

Paris, 19 Juillet, 2019

## Un atlas qui permet de déchiffrer la biologie et la pathologie du foie humain à l'échelle unicellulaire

Une véritable avancée vers l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des maladies chroniques et du cancer du foie

Les maladies chroniques hépatiques et le cancer du foie sont en hausse constante au niveau mondial en raison de l'augmentation de l'obésité, du manque d'activité physique et de mauvaises habitudes alimentaires. Parmi les pathologies cancéreuses, le cancer du foie est aujourd'hui une cause majeure de décès. L'arsenal thérapeutique est insuffisant voire inexistant pour le traitement de ces maladies. Une des raisons est la connaissance limitée de la biologie complexe du foie et de l'évolution de ses différents types de cellules en situation normale ou pathologique. Pour répondre à ce défi médical, le professeur Thomas Baumert, directeur de l'Institut Inserm des Maladies Virales et Hépatiques (IVH, Inserm U1110) et hépatologue à l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) et au Nouvel Hôpital Civil des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, s'est associé au Dr. Dominic Grün, chef de groupe de recherche de l'Institut Max-Planck d'Immunobiologie et d'Epigénétique de Fribourg-en-Brigau. A partir de tissus hépatiques issus de patients des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, ces équipes ont analysé le foie humain à l'échelle de la cellule unique. En réalisant une compilation sans précédent de données sur la composition cellulaire et la biologie du foie, ils ont établi le premier atlas des cellules hépatiques humaines qui va être un outil essentiel pour la découverte de nouvelles cibles pour la prévention et le traitement des maladies chroniques et cancéreuses du foie. Ces travaux sont une percée majeure dont les résultats sont publiés le 10 juillet 2019, dans la revue [Nature](#).

### Un atlas du foie humain à l'échelle de la cellule

Pour constituer l'atlas du foie humain, les chercheurs ont saisi l'opportunité offerte par la disponibilité d'une importante collection de tissus hépatiques provenant de patients du Nouvel Hôpital Civil aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Grâce à une méthodologie innovante mise au point par l'équipe du Professeur Baumert, les échantillons de foie des patients ont été délicatement dissociés en une suspension de cellules individuelles. Plus de 10.000 cellules provenant de tissus hépatiques de

patients non atteints d'une maladie hépatique ont ainsi été analysées à l'échelle de la cellule unique en utilisant la plateforme de séquençage d'ARN de l'équipe du Dr Grün. L'atlas fournit une carte détaillée et une description de l'architecture fonctionnelle des cellules hépatiques, y compris l'organisation spatiale, ou « zonation », des sous-populations cellulaires. L'étude a révélé la complexité de l'organisation des cellules hépatiques et le haut degré d'harmonisation de l'expression des gènes et fonctions cellulaires dans les différents types de cellules. Elle a aussi permis de mieux comprendre l'origine et le développement des principales cellules du foie : hépatocytes et cholangiocytes, et révélé des sous-types de cellules endothéliales, macrophages hépatiques, cellules immunitaires et cholangiocytes, jusqu'alors inconnus.

### **Les analyses à l'échelle de la cellule unique apportent de nouvelles connaissances sur le microenvironnement des tumeurs du foie.**

L'analyse individuelle de plus de 1.000 cellules extraites des tissus hépatiques de patients atteints d'un cancer du foie a permis aux chercheurs de caractériser comme jamais auparavant la composition cellulaire du cancer du foie. Plus particulièrement, l'étude a montré une grande hétérogénéité cellulaire au sein de la tumeur de chaque patient et a mis en évidence les caractéristiques des cellules endothéliales et immunitaires qui forment le microenvironnement tumoral. En comparant les cellules du microenvironnement tumoral avec des cellules similaires provenant d'un foie sain, les équipes ont montré que les cellules non cancéreuses qui infiltrent la tumeur sont différentes de leurs homologues sains. Ce nouvel élément permettrait de mieux comprendre la biologie de la tumeur et les défis liés à son traitement et à sa guérison.

### **L'avenir : découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies chroniques hépatiques et le cancer du foie**

Quel est l'impact de ces découvertes pour les patients ? Dans le contexte du besoin médical absolu pour des traitements efficaces contre la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), la fibrose et le carcinome hépatocellulaire, l'atlas des cellules hépatiques ouvre de nouvelles perspectives. Premier outil précis de référencement des altérations cellulaires dans le foie pathologique, l'atlas permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment au niveau du microenvironnement cancéreux ou des maladies chroniques que la NASH ou la fibrose hépatique. Les modèles d'étude patient-spécifiques établis par l'équipe du Professeur Baumert, tels que les sphéroïdes dérivés de tumeurs hépatiques de patients, seront des outils précieux pour valider l'impact thérapeutique de ces nouvelles découvertes.

**"Compte tenu des nouvelles opportunités offertes par cette approche, nous sommes convaincus que cet atlas nous aidera à améliorer la prise en charge des patients par l'identification de nouveaux concepts et de nouvelles stratégies thérapeutiques"** explique le Professeur Baumert.

