

NOUVELLE

Perte de porosité de l'endothélium des capillaires sinusoides du foie et stéatose hépatique dysmétabolique

La signalisation par la sémaphorine 3A mise en cause

Nadia Ciriaci¹, Pierre-Emmanuel Rautou^{1,2}, Johanne Poisson^{1,3}

¹Université Paris-Cité, Inserm, Centre de recherche sur l'inflammation, UMR1149, Paris, France.

²APHP, Hôpital Beaujon, Service d'hépatologie, DMU DIGEST, Centre de référence des maladies vasculaires du foie, FILFOIE, ERN RARE-LIVER, Clichy, France.

³APHP, Hôpital européen George Pompidou, Hôpital Corentin-Celton, Service de gériatrie, Institut CARPEM, Paris, France.

johanne.poisson@inserm.fr

► Les avancées récentes de la recherche permettent de mieux comprendre l'association entre les maladies cardiovasculaires et hépatiques dans le contexte du syndrome métabolique. Le syndrome métabolique, comportant notamment le diabète et l'obésité, est fortement associé au développement de la stéatose hépatique dysmétabolique. Celle-ci peut évoluer en stéatohépatite, une forme potentiellement sévère de la maladie, caractérisée par une inflammation associée à la stéatose, une souffrance hépatocytaire, avec ou sans fibrose hépatique. Le métabolisme des lipides et du glucose est à l'interface entre la stéatose hépatique dysmétabolique et les maladies cardiovasculaires [1]. En effet, le foie reçoit des acides gras libres, des

lipoprotéines et des glucides du sang, et produit des triglycérides, libérés dans la circulation sanguine sous forme de lipoprotéines de très basse densité (*very low density lipoproteins*, VLDL). L'échange de macromolécules entre le sang et le parenchyme hépatique est facilité par la présence, dans les cellules endothéliales des capillaires sinusoides, de petits pores, appelés fenêtres, permettant l'échange bidirectionnel de substrats entre les hépatocytes et le sang. Ces fenêtres, groupées en « plaques criblées », ont un diamètre compris entre 50 et 150 nm, et évoluent de manière dynamique (contraction ou dilatation) selon les conditions physiologiques [2]. Le processus pathologique associant une réduction du nombre et de la taille de

ces fenêtres (diminution de la porosité de l'endothélium) et l'apparition d'une membrane basale (normalement inexistante) est connu sous le nom de « capillarisation » [3]. Eberhard et collaborateurs viennent de montrer comment une voie de signalisation reliant l'hyperlipidémie à la diminution de porosité de l'endothélium des sinusoides contribue à la stéatose hépatique dysmétabolique [4].

Une « capillarisation » des cellules endothéliales des sinusoides a été décrite lors de la stéatose hépatique dysmétabolique chez la souris et chez l'homme [3, 5]. Chez la souris, il a de plus été montré que lors d'une exposition excessive aux lipides, la capillarisation des cellules endothéliales sinusoidales



qu'elle entraîne favorise la stéatose et la stéatohépatite [3]. En effet, la perte de fenêtres dans l'endothélium des sinusoides hépatiques causée par l'inhibition de la voie de signalisation du facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A) ou par la déficience en protéine associée aux vésicules plasmalemme (PLVAP) — deux modulateurs de la perméabilité vasculaire — entraîne une stéatose étendue. Bien qu'en raison de cette capillarisation des cellules endothéliales sinusoidales, les lipoprotéines ne parviennent plus aux hépatocytes et s'accumulent dans le sang, une stéatose hépatique est induite. La principale hypothèse expliquant ce phénomène est un mécanisme compensatoire : la lipogenèse *de novo* dans les hépatocytes [3]. Inversement, l'augmentation de la porosité endothéliale des sinusoides hépatiques chez des souris rendues déficientes en phospholipase A2 du groupe IV_A (IVA-PLA2) [6] ou en molécule d'adhérence vasculaire 1 (VCAM1) [7] diminue la fibrose hépatique dans un contexte de stéatohépatite dysmétabolique. Ainsi, même si le lien entre hyperlipidémie, perte de porosité endothéliale des sinusoides hépatiques, et stéatose hépatique est bien établi, les mécanismes moléculaires sous-jacents restent mal connus.

