

# P058 : GNS561, un nouvel agent lysosomotropique, dans le traitement de la fibrose hépatique

E. Bestion<sup>1</sup>, J. Boursier<sup>2</sup>, G. Lalmanach<sup>3,4</sup>, M. Novello<sup>1</sup>, Z. Macek Jilkova<sup>5,6,7</sup>, F. Bassissi<sup>1</sup>, L. Vanderlynden<sup>3,4</sup>, M. Rachid<sup>1</sup>, L. Fizanne<sup>2</sup>, J. Tracz<sup>1</sup>, J. Courcambeck<sup>1</sup>, C. Serdjebi<sup>1</sup>, C. Ansaldi<sup>1</sup>, T. Decaens<sup>5,6,7</sup>, P. Halfon<sup>1\*</sup>, S. Brun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Genoscience Pharma, Marseille ; <sup>2</sup>Laboratoire HIFIH, UPRES EA 3859, Angers ; <sup>3</sup>Université de Tours, Tours ; <sup>4</sup>INSERM, UMR1100, Equipe «Mécanismes Protéolytiques dans l'Inflammation», Tours ; <sup>5</sup>Université Grenoble Alpes, Grenoble ; <sup>6</sup>Institut pour l'avancée des biosciences, Grenoble ; <sup>7</sup>Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Grenoble ; \*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à ce travail

## 1. Introduction

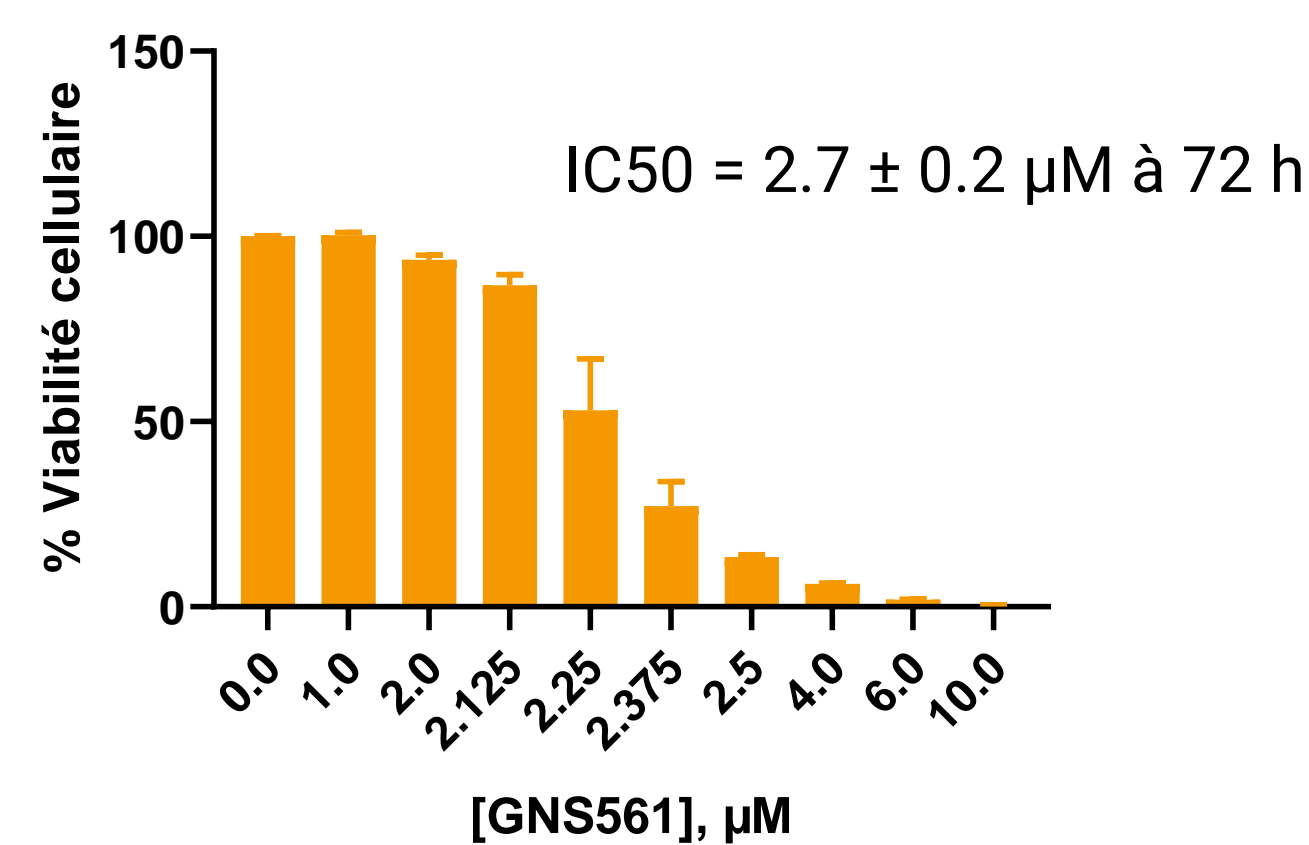
- La fibrose hépatique est un processus cicatriciel qui s'instaure en réponse à une agression chronique du tissu hépatique et conduit à une accumulation excessive de matrice extracellulaire (MEC).
- Les cellules étoilées du foie (CEF) sont reconnues comme la principale source cellulaire des composants de la MEC dans le foie. Elles jouent un rôle central dans le développement de la fibrose hépatique.
- Pour l'heure, aucun traitement n'est disponible sur le marché.
- Nous avons développé une nouvelle petite molécule, GNS561, ayant un fort tropisme pour le foie et évalué son activité anti-fibrosante.

