

► La polyplôidie (amplification du génome entier) fait référence à des organismes dont les cellules ont plus de deux jeux complets de chromosomes homologues. La polyplôidie a été observée pour la première fois chez les plantes, il y a plus d'un siècle. Il est dorénavant connu que ce processus se produit chez de nombreux eucaryotes dans diverses circonstances. Chez les mammifères, le développement de cellules polyplôides peut contribuer à la différenciation des tissus. Il peut donc présenter un gain de fonction. Alternativement, il peut être associé au développement de différentes pathologies comme le cancer. Il existe différents mécanismes qui favorisent la genèse des cellules polyplôides, dont la fusion cellulaire ou une division cellulaire anormale. Chez les mammifères, la polyplôidie est une des caractéristiques des cellules hépatiques. La polyplôidisation survient en effet principalement au cours du développement du parenchyme hépatique, mais également chez l'adulte, à la suite de différents stress. Des progrès récents ont permis de comprendre les mécanismes de polyplôidisation du tissu hépatique et ses conséquences fonctionnelles dans un contexte physiologique et pathologique. ◀

Où trouve-t-on des cellules polyplôides ?

Chez les eucaryotes, les organismes contiennent généralement dans leurs cellules deux jeux complets de chromosomes homologues, ce qui définit l'état diploïde (soit $2n$ chromosomes). Toutefois, le nombre d'exemplaires de jeu de chromosomes peut varier d'une cellule à l'autre ou d'une espèce à une autre, c'est ce qui définit la ploïdie. Les cellules possédant une seule copie de chaque chromosome (donc n) sont dites haploïdes, celles en

La polyplôidie hépatique

Dr Jekyll ou Mr Hyde

Romain Donné, Maëva Saroul, Vanessa Maillet, Séverine Celton-Morizur, Chantal Desdouets



Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, Sorbonne Université, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, équipe Prolifération, Stress and Liver Physiopathology, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France.
chantal.desdouets@inserm.fr

présentant deux copies (soit $2n$) sont diploïdes, si elles possèdent trois copies (soit $3n$) elles seront dites triploïdes, et pour quatre copies ($4n$), elles seront tétraploïdes, etc. (Figure 1A). La polyplôidie définit donc un patrimoine chromosomique de plus de deux jeux complets de chromosomes [1, 2]. Il est important de noter que le ou les jeux supplémentaires de chromosomes peuvent provenir du même individu (autopolyplôïde) ou de l'hybridation de deux espèces différentes (allopolyplôïdes). Les variations du nombre de chromosomes peuvent survenir au sein d'un seul et unique noyau définissant la ploïdie nucléaire et permettre l'émergence de populations mononucléées (Figure 1B) [3]. Les cellules multinucléées présentent une répartition du matériel génétique dans deux noyaux ou plus, c'est ce qui caractérise la ploïdie cellulaire (Figure 1B) [3].

Chez les eucaryotes, la polyplôidie n'est pas un phénomène rare. Elle est désormais considérée comme un mode de spéciation commun ayant des conséquences majeures pour l'évolution des plantes, la biodiversité et l'écologie [2, 4]. La polyplôidisation est en effet très fréquente dans le règne végétal [5]. Des cas ont aussi été rapportés chez certains insectes, chez des poissons, des amphibiens ou des reptiles [6]. Chez les mammifères, la polyplôidisation d'un organisme entier est exceptionnelle. Elle entraîne généralement une létalité précoce, des avortements spontanés ou des résorptions embryonnaires [3]. Elle est exceptionnelle, mais pas impossible : le rat viscache (*Tympanoctomys barrerae*) et ses proches parents (comme son cousin *Pipanaoctomys aureus*) sont en effet entièrement tétraploïdes [7] !

Chez les mammifères, l'émergence de cellules polyplôides est associée au développement et à la différenciation de certains tissus. On trouve notamment des cellules polyplôides dans le cœur (cardiomyocytes : $4n$), le placenta (cellules géantes du trophoblaste : $8n$ à $64n$), la moelle osseuse (mégacaryocytes : $16n$ à $128n$) et le foie (hépatocytes : $4n$ à $8n$) [8, 9]. Le processus de polyplôidisation

Vignette (Photo © Inserm - Bruno Clément).