Eberhard et collaborateurs ont concentré leurs recherches sur la sémaphorine 3A (SEMA3A), notamment car on savait que la concentration plasmatique de cette sémaphorine augmente chez les personnes atteintes de stéatose hépatique dysmétabolique [8]. Les sémaphorines sont des protéines de signalisation pour de nombreux types de cellules, comme les cellules nerveuses, cardiovasculaires, hépatiques, ainsi que les cellules cancéreuses. La signalisation par les sémaphorines entraîne notamment des modifications du cytosquelette qui influent sur la forme des cellules. Ces chercheurs ont constaté que l'expression du gène *SEMA3A* dans les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques est supérieure à son expression dans les

hépatocytes, chez l'homme. De plus, ils ont observé que cette expression dans les cellules endothéliales sinusoidales augmente dans un contexte de stéatose hépatique dysmétabolique : *in vitro*, en analysant des cellules endothéliales sinusoidales humaines exposées à de l'acide palmitique, et *in vivo*, en analysant trois modèles murins différents de stéatose hépatique dysmétabolique (un modèle d'obésité et de diabète induits génétiquement, un modèle d'obésité induite génétiquement sans diabète, et un modèle d'obésité induite par l'alimentation).

Les fenêtrages des cellules endothéliales des sinusoides hépatiques sont des structures dynamiques qui résultent d'un remodelage continu du cytosquelette de ces cellules. Eberhard et collègues ont montré que SEMA3A réduit la porosité des sinusoides hépatiques de façon dose-dépendante, par un contrôle du remodelage des filaments d'actine via une signalisation impliquant l'AMP cyclique (AMPC). Ils ont montré que SEMA3A active plusieurs kinases, telles que ROCK2 et PAK1, et que l'activité de la kinase LIMK1 est nécessaire pour induire pleinement la perte des fenêtrages chez les souris. Pour analyser l'effet de SEMA3A *in vivo*, ils ont étudié des souris mutantes ayant une déficience hétérozygote ubiquitaire du gène *Sema3a* (souris de génotype *Sema3a*^{+/-}). Ces souris, lorsqu'elles sont nourries avec un régime alimentaire standard (non gras), ont une plus grande porosité de leurs sinusoides hépatiques et un moindre degré de stéatose hépatique par rapport à des souris témoins de génotype « sauvage » (*Sema3a*^{+/+}). Une réduction de la stéatose hépatique chez les souris *Sema3a*^{+/-} a également été constatée lorsque les souris étaient soumises à un régime gras. Pour étayer l'hypothèse selon laquelle l'expression moindre de *Sema3a* dans les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques était responsable des effets bénéfiques constatés chez les souris hétérozygotes pour la mutation ubiquitaire de ce gène, les auteurs ont produit

des souris privées de SEMA3A uniquement dans les cellules endothéliales (par le système cre-lox inducible par le tamoxifène, avec l'expression de la recombinase cre sous contrôle du promoteur du gène de la cadhérine-5) et ont confirmé, chez ces mutants conditionnels, la diminution de la stéatose hépatique, associée à une augmentation de la sécrétion de VLDL par les hépatocytes, lorsque les souris étaient nourries avec un régime gras. Ce résultat confirme donc l'effet néfaste de SEMA3A produit par les cellules endothéliales sur l'accumulation de lipides dans le foie qui est responsable de la stéatose hépatique. Il convient cependant de noter que, dans ce modèle murin, l'expression de *Sema3a* n'est pas seulement supprimée dans les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques, mais aussi dans les autres types de cellules endothéliales : on ne peut donc pas exclure la possibilité que des cellules endothéliales autres que celles des sinusoides hépatiques contribuent, au moins en partie, aux effets observés chez les souris mutantes.

Eberhard et collaborateurs ont de plus montré que SEMA3A interagit avec le corécepteur membranaire neuropiline-1 (NRP1) pour induire la « capillarisation » anormale des sinusoides et la stéatose hépatique. Or NRP1 est le corécepteur de plusieurs autres molécules de signalisation, incluant VEGF-A. NRP1 est notamment impliqué dans le métabolisme des lipides et la résistance à l'insuline associée à l'obésité [9]. En utilisant, *in vitro*, des cellules endothéliales sinusoidales murines en culture primaire, incubées avec des anticorps bloquants dirigés contre les domaines de liaison spécifique de NRP1 à SEMA3 et à VEGF-A, ces auteurs ont montré que la « capillarisation » pathologique de ces cellules dépend du domaine de liaison à SEMA3A de NRP1 plutôt que de son domaine de liaison à VEGF-A. Étant donné que SEMA3A et VEGF-A ont été décrits comme ayant des effets opposés sur la porosité endothéliale des sinusoides hépatiques [10], la proportion

