



**HAL**  
open science

## Identification des nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le chc-mafld à un stade précoce de la fibrose par une approche “ omique ”.

Fatima Dahboul, Jihan Sun, Estelle Pujos-Guillot, Mélanie Pétéra, Stéphanie Durand, Delphine Centeno, B. Colsch, Guillaume Zoulim, Aicha Demidem, Armand Abergel

### ► To cite this version:

Fatima Dahboul, Jihan Sun, Estelle Pujos-Guillot, Mélanie Pétéra, Stéphanie Durand, et al.. Identification des nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le chc-mafld à un stade précoce de la fibrose par une approche “ omique ”.. Congrès d'AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie), Oct 2024, Rennes, France. hal-04699907

**HAL Id: hal-04699907**

**<https://hal.science/hal-04699907v1>**

Submitted on 17 Sep 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# IDENTIFICATION DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES POUR LE CHC-MAFLD À UN STADE PRÉCOCE DE LA FIBROSE PAR UNE APPROCHE « OMIQUE »

F. Dahboul<sup>1</sup>, J. Sun<sup>1</sup>, E. Pujos-Guillot<sup>2</sup>, M. Petera<sup>2</sup>, S. Durand<sup>2</sup>, D. Centeno<sup>2</sup>, B. Colsch<sup>2</sup>, G. Zoulim<sup>1</sup>, A. Demidem<sup>1</sup>, A. Abergel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Équipe ECREIN, UMR 1019, INRA, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand, France ; <sup>2</sup>Plateforme exploration du Métabolisme, METABOHUB, INRAE, Theix, France; <sup>3</sup>Service d'hépatologie gastro-entérologie, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand, France

## Introduction

La stéatose hépatique associée aux maladies du métabolisme (MAFLD) représente la principale étiologie du carcinome hépatocellulaire (CHC) [1]. Elle est devenue la première cause de maladies chroniques du foie. Sa prévalence globale est estimée entre 25% et 45% avec de fortes disparités selon les régions du monde, superposable à l'épidémiologie de l'obésité et du diabète. Dans 55% des cas le CHC peut survenir en l'absence de fibrose ce qui pose un défi en termes de détection précoce [2]. Nous avons précédemment rapporté par analyse métabolomique l'existence de deux phénotypes de CHC-MAFLD en fonction de la sévérité de la fibrose [3]. **L'objectif de notre étude** est d'explorer les voies du métabolisme lipidique et d'identifier des biomarqueurs du CHC-MAFLD selon le degré de la fibrose.

[1] De A, Duseja A. Natural History of Simple Steatosis or Nonalcoholic Fatty Liver. J Clin Exp Hepatol 2020;10:255-62. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.09.005>.  
[2] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:223-38. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>.  
[3] Buchard B, Teilhet C, Abeywickrama Samarakoon N, Massoulier S, Joubert-Zakeyh J, Blouin C, et al. Two Metabolomics Phenotypes of Human Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease According to Fibrosis Severity. Metabolites 2021;11:54. <https://doi.org/10.3390/metabo11010054>.

## Matériels et Méthodes

- Notre cohorte comprend 56 paires de tissus hépatiques humains tumoraux (TT) et non tumoraux (NTT) (F0F1 = 28, F3F4 = 28) ainsi que 5 tissus hépatiques sains (CRB Foie).
- Une approche d'analyse métabolomique non-ciblée par couplage chromatographie liquide- spectrométrie de masse (LC-MS) a été réalisée.
- En parallèle, une analyse par qRT-PCR portant sur l'expression de 14 gènes a été étudiée (Tableau 1, Fig. 1). Pour chaque groupe, le CHC a été comparé à son propre NTT et ainsi qu'aux tissus hépatiques sains.

