

## Contrat doctoral – ED Galilée

**Titre du sujet : Remodelage du glycocalyx cellulaire dans le tissu pulmonaire : un nouveau déterminant de la sénescence et de la susceptibilité fibrotique dans la fibrose pulmonaire idiopathique**

- ▶ **Unité de recherche** : INSERM U1272 « Hypoxie & Poumon »
- ▶ **Discipline** : Sciences de la Vie et de la Santé
- ▶ **Direction de thèse** : Pr Hanna Hlawaty, Co-encadrant : Dr. Kévin Bassand, MCF
- ▶ **Contacts** : hanna.hlawaty@univ-paris13.fr / kevin.bassand@univ-paris13.fr
- ▶ **Domaine de recherche** : Biologie cellulaire, Glycobiologie, Pneumologie
- ▶ **Mots clés** : Glycocalyx, glycosaminoglycanes, sénescence cellulaire, fibrose pulmonaire idiopathique, communication intercellulaire, XYLT2

**Contexte scientifique** : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie chronique progressive et fatale (survie médiane 3–5 ans) sans traitement curatif disponible. Le vieillissement constitue l'un de ses principaux facteurs de risque. Sur le plan physiopathologique, la FPI résulte de lésions répétées de l'épithélium alvéolaire entraînant l'activation aberrante du compartiment mésenchymateux *via*, entre autre, la sécrétion de TGF- $\beta$ . Des données émergentes soulignent l'importance du dialogue paracrine entre cellules endothéliales microvasculaires et fibroblastes pulmonaires dans la progression fibrotique. La sénescence cellulaire, caractérisée par un arrêt irréversible du cycle cellulaire et l'acquisition d'un phénotype sécrétoire pro-inflammatoire et pro-fibrotique (SASP), s'accumule dans les poumons fibrotiques et participe à ce dialogue pathologique. Les sénolytiques (dasatinib/quercétine) montrent des résultats prometteurs en essais cliniques, mais les déterminants du micro-environnement déclenchant et entretenant la sénescence pulmonaire restent inconnus. Le glycocalyx, couche de glycosaminoglycanes (GAG) et de protéoglycanes recouvrant la surface cellulaire, est un régulateur structurel clé de la signalisation par les facteurs de croissance, notamment le TGF- $\beta$ . Si les GAG matriciels sont remodelés dans la FPI et que le glycocalyx endothélial diminue physiologiquement avec l'âge, leurs conséquences sur l'homéostasie des cellules mésenchymateuses pulmonaires n'ont jamais été explorées. Nos données préliminaires montrent qu'un stress pro-fibrosant (bléomycine) augmente les GAG cellulaires, notamment les chondroïtines sulfates, et que l'inhibition génétique de XYLT2, enzyme initiatrice de la biosynthèse des GAG, réduit la signalisation TGF- $\beta$  dans des cellules endothéliales et des fibroblastes pulmonaires humains.

**Hypothèse de l'étude** : Le remodelage des GAG, via une diminution de l'activité de XYLT2, altère l'homéostasie du compartiment mésenchymateux pulmonaire en perturbant les interactions endothélio-fibroblastiques et en favorisant un microenvironnement pro-sénescent/pro-fibrotique, conduisant ainsi à une augmentation de la susceptibilité de la fibrose pulmonaire.

**Objectifs de la thèse** : L'objectif général est de caractériser le rôle du remodelage des GAG cellulaires dans l'homéostasie du compartiment mésenchymateux pulmonaire et d'évaluer sa contribution à la susceptibilité fibrotique. Un premier axe de travail établira une cartographie transcriptomique (scRNA-seq) et spatiale (immunofluorescence multiplex) des altérations du métabolisme des GAGs dans le poumon (humain et de souris) vieillissant et fibrotique, corrélée aux signatures de sénescence. Un second caractérisera *in vitro* les conséquences phénotypiques, fonctionnelles et paracrines de la déplétion en GAG (siRNA-XYLT2) dans des cellules endothéliales microvasculaires pulmonaires (HPMECs) et des fibroblastes pulmonaires (NHLFs). Enfin, un troisième axe évaluera *in vivo*, chez la souris *Xylt2<sup>-/-</sup>*, la susceptibilité à développer une fibrose pulmonaire après instillation de bléomycine (J7 et J21), et caractérisera fonctionnellement le GAGome pulmonaire fibrotique par LC-MS/MS et résonance plasmonique de surface.