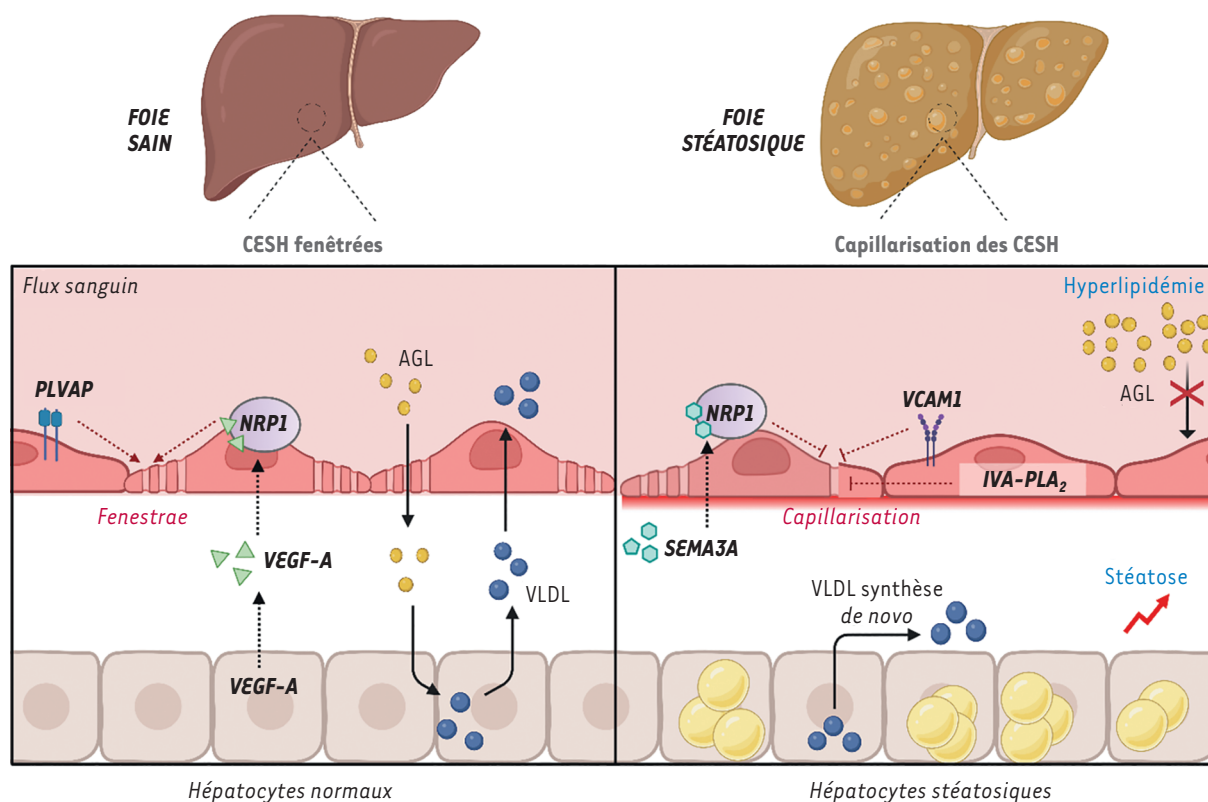


Figure 1. Modulateurs de la « capillarisation » des cellules endothéliales sinusoidales hépatique dans la stéatose hépatique métabolique. En conditions physiologiques, la présence de petits pores, appelés « fenêtrées » (*fenestrae*), dans les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques (CESH) permet le transfert des acides gras libres (AGL) du sang vers les hépatocytes, où les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) sont synthétisées et sécrétées dans le sang. La protéine associée aux vésicules du plasmalemme PLVAP et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF-A sont des modulateurs positifs de la formation et du maintien de ces fenêtrées. Aux premiers stades de la stéatose hépatique dysmétabolique, les cellules endothéliales des sinusoides subissent un processus pathologique de « capillarisation », caractérisé par une diminution de leurs fenêtrées et l'apparition d'une membrane basale sous l'endothélium, ce qui diminue sa porosité. Cela empêche l'entrée des AGL du sang dans les hépatocytes, conduisant à une hyperlipidémie. L'induction compensatoire d'une lipogenèse *de novo* dans les hépatocytes entraîne la stéatose hépatique. Dans la stéatose dysmétabolique, il a été montré précédemment que la molécule d'adhérence des cellules vasculaires VCAM1 et la phospholipase A2 du groupe IV_A (IVA-PLA₂) favorisent ce processus de « capillarisation », réduisant ainsi la porosité des sinusoides du foie. Eberhard et collaborateurs ont mis en évidence l'implication, dans ce processus, de la signalisation par la sémaphorine 3A (SEMA3A) / neuropiline 1 (NRPI), qui devient ainsi une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour tenter de freiner le développement précoce de la stéatose hépatique dysmétabolique (4).

de VEGF-A et SEMA3A, plutôt qu'un seul de ces facteurs, pourrait contrôler cette porosité et le développement de la stéatose hépatique (Figure 1).

Une stratégie thérapeutique visant à améliorer le fonctionnement des cellules endothéliales des sinusoides du foie a déjà été proposée contre la stéatose hépatique et la stéatohépatite dysmétaboliques, avec des molécules ciblant par exemple la voie de signalisation

du monoxyde d'azote (NO) ou le stress oxydant [11]. Agir sur la porosité de cet endothélium en réduisant la signalisation par la sémaphorine 3A, comme le suggèrent Eberhard et collaborateurs, pourrait désormais constituer une nouvelle opportunité thérapeutique.

Comprendre le mécanisme de la « capillarisation » des cellules endothéliales des sinusoides hépatiques dans un contexte d'hyperlipidémie peut avoir