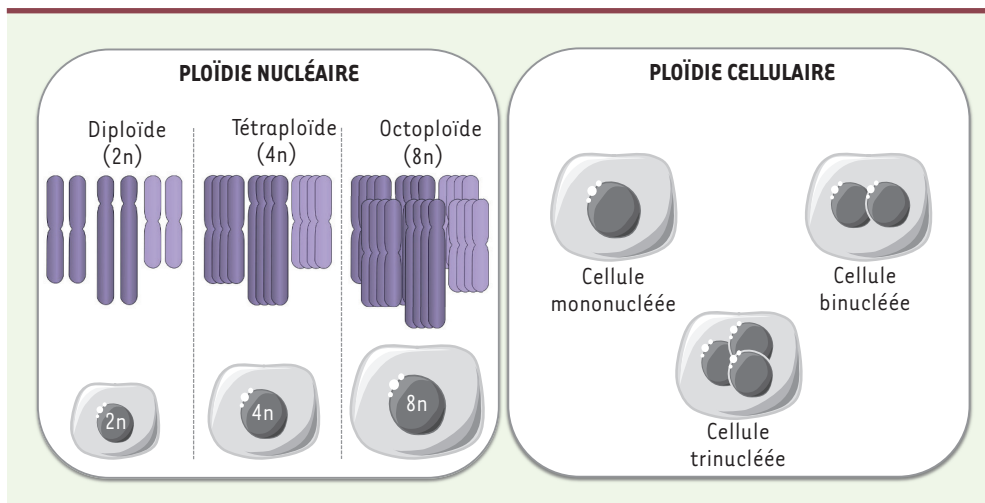


Figure 1. Ploïdie nucléaire et cellulaire. A. Représentation du nombre de copies de chromosomes définissant différents états de la ploïdie nucléaire : diploïde, tétraploïde et octoploïde. B. Représentation de la ploïdie cellulaire discriminant la cellule en fonction du nombre de noyaux : mononucléée, binucléée, trinucelée.

intervient aussi en réponse à des stress mécanique, métabolique ou génotoxique. Conserver un état polyploïde est un véritable défi pour l'organisme. En effet, outre l'augmentation du matériel génétique, la polyploïdie est également associée à une amplification du nombre de centrosomes. Lors de la progression des cellules polyploïdes en mitose, la présence de chromosomes et centrosomes surnuméraires est très souvent associée à des erreurs de ségrégation chromosomique, favorisant la mise en place d'une instabilité chromosomique [10, 11]. De nombreux travaux illustrent d'ailleurs la contribution des intermédiaires polyploïdes dans le génome des cellules cancéreuses [12, 13].

Comment les cellules deviennent-elles polyploïdes ?

Dans un contexte physiologique ou pathologique, il existe un certain nombre de mécanismes qui favorisent la genèse des cellules polyploïdes (Figure 2).

La fusion cellulaire (ou ploïdie cellulaire)

Il s'agit du seul processus conduisant à la polyploïdie sans impliquer d'altérations du cycle cellulaire (réplication et division) (Figure 2A). Par ce mécanisme, la fusion de membranes des cellules et le mélange de cytoplasmes conduisent à la génération de cellules majoritairement multinucléées (sans fusion des noyaux). De nombreuses espèces (comme les levures ou les nématodes) et types de cellules (les gamètes ou les myoblastes) procèdent à une fusion physiologique pour maintenir leur homéostasie [14]. Les infections virales jouent également un rôle important dans la formation de cellules polyploïdes en induisant la fusion des cellules qu'ils infectent [15]. L'exemple le mieux documenté est l'infection par le virus du papillome humain (VPH) qui est un facteur de risque très élevé dans le développement du cancer du col de l'utérus. L'expression de l'oncoprotéine virale VPH-16 E5 à la surface des cellules épithéliales du col utérin infectées est en effet suffisante pour la formation de cellules binucléées tétraploïdes [16]. L'expression concomitante des oncoprotéines VPH-16 E6 et VPH-16 E7 induit un état favorable pour la prolifération du contingent de cellules tétraploïdes et, en conséquence, la mise en place d'une instabilité chromosomique [16].

L'endoréplication (ou ploïdie nucléaire)

Ce processus caractérise un cycle cellulaire sans caryodierèse ni cytodierèse¹ qui aboutit à la formation d'une cellule polyploïde mononucléée (Figure 2B). Les cellules enchaînent des cycles de réplication de l'ADN (phase S) en omettant totalement (endocycle) ou partiellement (endomitose) la mitose [17]. Différents mécanismes d'inhibition de la mitose sont d'ores et déjà connus pour favoriser l'endoréplication [18]. L'un d'eux est la régulation négative de l'activité des complexes cyclines/CDK (*cyclin-dependent kinase*) mitotiques (M-CDK) par protéolyse, via l'ubiquitine ligase E3 APC/C (*anaphase-promoting complex/cyclosome*), ou par interaction des CDK avec des inhibiteurs (les CKI [*CDK inhibitor*] p21 et p57) [19]. L'oscillation de l'activité du complexe cycline E/CDK2 (de faible à élevée entre les phases G et S) permet aux cellules d'initier des cycles d'endoréplication séquentiels. Ce processus a fait l'objet de nombreuses études chez *Drosophila melanogaster*. Il a notamment été montré que les cellules de la plupart des tissus larvaires, ainsi que de nombreux tissus adultes, se divisent par endoréplication. Chez les mammifères, lors de l'implantation des blastocystes, les cellules géantes du trophoblaste (TGC) effectuent des cycles d'endoréplication et peuvent accumuler jusqu'à 1 000 jeux de chromosomes. Un lien étroit existe entre cycles d'endoréplication et instabilité du génome [19]. Ces mécanismes ont particulièrement été explorés au cours du cycle de division de lignées de cellules transformées présentant des altérations de la réplication de l'ADN (stress de la réplication) ou de l'intégrité des télomères induisant, en phase G2, l'activation du programme de réponse aux dommages de l'ADN (*DNA damage response*, ou DDR) [8]. Lorsque

¹ Division du noyau et partage du cytoplasme.

