

Un modèle d'étude cellulaire humain pour la découverte de nouvelles thérapies pour les maladies chroniques du foie et le cancer

Les maladies chroniques du foie, incluant la cirrhose et le cancer, sont un véritable fléau des temps modernes. Bien que de nombreux progrès ont été réalisés pour le traitement des hépatites virales, d'autres causes de la maladie sont en nette et constante augmentation : les changements de nos styles de vie, l'obésité, les nourritures riches en gras et en sucre sont responsables de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), plus connue sous le nom de « maladie du foie gras » ou « maladie du soda ». Les maladies chroniques du foie induisent dans la majorité des cas une fibrose hépatique qui peut évoluer en cancer du foie, l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde. A l'heure actuelle, aucun traitement n'a été approuvé pour la fibrose et il n'existe pas de thérapie pour prévenir le développement du cancer chez les patients fibrotiques. Cette absence de solution thérapeutique s'explique par la complexité de la maladie et le manque de modèle d'études simples capables de reproduire le développement de la maladie et du cancer en laboratoire. Pour relever ce défi, un consortium international dirigé par le Professeur Thomas Baumert à l'Université de Strasbourg et l'Inserm, comprenant des équipes de recherche du *Massachusetts General Hospital Cancer Center* situé à Boston, l'Université *Texas Southwestern* à Dallas, le *Broad Institute of Harvard and MIT* à Cambridge et enfin le Centre de Recherche sur le Cancer d'Heidelberg, a établi un modèle simple et cliniquement pertinent, basé sur l'utilisation de cellules hépatiques humaines, pour la découverte de nouvelles thérapies. Cette percée dans le domaine, récemment publiée dans la revue scientifique *Nature Communications*, offre de nouvelles opportunités pour améliorer la prise en charge des patients souffrant de maladie chronique du foie.

Lien vers la publication : [ici](#)

Modéliser une signature pronostique identifiée chez les patients dans une boîte de culture cellulaire en quelques jours au lieu de plusieurs décennies. Une précédente étude menée par le Professeur Yujin Hoshida a identifié une signature pronostique spécifique du foie capable de prédire la progression de la

maladie, le risque de cancer à long terme et la survie des patients atteints d'une maladie hépatique avancée. Cette signature ayant un fort potentiel pour la découverte de traitement, les scientifiques ont développé un modèle d'étude cellulaire simple récapitulant la signature et les voies moléculaires associées, en utilisant à la fois des lignées cellulaires hépatiques humaines et des « sphéroïdes » directement issus de foie de patients. Ce qui prend des années chez le patient peut maintenant être modélisé en quelques jours dans une boîte de culture cellulaire ! Ce système a ensuite été utilisé pour un criblage de petites molécules à grande échelle pour identifier des composés capables de réverter la signature dite de « mauvais pronostic » associée à un risque accru de cancer, en signature de « bon pronostic » associée à une meilleure survie et un risque de cancer limité.

Découverte de nouveaux médicaments pour le traitement de la fibrose du foie et la prévention du cancer. A la suite d'études bio-informatiques, les chercheurs ont découvert une série de composés qui ont été validés dans le système cellulaire récapitulant la signature pronostique hépatique (modèle cPLS pour *cell-based prognostic liver signature*). Parmi ces composés, ils ont identifié la nizatidine, un inhibiteur du récepteur à l'histamine de type 2 ayant déjà été approuvé pour son utilisation en clinique contre les ulcères gastriques. En combinant le système cPLS avec le séquençage au niveau de la cellule unique (*single-cell RNA-Seq*) de tissus hépatiques et des modèles murins de maladies hépatiques, les scientifiques ont mis en évidence que la nizatidine inhibe la progression de la fibrose, diminue l'inflammation du foie et prévient le développement du cancer en agissant à la fois sur les hépatocytes et les macrophages. Ces études ont prouvé la validité et la solidité du modèle pour la découverte de nouveaux traitements et confirment que les résultats peuvent se traduire en effet clinique.

