

Résumé de thèse

Expression du récepteur de l'élastine-laminine sur les lymphocytes humains activés. Rôle possible dans l'athérogenèse

par Gabriella Péterszegi

Laboratoire d'ophtalmologie, Escalier B3, 6^e étage, Hôpital Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.

Thèse de sciences soutenue le 22 avril 1997 à l'Université Paris VII.

Président du jury : professeur Jean Schaefferbeke.

Reçu le 4 mars 1999

Le but de ce travail a été l'étude du récepteur de l'élastine-laminine sur les lymphocytes humains. Nos expériences mettent en évidence la présence de ce récepteur sur les lymphocytes humains activés *in vitro*, ainsi qu'*in vivo* sur les lymphocytes dans les plaques d'athérome. La démonstration de ce récepteur sur les lymphocytes présents dans les plaques ouvre de nouvelles perspectives quant à la compréhension du rôle de ces cellules dans le processus athéromateux et confirme l'importance de mécanismes immunitaires dans la formation et progression de la lésion.

Notre travail a également montré que les lymphocytes humains activés synthétisent et libèrent deux sérine protéases particulièrement impliquées dans l'athérogenèse, l'élastase et la cathepsine G. Le récepteur de l'élastine-laminine qui s'exprime sur les lymphocytes, est activé lorsque les produits de dégradation de l'élastine, les peptides d'élastine se fixent sur sa sous-unité de 67 kD. La prolifération des lymphocytes, ainsi que l'activité de ces deux enzymes, sont significativement augmentées quand des peptides d'élastine sont ajoutés, à faible concentration ($\sim 10^{-8}$ - 10^{-7} M), au milieu de culture. Il paraît donc probable que le gène codant l'élastase des polynucléaires et monocytes (PMN-élastase) soit exprimé dans les lymphocytes et que cette expression soit sous le contrôle du récepteur de l'élastine sur les cellules.

Sur les cellules CD4⁺ (lymphocytes *helper*) et CD45RO⁺ (lymphocytes à mémoire) l'expression du récepteur de l'élastine-laminine est inductible en présence de peptides d'élastine dans le milieu de culture.

Nos expériences montrent également que l'âge et certaines pathologies peuvent influencer ces phénomènes. Il paraît probable que l'immunosénescence, concernant surtout la baisse de la capacité de prolifération des lymphocytes T après stimulation spécifique ou non-spécifique, ainsi que des défauts de la maturation lymphocytaire influencent la synthèse et la libération de l'élastase et de la cathepsine G.

Vu le rôle important des lymphocytes dans les phénomènes pathologiques et en particulier dans le développement de la plaque d'athérosclérose, l'activation de leur potentiel protéolytique par le récepteur de l'élastine

et leurs modifications au cours du vieillissement, pourraient jouer un rôle important dans l'athérogenèse ainsi que dans d'autres pathologies où intervient le système immunitaire.

Expression of the elastin-laminin receptor on human activated lymphocytes. Potential role in atherogenesis

The subject of the thesis was the study of the elastin-laminin receptor on human lymphocytes. Its presence was demonstrated on human activated lymphocytes *in vitro*, and also on human atherosclerotic plaque lymphocytes *in vivo*. Its expression is inducible on helper (CD4⁺) and memory (CD45RO⁺) lymphocytes by the presence of elastin peptides in the culture medium. The activation of this receptor by elastin peptides added to the culture medium in concentrations of 1-10 $\mu\text{g/ml}$ ($1,3 \times 10^{-8}$ - $1,3 \times 10^{-7}$ M) to activated lymphocytes produced an increase of cell proliferation and also increased production and secretion of an elastase (apparently identical to the PMN-elastase) and cathepsin G. It appears therefore that the expression of these enzymes is controlled by the elastin-laminin receptor.

Experiments were also conducted on aged human population. Our results show that aging (probably associated with immunodeficiency) and pathologies associated with age are accompanied by a modification of these receptor-mediated processes. Especially the increase of elastase synthesis is followed by a decreased capacity to excrete the newly synthesized enzymes. As lymphocytes were shown to be present in atheromatous plaques where elastin degradation is more intense, the above described phenomena could contribute to the chronicity of the lesion and to its progression by inducing a vicious circle: the elastin degradation products are chemotactic to mononuclear cells, stimulate their proliferation and increase their elastase production as shown here. This will result in further elastin degradation maintaining elastin peptide concentration for further stimulation of cells carrying the elastin receptor.

BIBLIOGRAPHIE

- Péterszegi G. & Robert L., Presence of the elastin-laminin receptor on human activated lymphocytes. *C. R. Acad. Sci.*, 1996, 319, 799-803.
- Péterszegi G., Texier S. & Robert L., Human helper and memory lymphocytes exhibit an inducible elastin-laminin receptor. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, 114, 218-223.
- Péterszegi G., Texier S., Bruneval P. & Robert L., Lymphocytes in human atherosclerotic plaque express the elastin-laminin



- receptor. Potential role in atherogenesis. *Atherosclerosis*, 1997, 135, 103-107.
- Péterszegi G., Texier S., Robert A.M., Moulias R. & Robert L., Elastase and cathepsin G activity in activated lymphocytes from aged patients. Role of denutrition and dementia. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1997, 25/3, 285-298.
- Péterszegi G. & Robert L., Cell death induced in lymphocytes expressing the elastin-laminin receptor by excess agonists: necrosis and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1998, 52, 369-377.
- Péterszegi G., Texier S. & Robert L., Cell death by overload of the elastin-laminin receptor on human activated lymphocytes. Protection by lactose and melibiose. *Eur. J. of Clin. Invest.*, 1999, 29, 166-172.
- Robert L., Péterszegi G. & Fülöp T. Jr., The elastin receptor in physiology and pathology. Role in vascular aging and atherogenesis. In: *Elastin and elastic tissue*. Tamburro A. M., (ed.), 1997, pp. 67-74. (Azienda Ospedaliera S. Carlo).
- Robert L. & Péterszegi G., Aging and matrix biology. *Path. Biol.*, 1998, 46 (7), 491-495.
-