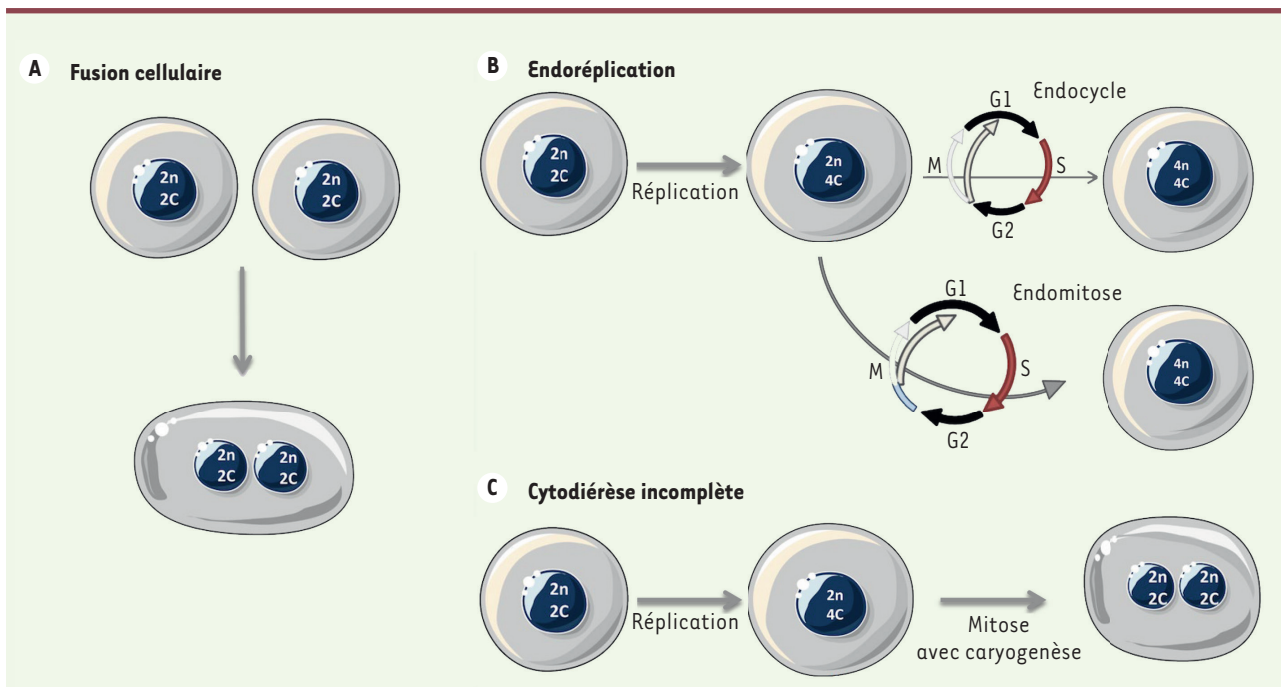


Figure 2. Différents mécanismes de polypléidisation. Les cellules polypléides peuvent être générées par fusion cellulaire (A) ou par modification du cycle de division : endoréplication (B), ou cytotdiérèse incomplète (C). Les mécanismes de fusion cellulaire et de cytotdiérèse incomplète donnent lieu à une descendance binucléée ; l'endoréplication induit la formation d'une cellule mononucléée. « n » fait référence au nombre de chromosomes, « c » au nombre de chromatides.

les dommages sont irréparables, la persistance du DDR induit un arrêt irréversible du cycle cellulaire et la cellule sort de réplication en omettant l'étape de mitose [20].

La cytotdiérèse incomplète (ou pléidie cellulaire)

Ce mécanisme se traduit par un cycle cellulaire avec caryodiérèse (division du stock chromosomique du noyau en deux lots) mais sans cytotdiérèse (partage du cytoplasme), ce qui aboutit à la formation d'une cellule polypléide binucléée (Figure 2C). Il est admis, depuis des dizaines d'années, que la cytotdiérèse incomplète est un processus physiologique qui participe au développement de certains tissus, comme le cœur [21] et la moelle osseuse [22]. Si nous prenons l'exemple du tissu cardiaque, après la naissance, les cardiomyocytes ventriculaires répondent à une amplification du flux sanguin par une augmentation adaptative du volume (hypertrophie). Ce passage de l'hyperplasie à l'hypertrophie est clairement associé à une polypléidisation. La cycline G1 a été identifiée comme un acteur important de la machinerie moléculaire contrôlant ce processus. Son expression dans les cardiomyocytes néonataux favorise la transition du cycle cellulaire G1/S mais inhibe la cytotdiérèse, favorisant ainsi la binucléation des cellules [23]. Une altération de l'expression et/ou de la localisation de protéines contrôlant la formation et la contraction de l'anneau d'actino-myosine (les petites GTPases : RhoA, Cdc42, Rac1 ; les kinases ROCK [*Rho-associated coiled-coil containing protein kinase*]-I et -II ; et l'anilline) est également observée [24, 25]. Le mécanisme de cytotdiérèse incomplète associé à la génération de contingents de cellules

polypléides a aussi été rapporté dans de nombreuses pathologies, notamment le syndrome de Wiskott-Aldrich, la neutropénie liée à l'X, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Lowe, la neurofibromatose de type II ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [26].

Les cellules polypléides ont-elles une fonction spécifique ?