L'avenir de ces recherches ? Améliorer la qualité de vie des patients en accélérant la découverte de traitements. Quel est l'impact de ces résultats pour les patients ? Le modèle cellulaire et la signature pronostique sont des outils novateurs qui permettront d'accélérer la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouvelles stratégies urgentement nécessaires pour traiter la fibrose hépatique et prévenir le cancer, un besoin majeur médical non satisfait à ce jour dans le monde. Ce modèle sera également utile pour guider le développement de médicaments et de thérapies combinées.

Le Professeur Thomas Baumert explique : ***"Notre objectif est de pousser les connaissances vers de nouvelles limites dans notre quête de nouvelles thérapies pour les maladies du foie. Nous sommes enthousiasmés par les nouvelles opportunités offertes par le modèle cPLS qui ouvre la voie à la découverte rapide de médicaments qui changeront la vie des patients"***.

Les recherches du Professeur Baumert sont soutenues par l'Union Européenne (*ERC Advanced and Proof-of-Concept Grants*), la Fondation ARC contre le Cancer et l'IHU de Strasbourg, la SATT Conectus de Strasbourg, la Fondation de l'Université de Strasbourg, le Laboratoire d'Excellence HEPSYS, l'Inserm Plan Cancer du programme français d'Investissement d'Avenir (ANR) de l'ANRS et de l'Institut Universitaire de France (IUF).

Source :

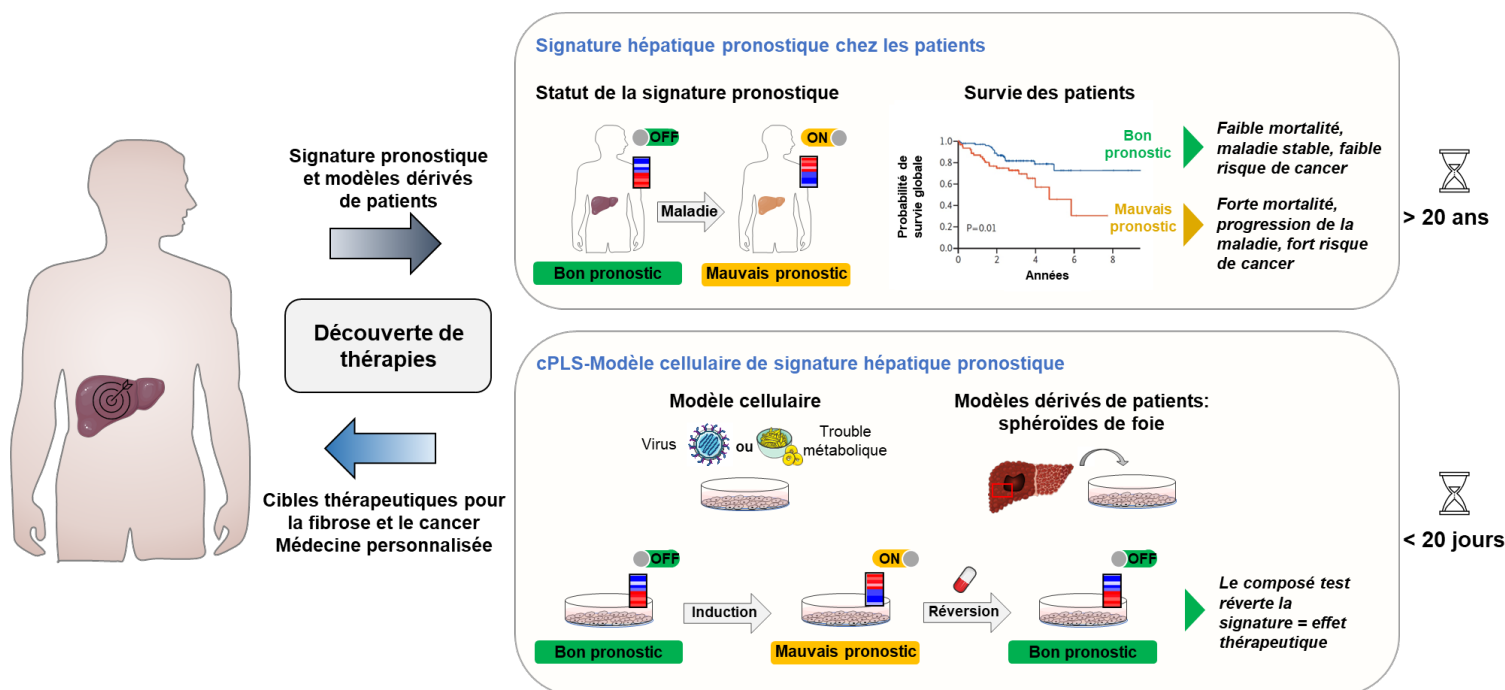
A human liver cell-based system modeling a clinical prognostic liver signature for therapeutic discovery.

