

Rôle de CD44 dans les maladies hépatiques stéatosiques associées à un dysfonctionnement métabolique (MASLD).

Philippe Gual, DR1 Inserm, Head of the Team "Chronic liver diseases associated with obesity and alcohol", INSERM U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Nice , France

La maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) est une des principales causes de maladie hépatique chronique (prévalence globale de 38%). Le spectre de la MASLD s'étend de la stéatose hépatique à la stéatohépatite (MASH), caractérisée par une inflammation et des lésions hépatiques, pouvant évoluer vers la fibrose. Cette progression est associée à un risque accru de développer des complications sévères telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Les stratégies thérapeutiques contre la MASH fibrosante restent encore très limitées (deux traitements approuvés par la FDA). Un grand nombre de cellules immunitaires adaptatives et innées ont été impliquées dans le développement de l'inflammation chronique associée à la MASLD. Parmi elles, les cellules T pourraient jouer un rôle clé dans la chronicité de cette inflammation, et la progression de la MASLD. En plus des cellules CD4(+) Th1 et Th17, il a été récemment rapporté que des cellules CD8+ auto-agressives exprimant PD-1, CXCR6 ainsi que CD44 participe à la progression de la MASLD vers le CHC et limitent l'efficacité de l'immunothérapie pour le CHC associé à la MASH. CD44, majoritairement exprimée par les cellules immunitaires, est un marqueur et régulateur de l'inflammation hépatique. Après avoir démontré son rôle dans la régulation des cellules myéloïdes dans un contexte de MASH et de consommation d'alcool aiguë après une consommation chronique, nous avons étudié son rôle dans la régulation des cellules T et la progression des MASLD. L'ensemble de nos résultats indiquent que le ciblage de CD44 dans les cellules lymphoïdes favorise un profil immunologique hépatique associés à l'atténuation de la progression de la MASLD et pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique potentielle.

The role of CD44 in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)

Philippe Gual, DR1 Inserm, Head of the Team "Chronic liver diseases associated with obesity and alcohol", INSERM U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Nice , France

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is one of the leading causes of chronic liver disease (overall prevalence of 38%). The spectrum of MASLD ranges from hepatic steatosis to steatohepatitis (MASH), characterized by inflammation and liver injury, which can progress to fibrosis. This progression is associated with an increased risk of developing severe complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Treatment options for fibrotic MASH remain very limited (only two FDA-approved therapies). A wide range of adaptive and innate immune cells have been implicated in the development of the chronic inflammation associated with MASLD. Among these, T cells may play a key role in the chronicity of this inflammation and the progression of MASLD. Among these, T cells may play a key role in the chronicity of this inflammation and the progression of MASLD. In addition to CD4(+) Th1 and Th17 cells, it has recently been reported that auto-aggressive CD8+ cells expressing PD-1, CXCR6, and CD44 contribute to the progression of MASH to HCC and limit the efficacy of immunotherapy for MASH-associated HCC. CD44, predominantly expressed by immune cells, is a marker and regulator of hepatic inflammation. After demonstrating its role in regulating myeloid cells in the context of MASH and acute-on-chronic alcohol drinking, we then investigated its role in regulating T cells and the progression of MASLD. Our overall results indicate that targeting CD44 in lymphoid cells promotes a hepatic immunological profile associated with a reduction in the MASH progression and could represent a potential new therapeutic strategy.