

CIRRHOSE

De nouveaux
lymphocytes
en ligne de mire

Un nouveau type de lymphocytes jouerait un rôle majeur dans le développement de la cirrhose. Une avancée scientifique qui pourrait aider à mettre au point un traitement qui fait aujourd'hui défaut.

Avec une prévalence de 2 cas pour 1 000 habitants, la cirrhose est une maladie chronique grave dont les facteurs de risque les plus courants sont une consommation excessive d'alcool, une hépatite virale chronique (B ou C), l'obésité et le diabète de type 2. Ils agressent le foie de façon prolongée et provoquent l'accumulation de cicatrices fibreuses, phénomène appelé fibrose hépatique qui, au stade de cirrhose, perturbe le fonctionnement des cellules hépatiques et désorganise l'architecture du foie. Or aucun traitement n'existe à ce jour, la seule stratégie consistant à éradiquer la cause. Identifier des moyens de lutter contre cette fibrose constitue donc un enjeu majeur et est au cœur des travaux de l'équipe de **Sophie Lotersztajn** du Centre de recherche

❖ **Fibrose hépatique.** Processus de cicatrisation du foie qui forme un tissu fibreux en réponse à une lésion chronique (alcool, virus...)

❖ **Cytokine.** Molécule de signalisation cellulaire agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Sophie Lotersztajn, Valérie Paradis : unité 1149 Inserm/CNRS/Université Paris Diderot

Agnès Lehuen : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes

↳ P. Hegde et al. *Nat. Commun.* 1^{er} juin 2018 ; doi : 10.1038/10.1038/s41467-018-04450-y

sur l'inflammation à Paris, qui s'intéresse en particulier au rôle des cellules inflammatoires. En effet, une inflammation exacerbée est caractéristique des maladies chroniques du foie et contribue à leur progression vers la cirrhose.

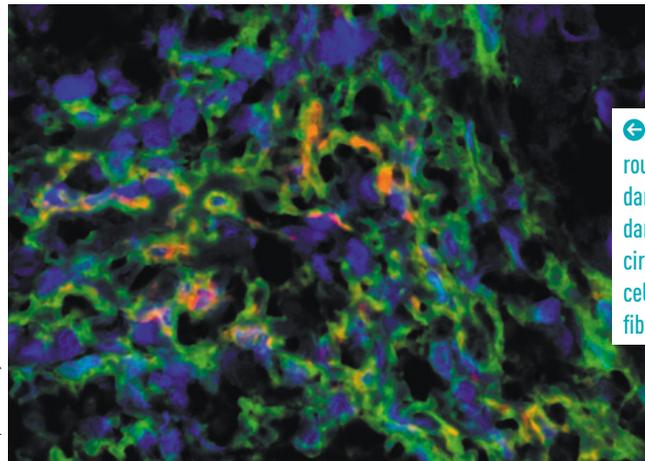
Un nouveau type de lymphocytes avait récemment été identifié : il s'agit des lymphocytes T invariants associés aux muqueuses (MAIT). Présents en abondance dans le foie, ils secrètent des molécules – des cytokines – qui favorisent l'inflammation et la fibrose. Sophie Lotersztajn a donc étudié la fréquence et le comportement de ces MAIT dans le sang et le foie de patients souffrant de cirrhose. « Nous nous attendions à trouver plus de MAIT

« Nous nous attendions à trouver plus de MAIT chez les patients souffrant de cirrhose. Or, au contraire, il y en a moins ! »

chez eux. Or, au contraire, il y en a moins !, raconte la chercheuse. Mais les cellules sont suractivées et localisées dans les bandes de fibrose du foie. En menant des travaux chez l'animal et sur des cultures de cellules, nous avons pu démontrer que ces MAIT stimulent la libération de cytokines pro-inflammatoires avec des propriétés profibrogéniques dans le foie. »

Si ces travaux ont permis l'identification de cette nouvelle population de cellules inflammatoires impliquées dans l'apparition ou l'aggravation du phénomène de fibrose hépatique, ces MAIT constituent également une nouvelle cible pour mettre au point des stratégies antifibrosantes. Les chercheurs parisiens ont d'ailleurs déposé un brevet et leurs travaux se poursuivent pour déterminer comment cibler et agir sur ces cellules MAIT.

« Ces cellules sont peu à peu mieux caractérisées – elles ont ainsi des propriétés antibactériennes et antivirales. Nous avons mené cette étude avec l'équipe d'**Agnès Lehuen** à l'institut Cochin, qui travaille sur les MAIT dans le diabète, et avec celle de **Valérie Paradis**, qui étudie dans notre centre les liens entre inflammation et cancer. Mais personne ne s'intéressait au rôle de ces cellules MAIT dans le foie quand nous avons débuté ce projet, souligne Sophie Lotersztajn. La mise en évidence de leurs propriétés profibrogéniques est une nouvelle avancée dans leur caractérisation et permet de disposer d'une nouvelle piste dans le développement de stratégies antifibrosantes. » **Alexandra Foissac**



↳ Les cellules MAIT (en rouge orangé) sont localisées dans les bandes de fibrose dans le foie des patients cirrhotiques, à proximité des cellules responsables de la fibrose (en vert).