Déterminer la fonction spécifique des cellules polypléides est un défi majeur. Dans différents tissus de mammifères, la polypléidie a été liée à une modification du génome, de l'épigénome, du transcriptome et du métabolome [27]. Différents avantages ont été associés au statut de polypléidie, tels que la résistance à l'apoptose, la modification du métabolisme ou la réparation des tissus [17]. Cao *et al.* ont récemment démontré, dans une étude très élégante réalisée chez le poisson zèbre, le bénéfice pour un tissu d'être polypléide [28]. Leurs travaux montrent en effet qu'à la suite de la résection d'une partie de l'épicarde², le processus de régénération induit la prolifération de deux populations cellulaires : des cellules polypléides, au plus proche de la lésion (les cellules « leader »), et

² L'épicarde tapisse l'extérieur du cœur.

des cellules diploïdes, plus éloignées de la lésion (les cellules « *fol-lower* »). Les cellules polyploïdes sont formées par cytotédière incomplète induite par une tension mécanique accrue. Elles sont essentielles au processus de régénération et, en fin de processus, elles sont éliminées par apoptose, ce qui suggère une fonction spécifique de ces cellules pour la régénération de l'épicaire lésé. Un bénéfice similaire a également été démontré dans le tissu rénal dans lequel les cellules polyploïdes sont générées par endocycle et permettent le maintien de la fonction du rein [29]. Citons enfin l'avantage pour le tissu de la glande mammaire murine de contenir des contingents de cellules polyploïdes. Dans ce tissu, les cellules alvéolaires devenues binucléées par un cycle de division sans cytotédière ont été identifiées comme des « super productrices de lait » [30].

La poursuite des recherches sur le rôle de la polyploïdie dans les fonctions tissulaires devrait révéler la polyvalence de ces cellules et renforcer les données déjà publiées sur le rôle de ces cellules notamment dans la croissance, la régénération et les fonctions vitales.

Le foie : la polyploïdie dans tous ses états

Le foie est un organe qui remplit de nombreuses fonctions essentielles, telles que la synthèse et la distribution de nutriments, le métabolisme des acides aminés, des lipides et des glucides, ainsi que la détoxification des xénobiotiques. Ces fonctions sont principalement remplies par les hépatocytes, qui représentent 70 % des cellules du foie, dont l'une des caractéristiques est d'être polyploïdes [3]. L'existence de cet état polyploïde a été révélé il y a près d'un siècle (en 1925) par W. Jacoby³. Le degré de polyploïdisation dans le foie varie selon l'espèce : chez les rongeurs, plus de 90 % des hépatocytes sont polyploïdes ; chez l'homme, le pourcentage d'hépatocytes polyploïdes atteint 30 à 40 % dans le foie adulte, les hépatocytes étant majoritairement tétraploïdes.

Polyploïdie et développement post-natal du foie

Le développement hépatique est un processus prolongé qui perdure au cours de la vie post-natale. Différents travaux ont défini, dans des modèles rongeurs (rat, souris), les mécanismes associés à la génération des hépatocytes polyploïdes : jusqu'au 21^e jour (J.21) après la naissance, la majorité des hépatocytes sont diploïdes (2n) et se divisent classiquement en donnant naissance à deux cellules filles diploïdes. Notre équipe a montré qu'un processus de cytotédière incomplète intervient après J.21. Il permet la formation du premier contingent de cellules polyploïdes : l'hépatocyte tétraploïde binucléé (2 × 2n) [31]. Cet hépatocyte va jouer un rôle pivot dans la mise en place de la polyploïdisation physiologique. Lors de la transition de l'allaitement au sevrage, un hépatocyte diploïde (2n) peut s'engager dans deux cycles de division différents (Figure 3) : soit un cycle de division normal avec genèse de deux hépatocytes fils diploïdes (2n), soit un cycle cellulaire associé à une cytotédière

incomplète avec génération d'un hépatocyte tétraploïde binucléé (2 × 2n). Cet hépatocyte est capable de progresser de nouveau dans un cycle de division. Il pourra s'engager soit vers un cycle de division complet, qui aboutira à la formation de deux hépatocytes fils tétraploïdes mononucléés (4n), soit vers un cycle de division incomplet, qui génèrera un hépatocyte octoploïde binucléé (2 × 4n). Notons que dans le foie, lors de la division des contingents de cellules polyploïdes, le regroupement des centrosomes permet de maintenir l'intégrité génomique [31]. Nos travaux ont montré que le mécanisme de cytotédière incomplète prend place au cours de la transition entre allaitement et sevrage, en raison d'une augmentation du taux d'insuline [32-34] (→).

La signalisation insulinaire contrôle en effet ce processus, en régulant la voie PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*)/AKT (*protein kinase B*) [32, 33]. L'activation de la voie PI3K/AKT empêche la formation de l'anneau contractile, notamment par une absence de réorganisation du cytosquelette au plan de division [35]. Les facteurs de transcription E2F1 et E2F8 contrôlent aussi la genèse des hépatocytes binucléés [9, 36]. En effet, chez la souris, la délétion du gène *E2f8* induit dans le parenchyme hépatique une diminution drastique du contingent de cellules binucléées, le tissu adulte restant alors majoritairement diploïde. Ces deux facteurs de transcription régulerait de façon antagoniste des programmes régulant des gènes de la cytotédière [9, 36]. Plus récemment, une étude a révélé l'importance d'un microARN, miR-122, dans le processus de polyploïdisation post-natal. Dans le tissu hépatique, miR-122 inhiberait l'expression de gènes codant des protéines activatrices de la cytotédière [37].

