

Polypléidie cellulaire dans le tissu hépatique : nouveau rôle de l'insuline

Séverine Celton-Morizur, Chantal Desdouets

Institut Cochin, Université Paris Descartes, Inserm U567, CNRS UMR 8104, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
chantal.desdouets@inserm.fr

La polypléidie hépatocytaire

Décrite pour la première fois il y a près de 100 ans chez les plantes, la polypléidie cellulaire, définie par un contenu en ADN supérieur à $2n$ (n étant le nombre de chromosomes spécifique de l'espèce), est une caractéristique largement répandue dans le monde eucaryote. Les cellules polypléides sont produites dans différentes circonstances : étapes programmées du développement, réponse à un stress ou à une infection virale, état pré-tumoral [1]. Deux mécanismes contrôlent la genèse de ces cellules polypléides ou contrôlent la genèse du processus de polypléidisation : la fusion cellulaire ou une modification du cycle de division conduisant à une endoréplication ou à une cytokinèse incomplète¹ [9].

La polypléidie hépatocytaire est une caractéristique importante de la croissance et du développement du foie des mammifères [2] et l'acquisition d'une polypléidie élevée est généralement considérée comme le témoin d'une différenciation terminale des hépatocytes. Alors qu'à la naissance le foie est exclusivement constitué d'hépatocytes diploïdes ($2n$), au moment du développement post-natal une polypléidisation progressive s'installe dans le parenchyme hépatique avec l'apparition d'hépatocytes tétraploïdes ($4n$) puis octoploïdes ($8n$) comprenant un ou deux noyaux. Bien que le foie adulte soit un organe quiescent, il conserve néanmoins une capacité

proliférative importante sous l'effet de différents stimulus ou agressions (hépa-tectomie partielle, stress oxydant, surcharges métaboliques...). En réponse à ces signaux, la prolifération est associée à une augmentation de la pléidie hépatocytaire [2]. Au cours de ces dernières années, nos travaux ont permis de décrypter les mécanismes contrôlant la genèse des hépatocytes polypléides. Par une approche de vidéo-microscopie en temps réel, nous avons montré que lors du développement post-natal du foie chez des rongeurs, certains hépatocytes diploïdes adoptent un cycle de division original et effectuent une cytokinèse incomplète [3]. Dans ces hépatocytes, l'absence de remodelage du cytosquelette d'actine et de myosine au plan de division empêche le recrutement de la GTPase Rho-A, protéine clé dans la formation de l'anneau contractile² [4]. Ce mécanisme physiologique particulier génère ainsi un hépatocyte tétraploïde binucléé ($2 \times 2n$), cellule clé dans la mise en place progressive de la polypléidisation hépatocytaire (Figure 1).

Quels signaux physiologiques contrôlent la genèse des hépatocytes tétraploïdes ?

Nos travaux récents démontrent que lors du développement post-natal du foie, le sevrage influence directement l'initiation

des événements de cytokinèse incomplète [5]. Par une étude immunohistochimique permettant de détecter les événements de cytokinèse *in vivo*, nous avons montré que chez un rat de 19 jours non sevré, aucun événement de cytokinèse incomplète n'est observé ; au contraire, chez un rat de 19 jours sevré précocement à 15 jours, ce processus a débuté et l'on observe la formation d'hépatocytes tétraploïdes $2 \times 2n$ (Figure 2A). La transition allaitement-sevrage est une période riche en importantes modifications nutritionnelles et hormonales et qui s'accompagne de la mise en place des rythmes circadiens [6]. Nos résultats démontrent que ni l'apport de carbohydrates, ni la mise en place des rythmes circadiens ne régulent le phénomène de tétraploïdie hépatocytaire. À l'inverse, une modulation du signal insulinaire au moment du sevrage induit des variations importantes dans la genèse du contingent tétraploïde $2 \times 2n$. En effet, une diminution du taux d'insuline circulante (reproduite expérimentalement en administrant aux rats un agent diabétogène) entraîne une diminution drastique du nombre d'hépatocytes tétraploïdes (Figure 2B). A contrario, l'élévation du taux d'insuline circulante (via une injection d'insuline) stimule le développement d'hépatocytes tétraploïdes (Figure 2B).

