

Les cellules du foie contrôlent notre horloge biologique

- Des scientifiques ont découvert que le foie influence les rythmes biologiques des autres organes.
- Le foie pourrait influencer l'horloge biologique centrale de l'organisme, un groupe de cellules cérébrales qui influencent la plupart des aspects physiologiques et comportementaux.
- Les mécanismes hormonaux ou nerveux de ce phénomène restent néanmoins à identifier.

Notre foie contrôle en partie notre horloge biologique centrale selon des scientifiques du CNRS et d'Université Paris Cité. Leur étude, à paraître le 17 mai 2023 dans la revue *Science Advances*, a en effet montré qu'il était possible de décaler l'horloge biologique de souris en introduisant dans leur foie des cellules hépatiques humaines.

L'horloge biologique, ou circadienne, permet aux organismes de régler leur activité en fonction du cycle journalier. Elle repose sur l'action d'une horloge centrale, représentée par un groupe de cellules cérébrales, le noyau suprachiasmatique, qui synchronise les horloges circadiennes de tous les organes, appelées horloges périphériques. Jusqu'à présent, la synchronisation du cycle circadien chez les mammifères était vue comme un mécanisme à sens unique, sous le contrôle exclusif des noyaux suprachiasmatiques vers les horloges périphériques.

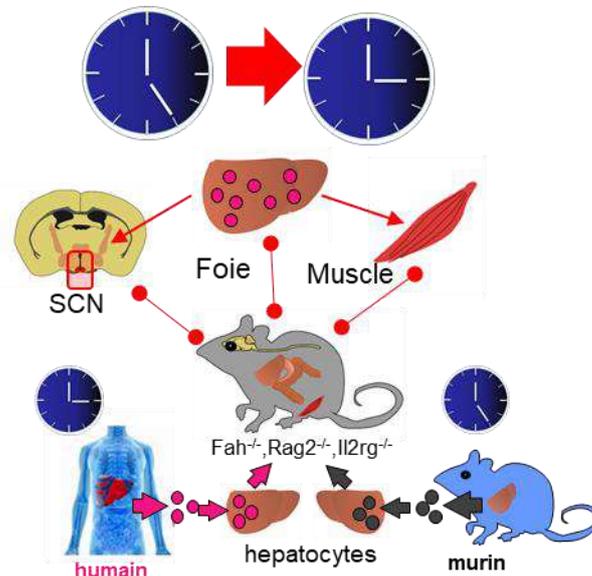
Cependant, des scientifiques du CNRS, d'Université Paris Cité¹ et de l'Université de Queensland², dans le cadre d'un projet collaboratif Européen³, viennent de montrer que le foie exerce aussi une influence sur les horloges périphériques. En étudiant une lignée de souris chimériques dont le foie est composé d'hépatocytes humains, ils ont en effet observé que ces animaux habituellement nocturnes présentaient un décalage de deux heures dans leur cycle journalier.

Les souris s'activaient et commençaient à se nourrir deux heures avant la tombée de la nuit : elles étaient devenues en partie diurnes. Pour les chercheurs et chercheuses, ce décalage serait le résultat d'une prise de contrôle de l'horloge centrale de la souris par les cellules de foie humain présentes chez ce modèle animal chimérique. Elles seraient ainsi capables d'affecter les horloges périphériques des différents organes.

Ces résultats suggèrent qu'une modification des rythmes du foie, par exemple lors de pathologies hépatiques telles que la cirrhose, pourrait affecter l'action de synchronisation de l'horloge centrale. Cela pourrait affecter à son tour l'ensemble de la physiologie circadienne, y compris le cycle veille/sommeil, et contribuer notamment à l'apparition de pathologies métaboliques. Cette découverte sous-tend également qu'une restauration des cycles perturbés du foie pourraient avoir des bénéfices sur tout l'organisme. Les mécanismes hormonaux ou nerveux de ce dialogue entre cerveau, foie et horloge circadienne restent néanmoins à identifier.



Rythme circadien



Le modèle de souris « humanisée » reçoit des cellules de foie provenant de souris normales (animaux contrôles) ou bien des cellules de foie humaines (souris humanisées). La présence de cellules de foie humaines conduit à une modification de l'horloge circadienne du foie, du muscle et affecte l'horloge centrale (le noyau suprachiasmatique, SCN) ce qui se traduit par une avance de phase « décalage des rythmes circadiens » chez l'animal humanisé qui voit son métabolisme et ses comportements avancés de quelques heures.

© Luquet et al./ *Science Advances*

Notes

1 - Au sein de l'Unité biologie fonctionnelle et adaptative (CNRS/Inserm/Université Paris Cité)

2 - *Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, Australie*

3 - Étude menée dans le cadre du consortium Européen *Health and the Understanding of Metabolism, Aging and Nutrition* (EU- HUMAN)

Bibliographie

Mice with humanized livers reveal the role of hepatocyte clocks in rhythmic behavior. Anne-Sophie Delbès, Mar Quiñones, Cédric Gobet, Julien Castel, Raphaël G. P Denis, Jérémy Berthelet, Benjamin D. Weger, Etienne Challet, Aline Charpagne, Sylviane Metairon, Julie Piccand, Marine Kraus, Bettina H. Rohde, John Bial, Elizabeth M. Wilson, Lise-Lotte Vedin, Mirko E. Minniti, Matteo Pedrelli, Paolo Parini, Frédéric Gachon et Serge Luquet. *Science Advances*, 17 mai 2023.

Contacts

Chercheur CNRS | Serge Luquet | T +33 1 57 27 77 93 | serge.luquet@u-paris.fr

Presse CNRS | Aurélie Meilhon | T +33 1 44 96 43 90 | aurelie.meilhon@cnrs.fr