Ainsi, la polyploïdie physiologique prend place dans le tissu hépatique par des cycles de division sans cytotédière. Dans le tissu sain, les hépatocytes polyploïdes seront majoritairement binucléés (ploïdie cellulaire).

Quelles fonctions pour la polyploïdie physiologique au niveau du foie ?

La polyploïdie n'est-elle qu'une manifestation de la croissance du tissu hépatique ? A-t-elle une fonction particulière ? La signification biologique de la polyploïdisation du foie reste encore assez énigmatique, bien que différentes hypothèses aient été proposées.

(→) Voir la Dernière Heure de S. Celton-Morizur et C. Desdouets, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2009, page 651

³ Jacoby W. *Wilhelm Roux'Arch. Entwicklungsmech Org* 1925 ; 106 : 124.

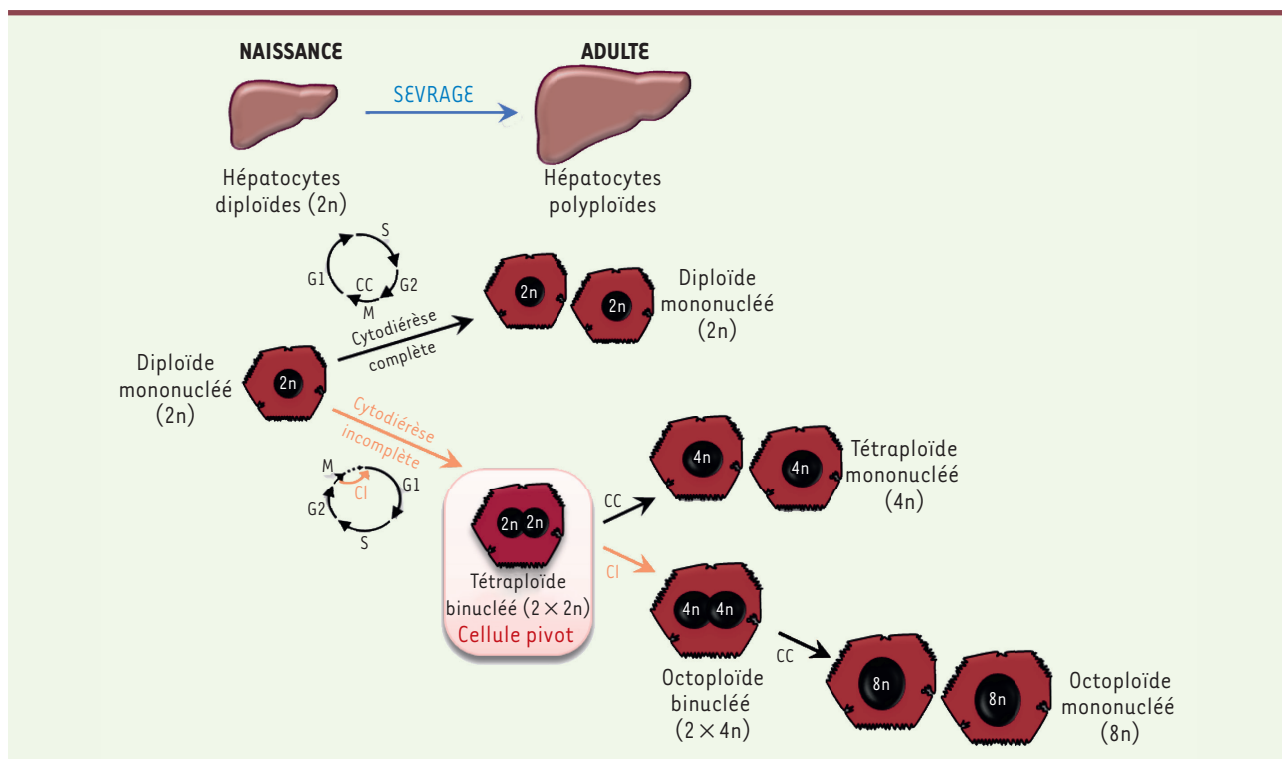


Figure 3. Polypléidie physiologique. À la naissance, les hépatocytes sont exclusivement mononucléés diploïdes ($2n$). À la transition allaitement-sevrage, les hépatocytes diploïdes peuvent s'engager dans un cycle de division normal (cytotodière complète, CC) engendrant une descendance mononucléée diploïde. Ils peuvent également réaliser un cycle cellulaire avec une cytotodière incomplète (CI) entraînant la formation d'un hépatocyte binucléé tétraploïde ($2 \times 2n$). C'est par ce mécanisme que la polypléidisation se met en place progressivement dans le parenchyme hépatique, avec la genèse d'hépatocytes tétraploïdes ou octoploïdes, avec un ou deux noyaux.