## 2. Matériels & Méthodes

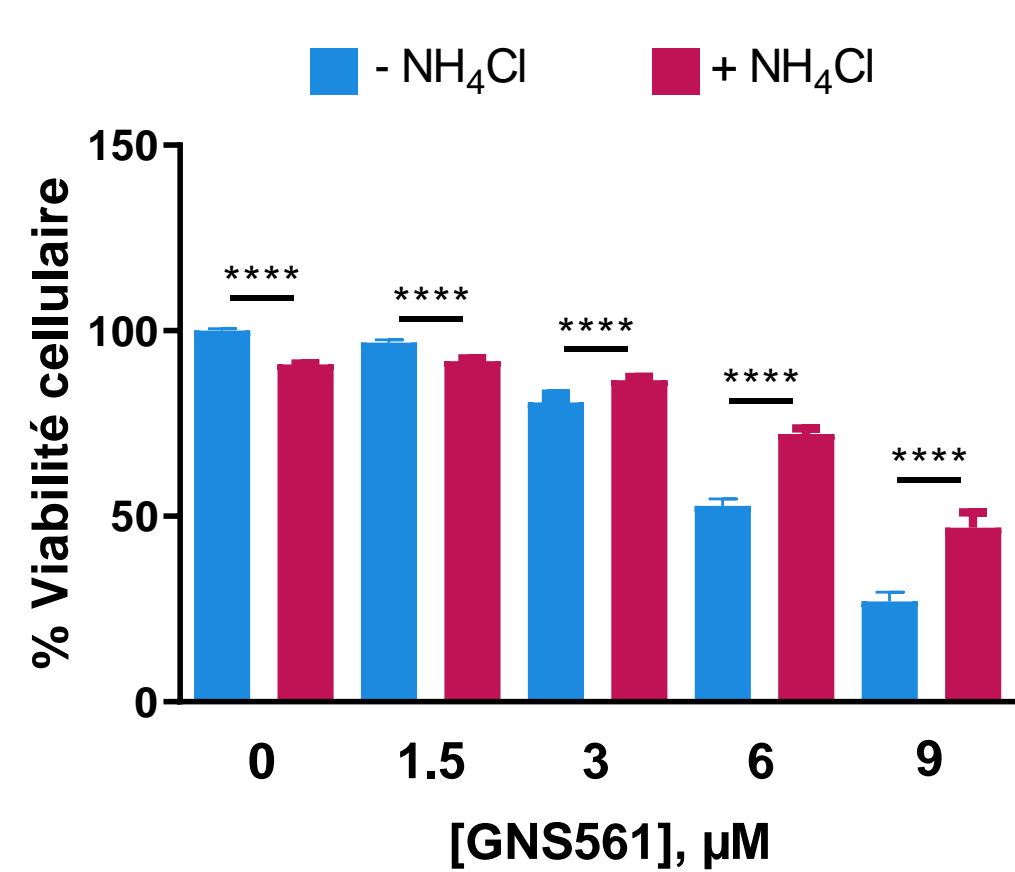
- Utilisation de la lignée cellulaire de CEF, LX-2
- Détermination de la viabilité cellulaire (CellTiter Glo, Promega)
- Evaluation de l'activité des caspases 3/7 (Caspase-Glo 3/7, Promega)
- Etude du flux autophagique par western blot de la protéine LC3-II
- Caractérisation des expressions protéiques par western blot
- Quantification de l'activité peptidasique des cathepsines B (CTSB), B/L (CTSB/L) et D (CTSD)
- Evaluation de l'activité anti-fibrotique dans un modèle de fibrose hépatique induit par le diéthylnitrosamine (DEN) chez le rat