La voie PI3k-Akt régule la tétraploïdie hépatocytaire

La voie PI3-Kinase/Akt représente l'une des voies de signalisation majeure contrôlée par l'insuline. De nombreuses

¹ La cytokinèse est le mécanisme qui conduit à la séparation du cytoplasme des deux cellules filles.

² « En anaphase, un anneau contractile d'actine et de myosine II se met en place sous la membrane plasmique, au niveau de l'équateur métaphasique. En se contractant, il entraîne un étranglement de la cellule et forme le sillon de clivage » [10].



études révèlent notamment son implication dans l'organisation du cytosquelette lors de processus de migration et de polarisation cellulaires [9, 10]. Dans le foie, l'absence de réorganisation du cytosquelette est associée à une altération du programme de cytokinèse [6]. Nous démontrons que dans un système de culture primaire d'hépatocytes, la modulation de l'activité de la voie PI3K/Akt régule les événements de cytokinèse incomplète. Ainsi, le traitement d'hépatocytes par un inhibiteur spécifique de la PI3-kinase se traduit par une diminution significative de ce processus alors que l'inhibition de la voie des MAP-kinases également contrôlée par l'insuline, ne le perturbe pas. Finalement, une modulation directe de l'activité de la pro-

téine Akt est suffisante pour réguler la mise en place de ces cycles de divisions particuliers dans le tissu hépatique.

Perspectives

En conclusion, l'ensemble de nos résultats représente la première démonstration que chez les mammifères, un signal insulinique contrôle un programme spécifique de division cellulaire et conduit dans le foie à la genèse de cellules tétraploïdes. La résistance à l'insuline est associée à de nombreuses pathologies hépatiques, notamment chez des sujets présentant un diabète de type II ou une obésité ; il serait donc particulièrement intéressant de déterminer si des modifications du profil de ploïdie peuvent accompagner et/ou participer au développement de ces maladies. ♦

Insulin through PI3K/AKT is the physiological regulator of ploidy in the post-natal liver

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par l'Inserm, le programme ANR Jeunes Chercheurs (ANR-05-JCJC-0168-01), la Ligue Comité de Paris (RS09/75-70), l'ARC (ARC-1033) et la région Ile de France (DIM « Cardio-vasculaire, Diabète, Obésité »).

RÉFÉRENCES

1. Storchova Z, Kuffer C. The consequences of tetraploidy and aneuploidy. *J Cell Sci* 2008 ; 121 : 3859-66.
2. Gupta S. Hepatic polyploidy and liver growth control. *Semin Cancer Biol* 2000 ; 10 : 161-71.
3. Guidotti JE, Bregerie O, Robert A, et al. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 19095-101.