des implications au-delà de la stéatose hépatique dysmétabolique. En particulier, il reste à explorer le lien entre diminution de la porosité des sinusoides hépatiques et complications cardiovasculaires dans le contexte du syndrome métabolique. De plus, il a été montré que cette porosité diminue aussi avec l'âge, un processus connu sous le nom de « pseudo-capillarisation » [11], et dont il convient de rechercher les éventuelles

conséquences médicales afin d'évaluer son potentiel de cible thérapeutique dans les maladies liées au vieillissement. 

Semaphorin-3A signaling decreases the porosity of sinusoidal endothelial cells in steatotic liver diseases

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Raggi P, Milic J, Manicardi M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: An

opportunity for collaboration between cardiology and hepatology. *Atherosclerosis* 2024 ; 392 : 117523.

2. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol* 2002 ; 1 : 1-17.
3. Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019 ; 70 : 1278-91.
4. Eberhard D, Balkenhol S, et al. Semaphorin-3A regulates liver sinusoidal endothelial cell porosity and promotes hepatic steatosis. *Nat Cardiovasc Res* 2024 ; 3 : 734-53.
5. Rautou PE, Wettstein G, Bedossa P, et al. Liver sinusoidal endothelial cell (LSEC) capillarization in NASH and its evolution following lanifibranor treatment: an exploratory study of the NATIVE clinical trial. *Hepatology* 2021 ; 74 : abstract 1874.
6. Kawashita E, Ozaki T, Ishihara K, et al. Endothelial group IVA phospholipase A₂ promotes hepatic fibrosis with sinusoidal capillarization in the early stage of

non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Life Sci* 2022 ; 294 : 120355.

7. Guo Q, Furuta K, Islam S, et al. Liver sinusoidal endothelial cell expressed vascular cell adhesion molecule 1 promotes liver fibrosis. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 983255.
8. Samadan L, Papić N, Mijić M, et al. Do semaphorins play a role in development of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease? *Biomedicines* 2022 ; 10 : 3014.
9. Zhou J, Xu S, Zhu Y, et al. Inhibition of neuropilin-1 improves non-alcoholic fatty liver disease in high-fat-diet induced obese mouse. *Minerva Endocrinol (Torino)* 2023 ; 48 : 194-205.
10. Pan Q, Chanthery Y, Liang WC, et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth. *Cancer Cell* 2007 ; 11 : 53-67.
11. Gracia-Sancho J, Caparrós E, Fernández-Iglesias A, Francés R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 18 : 411-31.