*Les recherches de Thomas Baumert sont soutenues par la Fondation ARC (TheraHCC, IHUARC IHU201301187, IHU201901299), l'IHU Strasbourg, la Fondation de l'Université de Strasbourg, l'Inserm Plan Cancer (Plan Cancer 2014-2019), le Laboratoire d'Excellence HepSYS (ANR-10-LABX-0028\_HEPSYS), l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS ECTZ35076), l'Union européenne (ERC-AdG-2014-671231-HEPCIR, EU H2020-667273-HEPCAR, ERC-PoC-2016-PRELICAN) et l'Institut Universitaire de France (IUF). La Fondation ARC, l'un des*

*membres fondateurs de l'IHU Strasbourg, a soutenu l'étude depuis 2014 dans le cadre du projet "TheraHCC - carcinome hépatocellulaire : de la pathogenèse moléculaire aux soins des patients".*

**Le Projet Thera-HCC de l'IHU Strasbourg est soutenu par la Fondation ARC depuis 6 ans à hauteur de 1,6 million d'euros**

TheraHCC illustre la grande réussite du partenariat établi entre l'IHU Strasbourg et la Fondation ARC, qui accompagne plusieurs de ses projets de recherche pour le développement de thérapies innovantes dans le domaine de l'oncologie.

**Contacts presse :**

**Céline KERUZORE**

[keruzore\\_c@hotmail.com](mailto:keruzore_c@hotmail.com) , 06 03 92 15 49

**Nathalie COURTIAL**

[ncourtial@fondation-arc.org](mailto:ncourtial@fondation-arc.org) , 06 45 10 52 75

**Contact scientifique**

**Professeur Thomas F. Baumert, MD**

Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Inserm UMR\_S1110

Université de Strasbourg

+33 (0)3 68 85 37 03

e-mail : [thomas.baumert@unistra.fr](mailto:thomas.baumert@unistra.fr)

**Source:**

**[A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors](#)**

Nadim Aizarani<sup>1,2,3</sup>, Antonio Saviano<sup>4,5,6,8</sup>, Sagar<sup>1,8</sup>, Laurent Maily<sup>4,5</sup>, Sarah Durand<sup>4,5</sup>, Josip S. Herman<sup>1,2,3</sup>, Patrick Pessaux<sup>4,5,6</sup>, Thomas F. Baumert<sup>4,5,6\*</sup> & Dominic Grün<sup>1,7\*</sup>

<sup>1</sup>Max-Planck-Institute of Immunobiology and Epigenetics, Freiburg, Germany.

<sup>2</sup>Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, Germany.

<sup>3</sup>International Max Planck Research School for Molecular and Cellular Biology (IMPRS-MCB), Freiburg, Germany.

<sup>4</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1110, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Strasbourg, France.

<sup>5</sup>Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>6</sup>Pôle Hépto-digestif, Institut Hospitalo-universitaire, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France.

<sup>7</sup>CIBSS—Centre for Integrative Biological Signaling Studies, University of Freiburg, Germany.

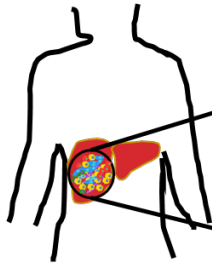
<sup>8</sup>These authors contributed equally: Antonio Saviano, Sagar.

\*corresponding authors, email: [thomas.baumert@unistra.fr](mailto:thomas.baumert@unistra.fr); [gruen@ie-freiburg.mpg.de](mailto:gruen@ie-freiburg.mpg.de)

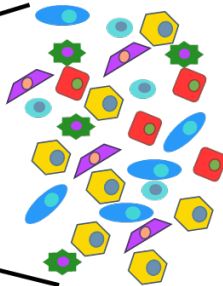
**Nature, July 10, 2019 DOI: [10.1038/s41586-019-1373-2](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1373-2).**

Résumé graphique:

Tissu de foie humain



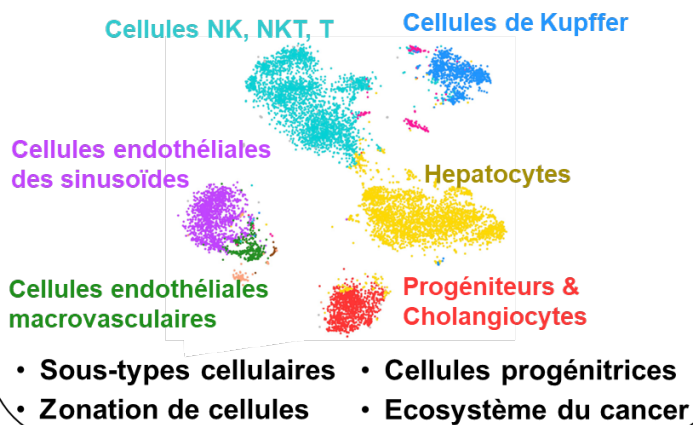
Dissociation en cellules individuelles



Séquençage de cellules triées

```
ACATGACGCCCTAGTTGC
GATCCACATGACGCTGCT
ACGCCCTAGACATGATGG
CGGTACGGACATGATGTC
ACAGGGTTCGATCGTCGC
ACGCCCTAGACATGATGG
CGGTACGGACATGATGTC
ACAGGGTTCGATCGTCGC
ACGCCCTAGACATGATGG
```

Atlas de cellules du foie humain



Prochaines étapes