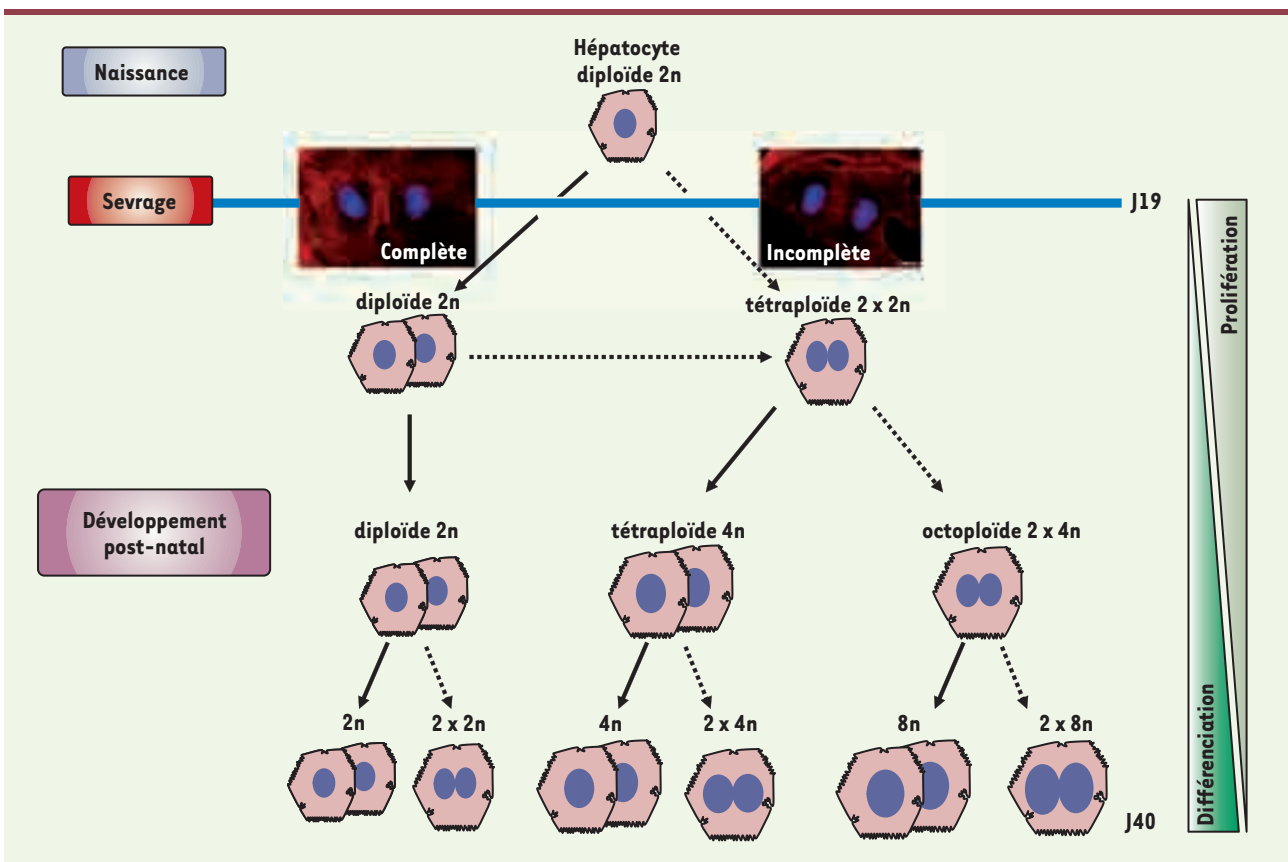
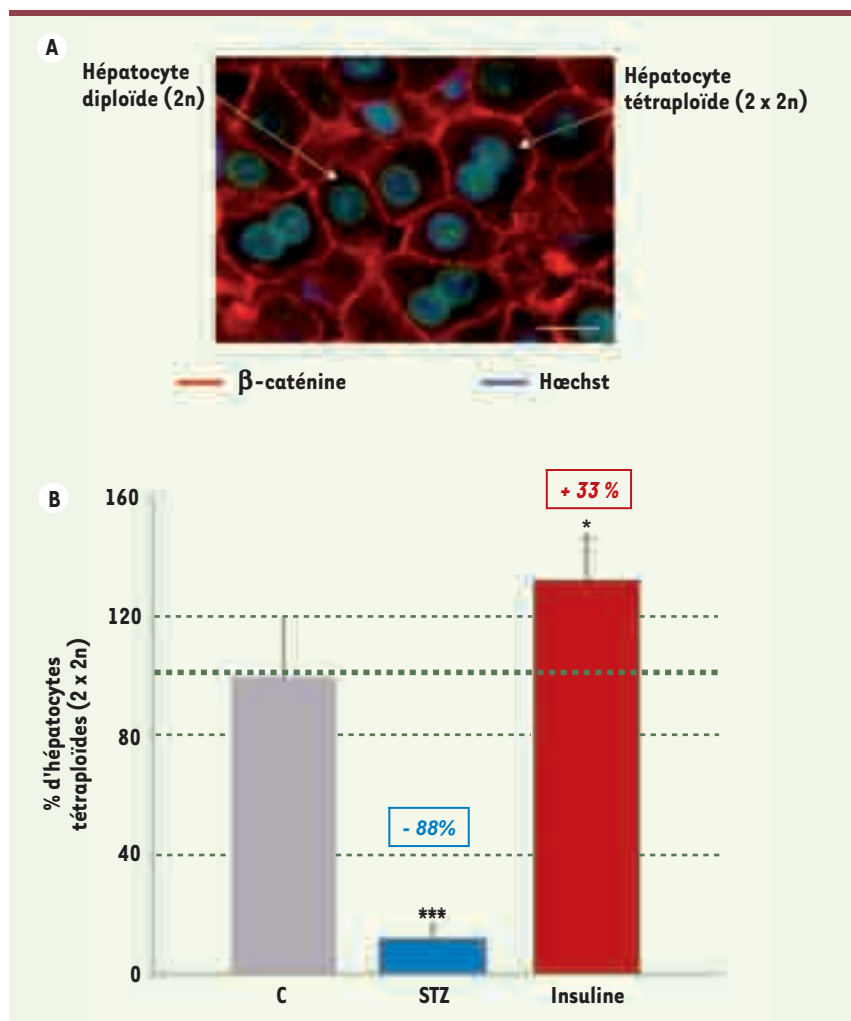