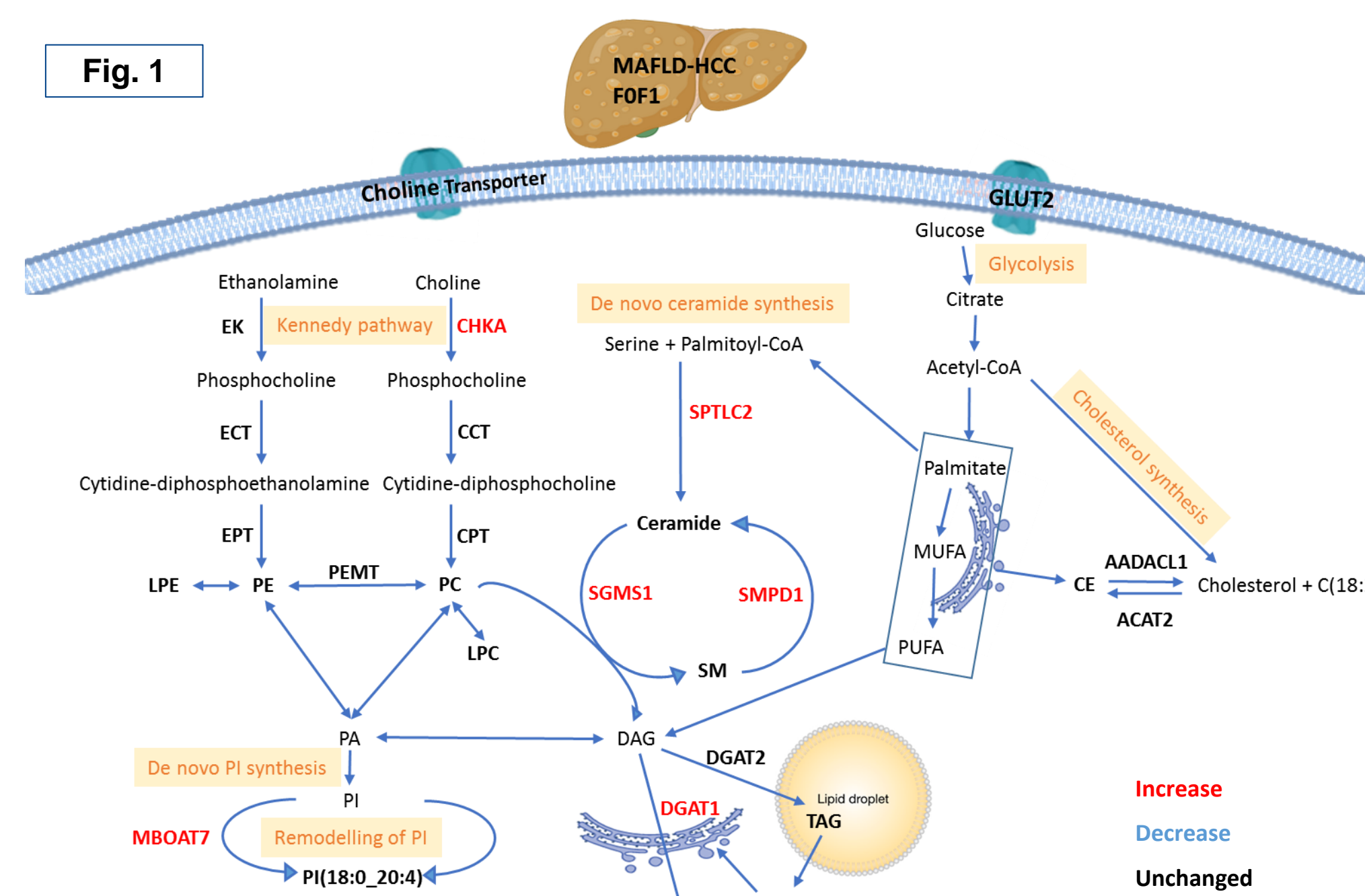


Tableau 1

Gènes	Abréviation	F0F1 TT vs. NTT	F3F4 TT vs. NTT
Acetyl-CoA Acetyltransferase 2	ACAT2	-	-
Acyl-CoA Oxidase 1	ACOX1	-	-
Arylacamide deacetylase-like 1	AADA1	-	-
Choline Kinase Alpha	CHKA	↑	-
Diacylglycerol acyltransferase-1	DGAT1	↑	-
Diacylglycerol acyltransferase-2	DGAT2	-	-
Glutamate-ammonia ligase	GLUL	-	-
Membrane bound O-acyltransferase domain containing 7	MBOAT7	↑	-
Serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1	SPTLC1	-	-
Serine palmitoyltransferase long chain base subunit 2	SPTLC2	↑	-
Sphingomyelin phosphodiesterase 1	SMPD1	↑	-
Sphingomyelin phosphodiesterase 3	SMPD3	-	-
Sphingomyelin Synthase 1	SGMS1	↑	-
Sphingomyelin Synthase 2	SGMS2	-	-

## Résultats

L'analyse de métabolomique par LC-MS montre que:

- Le taux de sphingolipides tel que les céramides (Cer) est down-régulé dans le groupe MAFLD-F0F1 tandis que celui des sphingomyélines (SM) ainsi que les contenus en glycérophospholipides, telles que la phosphatidylcholine (PC), la phosphatidyléthanolamine (PE) et le phosphatidylinositol (PI), sont up-régulés également dans ce même groupe.
- Dans le groupe MAFLD-F3F4, le taux des céramides reste inchangé alors que le contenu des autres métabolites est down-régulé (Fig. 2).