Emilie Crouchet, Simonetta Bandiera, Naoto Fujiwara, Shen Li, Hussein El Saghire, Mirian Fernández-Vaquero, Tobias Riedl, Xiaochen Sun, Hadassa Hirschfield, Frank Jühling, Shijia Zhu, Natascha Roehlen, Clara Ponsolles, Laura Heydmann, Antonio Saviano, Tongqi Qian, Anu Venkatesh, Joachim Lupberger, Eloi R Verrier, Mozhddeh Sojoodi, Marine A Oudot, François H T Duong, Ricard Masia, Lan Wei, Christine Thumann, Sarah C Durand, Victor González-Motos, Danijela Heide, Jenny Hetzer, Shigeki Nakagawa, Atsushi Ono, Won-Min Song, Takaaki Higashi, Roberto Sanchez, Rosa S Kim, C Billie Bian, Karun Kiani, Tom Croonenborghs, Aravind Subramanian, Raymond T Chung, Beate K Straub, Detlef Schuppan, Maliki Ankavay, Laurence Cocquerel, Evelyn Schaeffer, Nicolas Goossens, Anna P Koh, Milind Mahajan, Venugopalan D Nair, Ganesh Gunasekaran, Myron E Schwartz, Nabeel Bardeesy, Alex K Shalek, Orit Rozenblatt-Rosen, Aviv Regev, Emanuele Felli, Patrick Pessaux, Kenneth K Tanabe, Mathias Heikenwälder, Catherine Schuster, Nathalie Pochet, Mirjam B Zeisel, Bryan C Fuchs, Yujin Hoshida, Thomas F Baumert.

***Nature Communications*, 2021/09/17**

DOI : 10.1038/s41467-021-25468-9.

Résumé graphique :



Un modèle d'étude cellulaire humain pour la découverte de nouvelles thérapies pour les maladies chroniques du foie et le cancer. Panel supérieur: prédiction de l'évolution de la maladie chez les patients atteints d'une fibrose avancée grâce à une signature hépatique pronostique (PLS). Panel inférieur: modélisation de la PLS dans un modèle de culture cellulaire pour la découverte de nouvelles thérapies. Crédits © Université de Strasbourg / Inserm

Contact scientifique :

Professeur Thomas F. Baumert, MD

Unité Inserm U1110 - Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques (IVH), Université de Strasbourg

+33(0)3 68 85 37 03 - e-mail: thomas.baumert@unistra.fr

Contacts presse :

Sophie Wijkhuisen

Cheffe de projet communication, Fondation ARC

+ 33 (0)1 45 59 59 48 - swijkhuisen@fondation-arc.org

Alexandre Tatay

Attaché de presse, Université de Strasbourg

+33 (0)6 80 52 01 82 - tatay@unistra.fr

Emilie Denat-Turgis

Responsable communication Inserm et référente égalité et parité

+ 33 (0)3 88 10 86 47 - emilie.denat-turgis@inserm.fr