

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Impact de la fumée de cigarette sur les capacités de régénération alvéolaire au cours de l'emphysème pulmonaire
Coordonnateur scientifique du projet	Laurent BOYER Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), Inserm U955
Référence de l'appel à projets (année)	Lutter contre les usages de substances psychoactives et les addictions – 2021

1) Contexte et objectifs du projet

La fumée de cigarette favorise la BPCO, caractérisée par une destruction irréversible des alvéoles sans capacité de régénération spontanée. Cette altération est liée à un dysfonctionnement des cellules AT2 et de leur niche mésenchymateuse, notamment des lipofibroblastes qui soutiennent normalement la réparation. Leur rôle et l'impact de la fumée sur ces mécanismes restent encore mal compris.

Cette étude analyse l'impact de la fumée de cigarette sur la régénération alvéolaire via la niche mésenchymateuse. Elle compare les fibroblastes selon le statut tabagique et l'emphysème, identifie les altérations cellulaires associées, et explore le rôle des lipofibroblastes et du métabolisme lipidique. Elle évalue aussi la reprogrammation des fibroblastes comme stratégie de réparation et la recherche de biomarqueurs prédictifs.

2) Méthodologies utilisées

L'étude repose sur une cohorte de patients opérés en chirurgie thoracique (non-fumeurs, fumeurs avec ou sans emphysème), chez lesquels fibroblastes et cellules AT2 ont été isolés et biobanqués. La régénération alvéolaire a été évaluée via des modèles d'organoïdes 3D AT2–fibroblastes, corrélés aux données cliniques.

Des analyses transcriptomiques, histologiques et lipidomiques ont caractérisé les altérations des populations mésenchymateuses, notamment des lipofibroblastes, dans l'emphysème. Des approches pharmacologiques ciblant les voies LXR/PPAR γ ont permis d'évaluer la reprogrammation des fibroblastes.

Enfin, des modèles murins (mutés ou exposés à la fumée de cigarette) et ex vivo ont complété l'étude pour explorer le rôle de la voie lipogénique dans la régénération alvéolaire.

3) Principaux résultats

La régénération alvéolaire est fortement diminuée lorsque les cellules AT2 proviennent de patients emphysémateux, soulignant le rôle central du compartiment épithélial. L'étude met également en évidence une perte de lipofibroblastes et une altération de la signature lipogénique dans la niche mésenchymateuse.

L'activation de la voie LXR/SREBP restaure un phénotype lipogénique des fibroblastes et

améliore leur capacité à soutenir la formation d'organoïdes, y compris à partir de cellules emphysémateuses. Dans les modèles murins, cette modulation améliore la croissance des organoïdes, avec un effet partiel sur les lésions liées à la fumée de cigarette.

Ces résultats identifient la dérégulation lipidique et la perte des lipofibroblastes comme des mécanismes clés de l'altération régénérative, et suggèrent une stratégie thérapeutique basée sur la reprogrammation des fibroblastes.

4) Impacts potentiels de ces résultats

L'étude montre que les lipofibroblastes et le métabolisme lipidique sont essentiels à la régénération alvéolaire, mais altérés dans l'emphysème. Elle démontre qu'une reprogrammation des fibroblastes via la voie LXR/SREBP peut restaurer leurs fonctions de niche. Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques ciblant le microenvironnement mésenchymateux dans l'emphysème.