L'analyse transcriptomique par qRT-PCR révèle que:

- Parmi les 14 gènes étudiés, l'expression d'ARN de 6 gènes codant respectivement pour CHKA, DGAT1, MBOAT7, SPTLC2, SMPD1 et SGMS1 est exclusivement up-régulée dans MAFLD-TT-F0F1 par rapport au NTT-F0F1. Cette observation est obtenue lorsqu'on compare ces tumeurs avec des tissus hépatiques sains utilisés comme témoins. (Tableau 1, Fig. 3).

L'ensemble de données permet de confirmer l'existence de deux phénotypes de MAFLD-CHC selon le degré de la fibrose.

- L'expression d'ARN de SGMS2 reste inchangée dans le MAFLD-CHC par rapport aux tissus non-tumoraux NTT, quelque soit le niveau de fibrose alors que le contenu en Céramide diminue ou reste stable dans le groupe MAFLD-F0F1/F3F4.

- Nos résultats de transcriptomique, en particulier l'augmentation de CHKA, confirment nos données métabolomiques obtenues tant par <sup>1</sup>H-RMN que par LC-MS. Nos résultats témoignent d'une forte accumulation du taux de PC, suggérant que la choline pourrait servir de marqueur en imagerie dans le MAFLD-CHC chez les patients présentant une fibrose minimale de stade F0 à F1.

