Résumé pour J2R (2800 caractères sur le total du document espaces compris)

**Cibler p16INK4a-/-  et les pneumocytes de type 2 pour induire une régénération alvéolaire endogène.**

B. Ribeiro Baptista 1,2, M. Zysman1, C. Thibault de Menonville1, F. Chabot2, S. Lanone1, G. Derumeaux1,3, J. Boczkowski1, L. Boyer1,3

1-Institut Mondor de Recherche Biomédicale, INSERM, Université Paris Est Créteil, 2- Pneumologie, CHRU Nancy 3-AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Physiologie, Créteil.

bruno.baptista@hotmail.fr

**Introduction** : Les pneumocytes de type 2 (p2) jouent un rôle clé dans les processus de régénération après des dommages alvéolaires. Les mécanismes sous-jacents sont peu connus. L’objectif de ce travail est d’examiner si l’inhibiteur du cycle cellulaire p16INK4a module des propriétés des p2 et augmentant leurs capacités à induire une régénération alvéolaire.

**Méthodes** : Des organoïdes pulmonaires ont été réalisés par la mise en co-culture de cellules EpCAM+ obtenues par tri cellulaire magnétique (CD31-, CD45-, CD16/32-, CD90-, CD271-, Ter119-, EpCAM+) à partir de poumon de souris p16INK4a-/-  ou WT avec des fibroblastes primaires pulmonaires WT. Une analyse de la taille et du nombre de colonies d’organoïdes formées (colony forming unit : CFU) et du type d’organoides (alvéolaires ou bronchiques avec les marquages proSpC et acetylated tubulin-ACT) a été réalisée à 14 et 21 jours de culture. Dans un deuxième temps, ces organoides ont été obtenus à partir de poumon de souris emphysémateuses (J21 après instillation d’élastase 2UI) comparé à des souris contrôles (sérum physiologique), p16INK4a-/-  ou WT. Des analyses morphométriques (mean linear intercept) et le nombre de p2 ont été réalisés 21 et 60 jours après instillation d’élastase.

**Résultats** : Les organoïdes formés de cellule EpCAM- p16INK4a-/-  avaient une taille plus importante que ceux formé à partir d’EpCAM-WT à J14 (p=0,046) et J21 (p=0,0001). La majorité des organoides étaient alvéolaires. La taille des organoides issus de souris emphysémateuses était plus basse par rapport aux controles (p=0,019), avec une tendance à la diminution du nombre de CFU. Les organoides issus de souris emphysémateuses p16INK4a-/-  étaient de taille plus importante et plus nombreux que ceux issus de souris emphysémateuses WT. *In vivo*, la délétion de p16 était associée 21 jours après instillation d’élastase à un nombre plus important de p2 dans le poumon sans impact sur l’emphysème. 60 jours après instillation d’élastase, les souris p16INK4a-/-  avaient moins d’emphysème que les souris WT.

**Conclusions** : Inhiber p16INK4a augmente les capacités de régénération endogène alvéolaire des p2. Les mécanismes impliqués restent à déterminer.

Mot clé : régénération alvéolaire

Les auteurs n’ont aucun conflit d’intérêts réel ou perçu, en relation avec ce résumé.

Ce travail a été effectué à l’aide d’une subvention ARAIRLOR.