Première hypothèse : l'économie d'énergie

Cette théorie repose sur l'idée qu'un cycle de division court représente un gain d'énergie pour la cellule. En effet, les événements de cytotodière incomplète permettraient, en échappant à la mitose, une économie en ressources énergétiques. Ce phénomène est particulièrement bénéfique lors d'une croissance tissulaire importante et rapide. Dans le cas du tissu hépatique, la transition entre allaitement et sevrage est une période de forte consommation énergétique, associée à d'importantes modifications du métabolisme lipidique, glucidique, hormonal et du taux de prolifération cellulaire [38]. Pandit *et al.* ont ainsi suggéré que la polypléidisation hépatique permettrait de maintenir l'homéostasie énergétique [9]. Les travaux d'Anatskaya *et al.* étayaient cette idée. Ils démontrent par des approches hauts débits que la signature polypléide est associée à une production d'énergie anaérobie et à une production d'ATP provenant plutôt des glucides que des acides gras [39]. Ces résultats suggèrent qu'un état polypléide permettrait au foie de passer en « mode économie d'énergie ».

Deuxième hypothèse : le gain de fonction

L'état polypléide permettrait d'augmenter ou de spécifier les capacités fonctionnelles du foie. L'amplification de deux à quatre fois de l'expression des gènes pourrait créer, en fait, un « super

hépatocyte ». Initialement, les travaux de Lu *et al.* semblaient pourtant réfuter cette hypothèse. En effet, l'analyse différentielle de profils d'expression d'hépatocytes diploïdes et polypléides ($4n$ et $8n$) ne met en évidence que 50 gènes candidats différemment exprimés selon le degré de pléidie [40]. D'autres travaux ont également conforté cette idée. Ainsi, l'abolition de la polypléidie dans un modèle transgénique murin (délétion d'*E2f8*) ne modifie pas les fonctions métaboliques et régénératives du tissu, suggérant le peu de rôle de l'état polypléide en conditions physiologiques. D'autres données de la littérature sont néanmoins contradictoires. Ainsi, l'analyse des génomes de tissus hépatiques présentant différents niveaux de polypléidie, a révélé un lien entre polypléidie et expression génique associée à la survie cellulaire, au métabolisme, à la synthèse des protéines du sang et à l'immunité [39, 41, 42]. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer si la production globale de transcription ou de traduction par cellule varie entre les hépatocytes diploïdes et polypléides et pourrait ainsi moduler certaines fonctions du tissu hépatique.

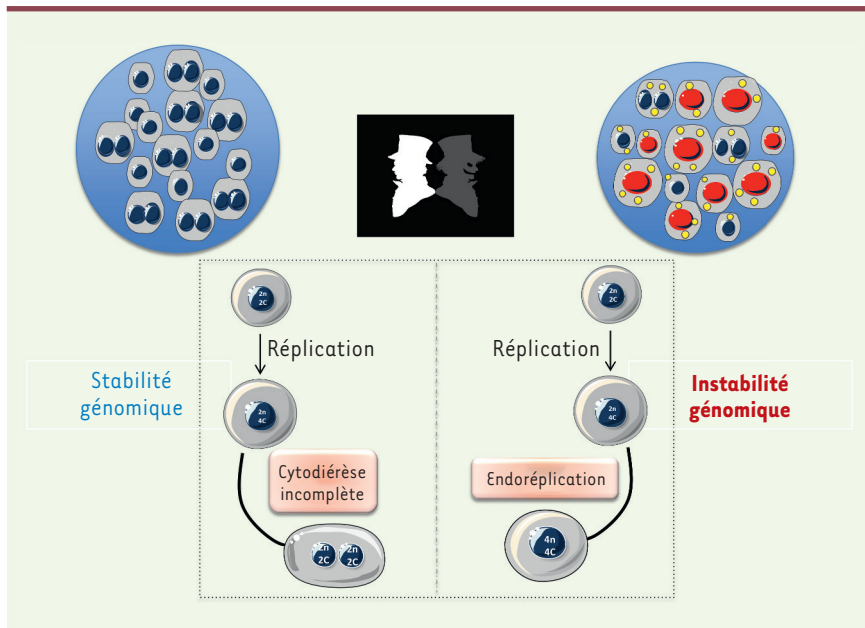


Figure 4. Polypléidie hépatique : Dr Jekyll ou Mr Hyde. Le foie est l'un des seuls organes qui est capable de modifier son état de ploïdie. Dans un contexte physiologique, les hépatocytes polypléidés sont majoritairement binucléés, formés par un mécanisme de cytodièreèse incomplète (ploïdie cellulaire). Dans des conditions pathologiques, notamment au cours du développement de désordres métaboliques hépatiques, on observe dans le tissu hépatique une modification de la ploïdie nucléaire avec la genèse d'hépatocytes mononucléés polypléidés (4n ou supérieur à 8n). Ces cellules sont générées par un cycle d'endoréplication induit par un signal de lésion de l'ADN (exemple pour les hépatocytes mononucléés 4n). « n » fait référence au nombre de chromosomes, « c » au nombre de chromatides.