Fig. 2

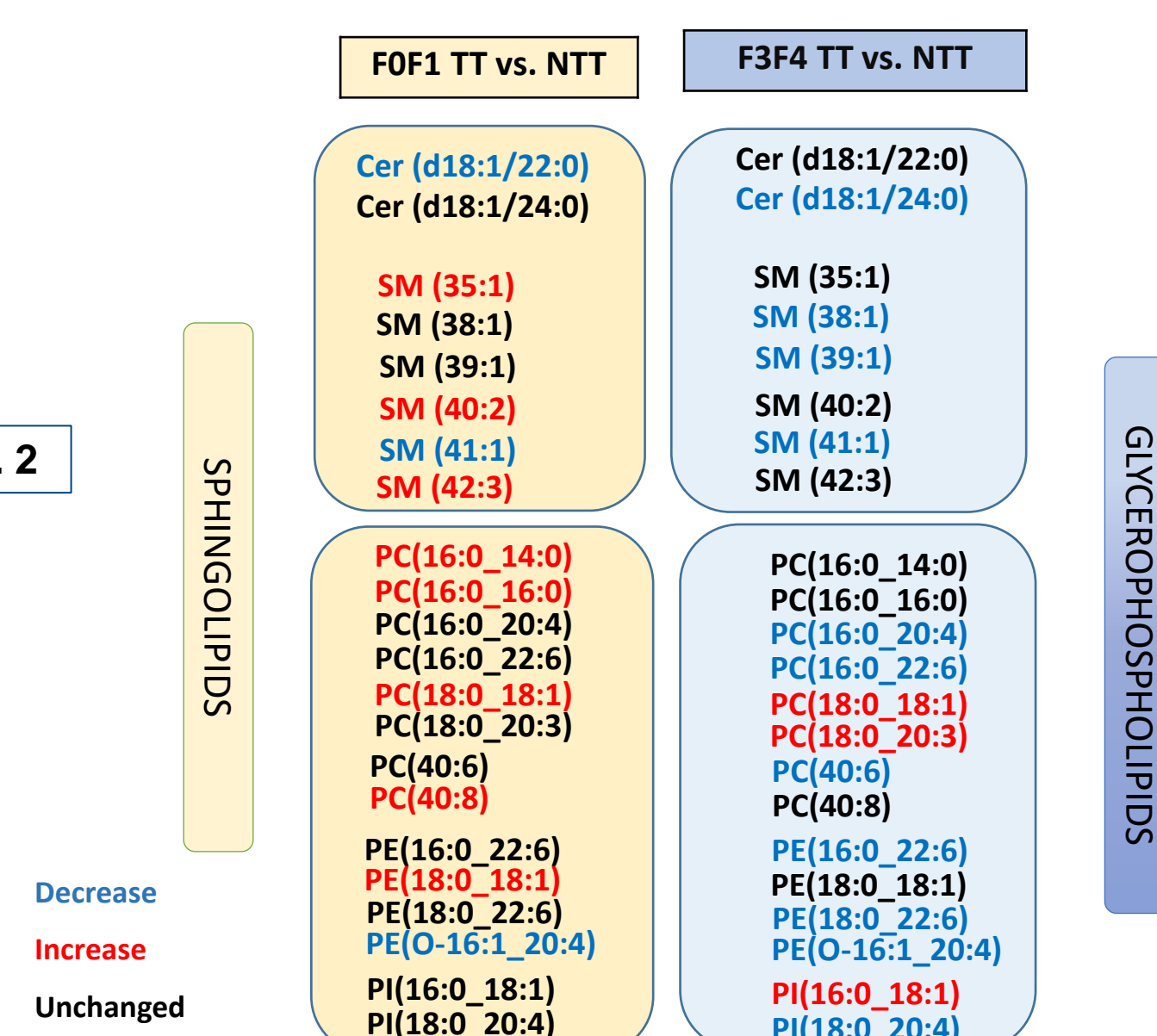
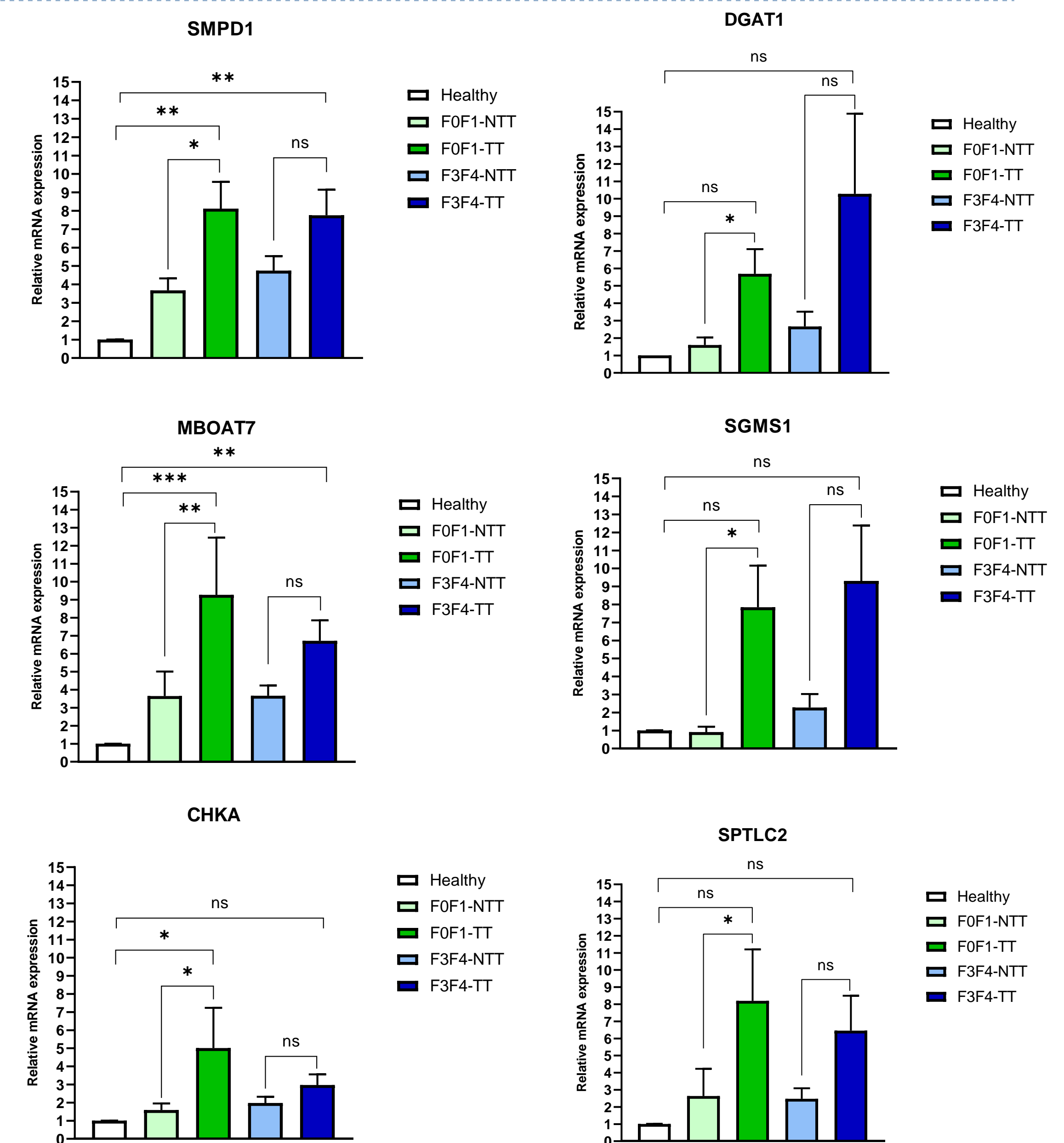


Fig. 3



## Conclusions

Les analyses par « omique » permettent de:

- Discriminer MAFLD-CHC en fonction de la sévérité de fibrose.
- Proposer des biomarqueurs pour les CHC-MAFLD sans ou avec une fibrose minimale : « CHKA et MBOAT7 »

Ces observations pourraient conduire vers une application clinique, suggérant que la choline pourrait être utilisée comme traceur en imagerie chez les patients atteints de MAFLD-CHC à un stade précoce de fibrose en raison de l'augmentation du taux de la PC et de l'expression d'ARN codant pour la choline kinase (CHKA).