Figure 1. Lignage hépatocytaire au cours du développement post-natal. Au moment du sevrage, un hépatocyte diploïde effectue soit une cytokinèse complète (réorganisation du cytosquelette d'actine au plan de division ; flèches pleines) et génère alors deux hépatocytes diploïdes, soit il s'engage dans une cytokinèse incomplète (absence de réorganisation du cytosquelette d'actine ; flèches pointillées) et génère un hépatocyte tétraploïde binucléé 2 x 2n. L'émergence de ces cycles de division particuliers contribue à la polyploïdisation du tissu hépatique.




- Margall-Ducos G, Celton-Morizur S, Couton D, et al. Liver tetraploidization is controlled by a new process of incomplete cytokinesis. *J Cell Sci* 2007 ; 120 : 3633-9.
- Celton-Morizur S, Merlen G, Couton D, et al. The insulin/Akt pathway controls a specific cell division program that leads to generation of binucleated tetraploid liver cells in rodents. *J Clin Invest* 2009 ; 119 (sous presse).
- Girard J, Ferre P, Pegorier JP, et al. Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. *Physiol Rev* 1992 ; 72 : 507-62.
- Buttrick GJ, Wakefield JG. PI3-K and GSK-3: Akt-ing together with microtubules. *Cell Cycle* 2008 ; 7 : 2621-5.
- Sarbasov DD, Ali SM, Kim DH, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004 ; 14 : 1296-302.
- Échard A. Dissection de la séparation cellulaire au scalpel protéomique. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 845-6.
- Monzo P, Cormont M. CD2AP, un adaptateur moléculaire entre l'endocytose et le cytosquelette d'actine dans la cellule en interphase et pendant la cytokinèse ? *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 1036-7.

Figure 2. La concentration d'insuline régule la genèse d'hépatocytes tétraploïdes 2 x 2n.

A. Immunohistochimie sur coupes de tissu hépatique (marquage Hoechst (ADN)/bleu et β -caténine (membrane)/rouge) permettant de différencier le contingent diploïde 2n et tétraploïde 2 x 2n. **B.** L'injection de la streptozotocine (STZ/agent diabétogène) réduit de manière drastique la genèse d'hépatocytes tétraploïdes par rapport à des individus contrôles (- 88 %). L'augmentation du taux d'insuline circulante amplifie le nombre de cellules tétraploïdes (+ 33 %).

TIRÉS À PART

C. Desdouets



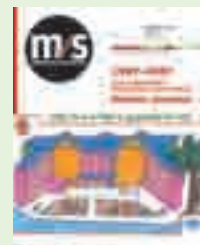
Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 568 dans ce numéro de *m/s*





Questions de santé publique

Un nouveau bulletin

pour une meilleure
visibilité des résultats
de la recherche
en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP crée un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations, public

concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publications concernera des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, cette publication devrait également avoir des qualités pédagogiques, permettant au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.



Nom

Prénom

Institution Fonction

Spécialité Service

Adresse

Ville

Code postal

Pays

Adresse électronique

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 55 64 13 94

Questions de santé publique
Les Éditions EDK
2, rue Troyon
92310 Sèvres
France

Réservé aux abonnés de M/S
Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. ■ **Directeur de la publication** : Alfred Spira.
■ **Rédacteur en chef** : Nathalie de Parseval. ■ Une réalisation des Éditions EDK.