

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Rôle de l'élastine dans la sénescence cellulaire et l'emphysème pulmonaire induits par la fumée de cigarette
Coordonnateur scientifique du projet	Serge ADNOT INSERM U955 - Equipe 8: Rôle de la sénescence cellulaire dans les maladies pulmonaires et cardiovasculaires
Référence de l'appel à projets (année)	Appel à projets de recherche et d'intervention pour réduire et lutter contre le tabagisme – 2019

1) Contexte et objectifs du projet

La perte d'élasticité des tissus et l'accumulation de cellules sénescents sont deux signes distinctifs du vieillissement. Les dommages structurels des fibres d'élastine pulmonaire et la sénescence exagérée des cellules pulmonaires (induisant une sécrétion aberrante de facteurs toxiques et altérant le renouvellement des tissus pulmonaires) sont des facteurs pathogènes clés de l'emphysème pulmonaire et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cependant, on ne sait pas s'il existe un lien entre élastine et sénescence cellulaire.

Nous avons étudié si la diminution des niveaux d'élastine entraînait la sénescence des cellules pulmonaires et si cette sénescence favorisait les altérations pulmonaires.

2) Méthodologies utilisées

Nous avons combiné des études sur des tissus et des cellules pulmonaires humains provenant de patients atteints d'emphysème pulmonaire (EP) et de témoins et des études sur des souris atteintes d'EP induit par l'élastase ou la délétion d'un allèle du gène de l'élastine (ELN+/-).

3) Principaux résultats

L'expression de l'élastine est considérablement diminuée dans les fibroblastes pulmonaires et les cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire (PASMC) de patients atteints de BPCO par rapport aux témoins. Le traitement des cellules saines avec un siRNA contre l'élastine a induit une sénescence évaluée par la coloration SA- β -Gal, l'expression de p16 et p21 et la capacité de réplication. Le traitement des cellules avec de l'élastase a également induit une sénescence cellulaire, indépendamment de la formation de produits de dégradation de l'élastine, tandis que la transduction par vecteur lentiviral de l'ADNc de tropoélastine a diminué le nombre de cellules sénescents de patients atteints de BPCO.

Chez les souris p16-luciférase (p16-luc), l'instillation intratrachéale d'élastase a conduit à l'accumulation de cellules sénescents pulmonaires présentant une bioluminescence accrue. L'élimination des cellules sénescents à l'aide de stratégies génétiques ou pharmacologiques telles que les médicaments sénolytiques (ABT263 ou le peptide sénolytique Foxo4-DRI) a réduit la sénescence des cellules pulmonaires et l'EP. Chez les souris p16-ATTAC exprimant un gène suicide sous le contrôle de p16, l'activation du transgène ATTAC a prévenu les

altérations pulmonaires fonctionnelles et structurelles induites par l'élastase.

Les souris Eln^{+/-} âgées de deux mois présentaient un EP diffus et une accumulation de cellules sénescents (cellules alvéolaires de type II, fibroblastes, cellules endothéliales et PASMC). Les fibroblastes pulmonaires cultivés de souris Eln^{+/-} adultes présentaient un phénotype sénescents évalué par une augmentation de la coloration SA β Gal et une capacité de réplication réduite. L'élimination des cellules sénescents par traitement ABT263 ou Foxo4 DR1 pendant 3 semaines a diminué la gravité de l'EP et a augmenté les niveaux d'élastine pulmonaire et les processus de réparation pulmonaire.

4) Impacts potentiels de ces résultats

L'EP se caractérise par une destruction physique des fibres élastiques parenchymateuses et une sénescence cellulaire nettement accrue. Nos données indiquent des liens étroits entre la dysrégulation de l'élastine, la sénescence cellulaire et l'EP. Cibler la sénescence cellulaire représente une nouvelle approche thérapeutique de l'emphysème pulmonaire.