

## ***Impact des médiateurs lipidiques de la résolution de l'inflammation sur la colonisation des cellules épithéliales respiratoires par *Aspergillus fumigatus****

**Khadeeja Adam SY 1,2**

Maëlle Briottet 1, Isabel Valsecchi 2, Sephora John 1, Françoise Botterel 2 et Valérie Urbach 1

1. IMRB, INSERM U955, UPEC, Créteil

2. Dynamyc, UPEC, EnvA, USC ANSES, Créteil

La mucoviscidose (CF) se caractérise par des infections respiratoires chroniques associées à une inflammation excessive et inefficace dans l'élimination des pathogènes. Parmi eux, le champignon *Aspergillus fumigatus* est prédominant, mais comme dans d'autres pathologies, ses interactions avec son hôte sont mal comprises.

Dans la mucoviscidose, les médiateurs lipidiques qui orchestrent la résolution de l'inflammation (SPM pour *Specialized Proresolving Mediators*), comme les lipoxines (LX), les résolvines (Rv) et les protectines (PD) sont produits en quantité insuffisante. Les conséquences de cette anomalie sur l'infection des voies respiratoires des patients CF ont été peu étudiées.

Les cellules HNEC les plus différenciées (TEER > 1000  $\Omega$ .cm<sup>2</sup>, présence de cils et de mucus) inhibent la croissance d'*A. fumigatus* et son invasion au sein de l'épithélium. *A. fumigatus* (24h) n'altère pas l'intégrité de ces épithéliums intacts et très différenciés. Or, les SPMs stimulent la formation des jonctions serrées au cours de sa différenciation. Les cellules HNEC moins différenciées ou la lignée cellulaire CFBE410- (TEER <400 Ohm.cm<sup>2</sup>) inhibent de façon moindre la croissance d'*A. fumigatus* qui en 24h dégrade les jonctions serrées épithéliales.

Le traitement des cellules épithéliales avec LXA4, LXB4, RvE1, RvD5 et PD1 protège significativement l'épithélium de l'altération de ses jonctions serrées par *A. fumigatus*. [Ces effets sont abolis par le WRW4 et la Chemerin utilisés pour inhiber la liaison des SPMs aux récepteurs FPR2 et ChemR23, respectivement.](#) Les SPMs LXA4, LXB4, RvE1, RvE2, RvD1, RvD5, et PD1 n'affectent pas la croissance d'*A. fumigatus* en absence de cellules épithéliales. En revanche, le traitement des cellules épithéliales à LXA4 et PD1 inhibe la croissance d'*A. fumigatus* et stimule la transcription des défenses HBD-2 et HD-5.

Ainsi, les SPMs stimulent la capacité des cellules épithéliales à réduire la croissance d'*A. fumigatus* et protègent la barrière épithéliale. Ces données suggèrent que les anomalies de biosynthèse des SPM dans la mucoviscidose contribuent à la capacité réduite de l'épithélium des voies respiratoires à combattre la colonisation par *A. fumigatus* et ouvrent des pistes thérapeutiques nouvelles