



| COMMUNIQUE DE PRESSE |
Lille, le 24 juin 2019

NASH ou maladie du foie gras, une piste de traitement grâce au système immunitaire

Deux équipes de recherche lilloises dirigées par David Dombrowicz et Bart Staels au sein de l'unité « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète » (UMR 1011 - EGID, Inserm, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, CHU de Lille) viennent d'identifier des populations de cellules immunes spécifiques dans la stéatohépatite non-alcoolique – encore appelée NASH - la pathologie hépatique la plus fréquente dans les pays industrialisés. Publiée dans *Nature Metabolism*, cette étude associe les spécialistes lillois de l'immunologie et du métabolisme à des hépatologues de l'hôpital universitaire d'Anvers (Belgique). Cette découverte suggère que le système immunitaire pourrait représenter une réelle cible thérapeutique dans le traitement de la NASH.

La stéatohépatite non-alcoolique, ou NASH, est une maladie chronique du foie qui touche des millions de personnes avec des proportions épidémiques dans les pays industrialisés et pour laquelle il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement homologué. La "maladie du foie gras", comme on la surnomme également, causée par une surcharge en graisses des cellules du foie, entraîne des anomalies hépatiques, allant de la stéatose bénigne et réversible pouvant évoluer vers la stéatohépatite non-alcoolique ou NASH, associée ou non à une fibrose. La NASH peut donner lieu, dans un cas sur cinq environ, à des cirrhoses et nécessiter une transplantation du foie. Elle représente actuellement la première cause de transplantation hépatique dans les pays industrialisés et l'arsenal thérapeutique est encore en plein essor. L'obésité et le diabète de type 2 sont des facteurs majeurs favorisant le développement de la NASH.

Poursuivant leurs travaux dans le domaine de l'immuno-métabolisme visant à comprendre les interactions entre métabolisme et système immunitaire et dans le domaine de la NASH, les équipes de recherche dirigées par David Dombrowicz et Bart Staels, associées à des hépatologues anversois, ont pu démontrer une association entre la NASH et des populations spécifiques de cellules immunes : une sous-population de cellules dendritiques (cDC2) et les lymphocytes T cytotoxiques (CD8).

L'évolution de la stéatose bénigne en NASH est associée au développement de foyers inflammatoires intra-hépatiques et la présence des cellules ballonnées caractéristiques d'un stress hépatocytaire. Cependant, les mécanismes moléculaires sous-jacents impliqués dans le développement de la NASH ne sont pas encore bien compris. C'est pourquoi une étude du transcriptome hépatique et des populations immunitaires a été réalisée sur des cohortes de patients de NASH, histologiquement caractérisée, ayant été traité par chirurgie bariatrique ou intervention diététique. L'analyse transcriptomique d'une des cohortes révèle une signature caractéristique qui est sensible à la régression de la NASH indépendamment de la perte de poids corporel. Cette signature est enrichie



en gènes associés au système immunitaire et liés aux réponses inflammatoires, à la présentation de l'antigène et aux cellules cytotoxiques. Dans une cohorte indépendante, la NASH est également associée à des altérations des populations de cellules immunitaires sanguines, y compris les cellules dendritiques conventionnelles (cDC) de type 1 et 2, et les cellules CD8 T cytotoxiques. L'inflammation intra-hépatique et le ballonnement sont associés à l'accumulation des cellules T CD8 dans le foie. De plus, la progression de la stéatose bénigne à la NASH dans un modèle murin de NASH induit par l'alimentation entraîne une signature transcriptomique hépatique comparable liée au système immunitaire et l'accumulation de cellules cDC2 et CD8 T intra-hépatiques.

L'ensemble de ces résultats permettent de mieux comprendre la NASH et d'identifier des cibles potentielles pour le traitement de la NASH à travers notamment des agents immunomodulateurs.

Sources:

Haas et al. Transcriptional Network Analysis Implicates Altered Hepatic Immune Function in NASH development and resolution. *Nature Metabolism*, sous presse.

Abstract:

<https://www.nature.com/articles/s42255-019-0076-1>

CONTACT CHERCHEURS :

David Dombrowicz

Bart Staels

UMR 1011 « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète »

+ 33 (0)3 20 87 79 67

david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

bart.staels@pasteur-lille.fr

CONTACT PRESSE:

Delphine FOURMY

Institut Pasteur de Lille

delphine.fourmy@pasteur-lille.fr

presse@pasteur-lille.fr

+33 (0)3.20.87.78.08

+33 (0)6.83.66.17.99