Troisième hypothèse : la protection d'un état de transformation

Le foie est considéré comme la « poubelle » de l'organisme. Il est en effet responsable de la métabolisation et de l'élimination de nombreux composés toxiques. L'acquisition de plusieurs lots de chromosomes pourrait atténuer l'effet délétère de mutations inactivatrices qui seraient induites par des agents causant des dommages à l'ADN. Étant cette hypothèse, des études réalisées dans les années 1980 ont montré que l'injection de carcinogènes chimiques (diéthylnitrosamine et 2-acétylaminoﬂuorène) dans le tissu hépatique induisait effectivement une amplification spécifique de la population hépatocytaire diploïde au cours des différents stades du processus de tumorigénèse [43]. Ces résultats suggéraient qu'un état polypléidé, dans ce contexte particulier, protégeait les cellules de la transformation. Des études récentes révèlent l'existence d'un lien entre régulation de la cytodièreèse, ploïdie cellulaire (genèse de cellules binucléées) et prolifération de cellules cancéreuses [44-46]. Les protéines régulatrices de la cytodièreèse, telles que l'anilline et la protéine activant la GTPase Rac 1 (RACGAP1) sont en effet surexprimées dans les carcinomes hépatocellulaires (CHC) [45, 46]. Les hépatocytes malins sont ainsi moins susceptibles de générer des hépatocytes binucléés polypléidés. De même, dans plusieurs modèles de souris présentant des CHC, l'inhibition de l'expression de l'anilline réduit le développement des tumeurs [46]. L'inhibition de la cytodièreèse, et donc l'induction d'une ploïdie cellulaire (genèse de cellules binucléées), pourraient ainsi protéger de la progression tumorale.

Polypléidie et pathologie hépatique

Tout au long de la vie, le foie est constamment exposé à diverses agressions. Les hépatocytes conservent la propriété unique d'auto-renouvellement : ils sont capables de rétablir le foie *ad integrum*. De nombreux travaux ont montré, dans le foie adulte, l'existence d'une

relation entre des modulations de la polypléidie et une variété de stress cellulaires (surcharge métabolique, dommages de l'ADN et lésions hépatiques induites par des produits chimiques) [3]. Cependant, les mécanismes associés aux altérations de la polypléidie n'ont pas été identifiés [3]. Dans de récents travaux, nous avons observé que des hépatocytes saturés en triglycérides enchaînent préférentiellement des cycles d'endoréplication modifiant ainsi la polypléidie physiologique du tissu hépatique.

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD, pour *non alcoholic fatty liver disease*) est l'hépatopathie chronique la plus fréquente dans les pays industrialisés. Elle est associée, notamment, à l'obésité et au diabète de type 2. Cette pathologie se caractérise par une accumulation atypique de triglycérides dans l'hépatocyte. Bien que souvent asymptomatique, cette accumulation peut entraîner une réponse inflammatoire, faisant évoluer la NAFLD en stéatohépatite non alcoolique (ou NASH), qui favorise l'apparition d'une cirrhose et, dans certains cas, le développement d'un carcinome hépatocellulaire. En utilisant des techniques combinant des approches *in vitro* et *in vivo* dans des modèles murins de NAFLD, nous avons observé dans le tissu stéatosique une diminution drastique des hépatocytes binucléés (ploïdie cellulaire physiologique) et, à l'inverse, l'émergence d'hépatocytes mononucléés polypléidés (ploïdie nucléaire, hépatocytes mononucléés 4n ou plus de 8n) (Figure 4). L'amplification de ces contingents de cellules mononucléées polypléidées a été confirmée dans le parenchyme hépatique de patients ayant développé

une stéatose. Ces hépatocytes sont générés par endoréplication en réponse à l'activation du point de contrôle DDR (constituée de la voie de signalisation ATR[*ATM and Rad3 related*]/p53/p21) [47, 48]. Le stress oxydatif (production d'espèces réactives de l'oxygène-ROS) est responsable de la mise en place des cycles d'endoréplication, provoquant ainsi une polypléidisation pathologique au sein du tissu hépatique stéatosique [47, 48].

Le développement d'une stéatose hépatique est donc associé à une amplification de cellules mononucléées polypléides (ploïdie nucléaire) (Figure 4). Ces contingents de cellules, générés à la suite d'une induction de signalisation dépendante des ROS, présenteraient un fort potentiel d'instabilité génomique et pourraient participer à la carcinogenèse hépatique.

Conclusion

Le foie est un organe fascinant qui peut modifier son état de ploïdie dans des contextes physiologiques et pathologiques (Figure 4). Un défi futur sera d'examiner et de comprendre notamment : physiologiquement, comment les cellules polypléides tolèrent une amplification de chromosomes et de centrosomes et si ce contingent de cellules polypléides réoriente les fonctions du tissu (métabolique, régénératif, etc.) ; dans des conditions pathologiques, si l'amplification de la ploïdie nucléaire est associée à d'autres maladies hépatiques, et comment ces cellules se comportent dans les foies endommagés et peuvent participer au processus de tumorigenèse hépatique. ♦

SUMMARY

Hepatic polyploidy: Dr Jekyll or Mr Hyde

Polyploidy (alias whole genome amplification) refers to organisms containing more than two basic sets of chromosomes. Polyploidy was first observed in plants more than a century ago, and it is known that such processes occur in many eukaryotes under a variety of circumstances. In mammals, the development of polyploid cells can contribute to tissue differentiation and therefore possibly a gain of function. Alternately, it can be associated with development of disease such as cancer. Polyploidy can occur because of cell fusion or abnormal cell division. Polyploidy is a common characteristic of the mammalian liver. Polyploidization occurs notably during liver development, but also in adults because of cellular stress. Recent progresses have unraveled the mechanisms and functional consequences of hepatocytes polyploidization during normal and pathological liver growth. ♦

