésité est devenue une véritable pandémie mondiale. Une compréhension précise des bases moléculaires de ces désordres hépatiques est bien entendu souhaitable pour implémenter de nouveaux outils et stratégies thérapeutiques en vue d'enrayer la progression de ces pathologies, idéalement même de les faire régresser. Nos projets, nous l'espérons, devraient contribuer significativement à notre compréhension générale des mécanismes par lesquels l'obésité, ou l'infection par VHC,

promouvent le développement de désordres métaboliques hépatiques (insulino-résistance, stéatose, inflammation, fibrose, cirrhose) et leur progression potentiel vers un cancer (CHC).

Remerciements

Je remercie chaleureusement le Fonds National Suisse pour la Recherche Scientifique (FNSRS) (bourse n° 310030_135727 et n° CRSII3_141798), ainsi que la «Fondation Romande pour la Recherche sur le Diabète», la Fondation pour la «Recherche Suisse sur le Cancer» (bourse n° KFS-02502-08-2009), la «Fondation Européenne pour la Recherche sur le Diabète (EFSD)», la fondation «Desirée and Niels Yde» et la Fondation «Gertrude von Meissner» pour les supports financiers importants qu'ils ont accordés à nos projets de recherche.

Correspondance:

Prof. Michelangelo Foti
Département de Physiologie Cellulaire & Métabolisme
Faculté de Médecine
Université de Genève
Centre Médical Universitaire
1, rue Michel-Servet
CH-1206 Genève
[Michelangelo.foti\[at\]unige.ch](mailto:Michelangelo.foti[at]unige.ch)

Références

- 1 Leslie NR, Foti M. Non-genomic loss of PTEN function in cancer: not in my genes. *Trends in pharmacological sciences*. 2011;32:131–40.
- 2 Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4627–33.
- 3 Vinciguerra M, Veyrat-Durebex C, Moukil MA, Rubbia-Brandt L, Rohner-Jeanrenaud F, Foti M. PTEN down-regulation by unsaturated fatty acids triggers hepatic steatosis via an NF-kappaBp65/mTOR-dependent mechanism. *Gastroenterology*. 2008;134:268–80.
- 4 Vinciguerra M, Sgroi A, Veyrat-Durebex C, Rubbia-Brandt L, Buhler LH, Foti M. Unsaturated fatty acids inhibit the expression of tumor suppressor phosphatase and tensin homolog (PTEN) via microRNA-21 up-regulation in hepatocytes. *Hepatology*. 2009;49:1176–84.
- 5 Vinciguerra M, Carrozzino F, Peyrou M, Carlone S, Montesano R, Benelli R, et al. Unsaturated fatty acids promote hepatoma proliferation and progression through downregulation of the tumor suppressor PTEN. *J Hepatol*. 2009;50:1132–41.
- 6 Clement S, Peyrou M, Sanchez-Pareja A, Bourgoin L, Ramadori P, Suter D, et al. Down-regulation of phosphatase and tensin homolog by hepatitis C virus core 3a in hepatocytes triggers the formation of large lipid droplets. *Hepatology*. 2011;54:38–49.