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier l'ensemble des financeurs essentiels à la réalisation de nos projets : l'Inserm, la Fondation pour la Recherche Médicale (Equipe FRM : EQU201903007824), l'Institut national du cancer (PRTK-2017, PLBIO 2018-140), le Cancéropôle Ile-de-France (Émergence 2015), l'Association française pour l'étude du foie (AFEF-SUBV 2017), EVA-Plan Cancer Inserm HTE et l'Agence nationale de recherche (ANR-16-CE14).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Otto SP. The evolutionary consequences of polyploidy. *Cell* 2007 ; 131 : 452-62.
- Van de Peer Y, Mizrahi E, Marchal K. The evolutionary significance of polyploidy. *Nat Rev Genet* 2017 ; 18 : 411-24.
- Genric G, Desdouets C. Polyploidization in liver tissue. *Am J Pathol* 2014 ; 184 : 322-31.
- Gallagher JP, Grover CE, Hu G, et al. Insights into the ecology and evolution of polyploid plants through network analysis. *Mol Ecol* 2016 ; 25 : 2644-60.
- Ramsey J, Schemske DW. Pathways, mechanisms and rates of polyploid formation in flowering plants. *Annu Rev Ecol Syst* 1998 ; 29 : 467-501.
- Otto SP, Whitton J. Polyploid incidence and evolution. *Annu Rev Genet* 2000 ; 34 : 401-37.
- Gallardo MH, Bickham JW, Honeycutt RL, et al. Discovery of tetraploidy in a mammal. *Nature* 1999 ; 401 : 341.
- Davoli T, de Lange T. The causes and consequences of polyploidy in normal development and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011 ; 27 : 585-610.
- Pandit SK, Westendorp B, de Bruin A. Physiological significance of polyploidization in mammalian cells. *Trends Cell Biol* 2013 ; 23 : 556-66.
- Ganem NJ, Storchova Z, Pellman D. Tetraploidy, aneuploidy and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007 ; 17 : 157-62.
- Storchova Z, Pellman D. From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 45-54.
- Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 2109-21.
- Zack TI, Schumacher SE, Carter SL, et al. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1134-40.
- Larsson LI, Bjerregaard B, Talts JF. Cell fusions in mammals. *Histochem Cell Biol* 2008 ; 129 : 551-61.
- Duelli D, Lazebnik Y. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 : 968-76.
- Gao P, Zheng J. Oncogenic virus-mediated cell fusion: new insights into initiation and progression of oncogenic viruses--related cancers. *Cancer Lett* 2011 ; 303 : 1-8.
- Ovrebø JI and Edgar BA. Polyploidy in tissue homeostasis and regeneration. *Development* 2018 ; 145.
- Edgar BA, Zielke N, Gutierrez C. Endocycles: a recurrent evolutionary innovation for post-mitotic cell growth. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 197-210.
- Fox DT, Duronio RJ. Endoreplication and polyploidy: insights into development and disease. *Development* 2013 ; 140 : 3-12.
- Davoli T, de Lange T. Telomere-driven tetraploidization occurs in human cells undergoing crisis and promotes transformation of mouse cells. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 765-76.
- Li F, Wang X, Capasso JM, et al. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development. *J Mol Cell Cardiol* 1996 ; 28 : 1737-46.
- Zimmer J, Ravid K. Polyploidy: occurrence in nature, mechanisms, and significance for the megakaryocyte-platelet system. *Exp Hematol* 2000 ; 28 : 3-16.
- Liu Z, Yue S, Chen X, et al. Regulation of cardiomyocyte polyploidy and multinucleation by CyclinG1. *Circ Res* 2010 ; 106 : 1498-506.
- Ahuja P, Sdek P, MacLellan WR. Cardiac myocyte cell cycle control in development, disease, and regeneration. *Physiol Rev* 2007 ; 87 : 521-44.
- Engel FB, Schebesta M, Keating MT. Anillin localization defect in cardiomyocyte binucleation. *J Mol Cell Cardiol* 2006 ; 41 : 601-12.
- Lacroix B, Maddox AS. Cytokinesis, ploidy and aneuploidy. *J Pathol* 2012 ; 226 : 338-51.
- Schoenfelder KP, Fox DT. The expanding implications of polyploidy. *J Cell Biol* 2015 ; 209 : 485-91.
- Cao J, Wang J, Jackman CP, et al. Tension creates an endoreplication wavefront that leads regeneration of epicardial tissue. *Dev Cell* 2017 ; 42 : 600-15 e4.
- Lazzeri E, Angelotti ML, Peired A, et al. Endocycle-related tubular cell hypertrophy and progenitor proliferation recover renal function after acute kidney injury. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1344.
- Rios AC, Fu NY, Jamieson PR, et al. Essential role for a novel population of binucleated mammary epithelial cells in lactation. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 11400.
- Guidotti JE, Bregerie O, Robert A, et al. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 19095-101.