## 3. Résultats

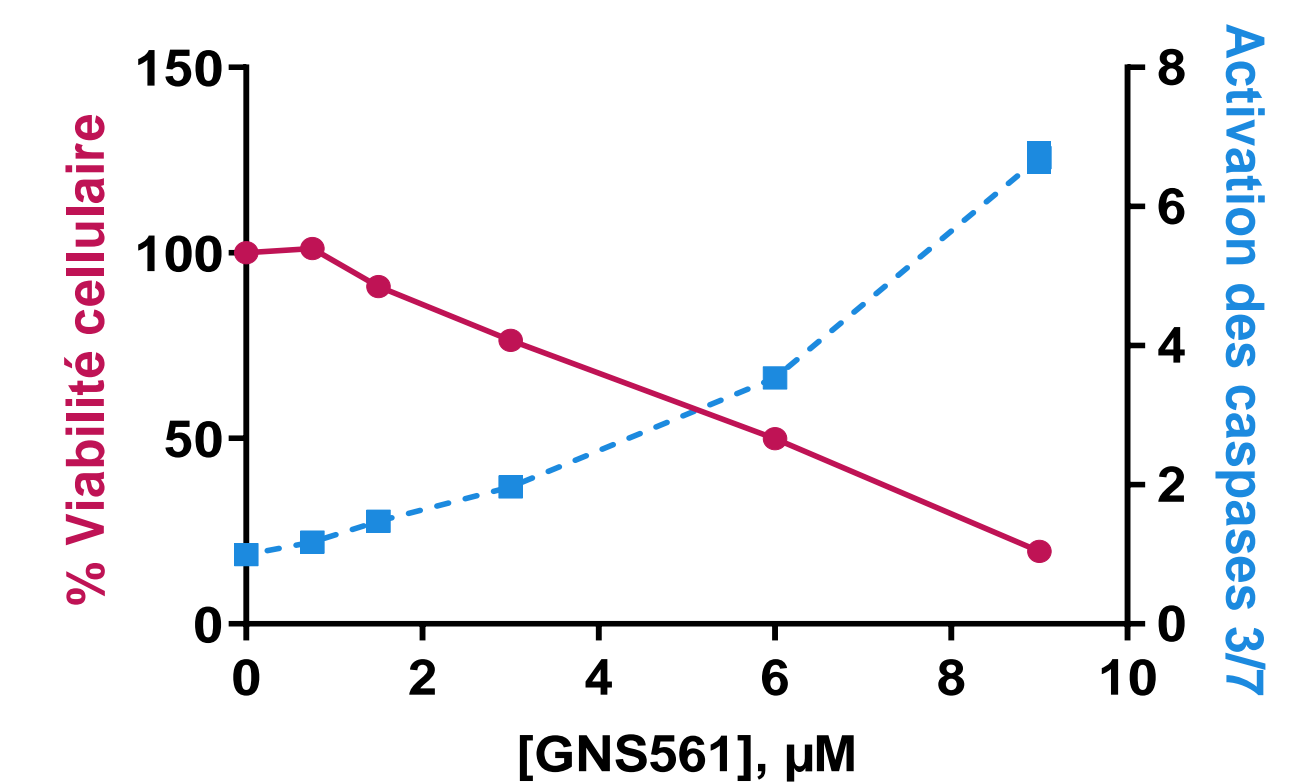
A. GNS561 diminue significativement la viabilité (LX-2, 24 h)



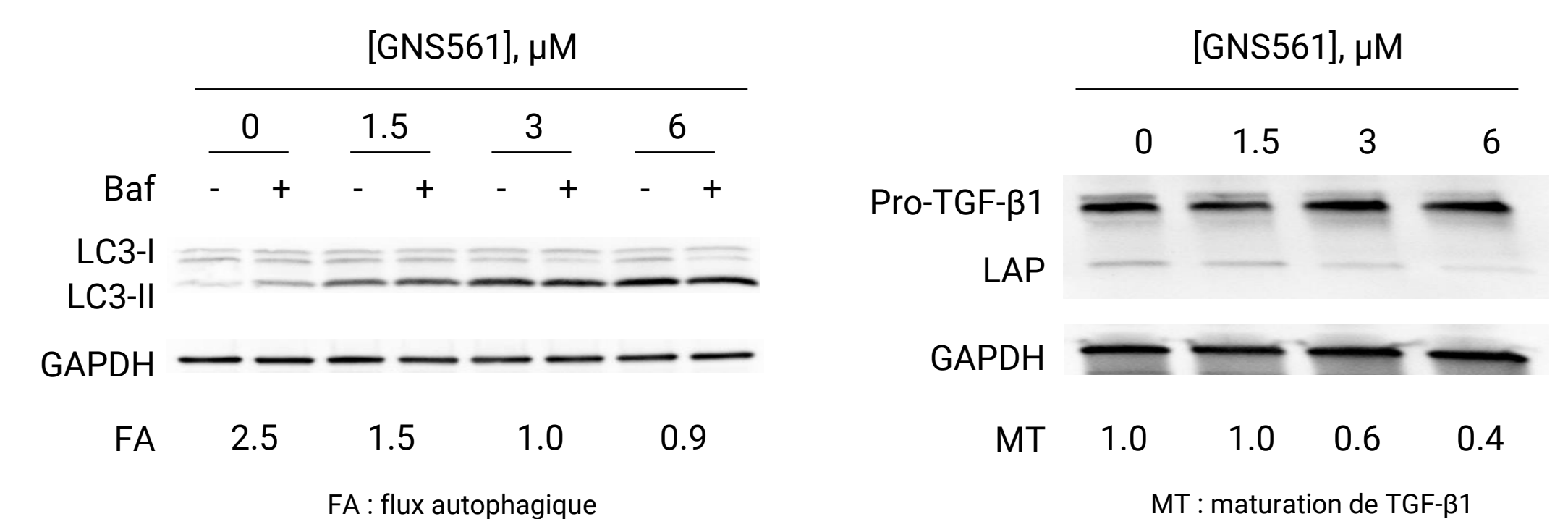
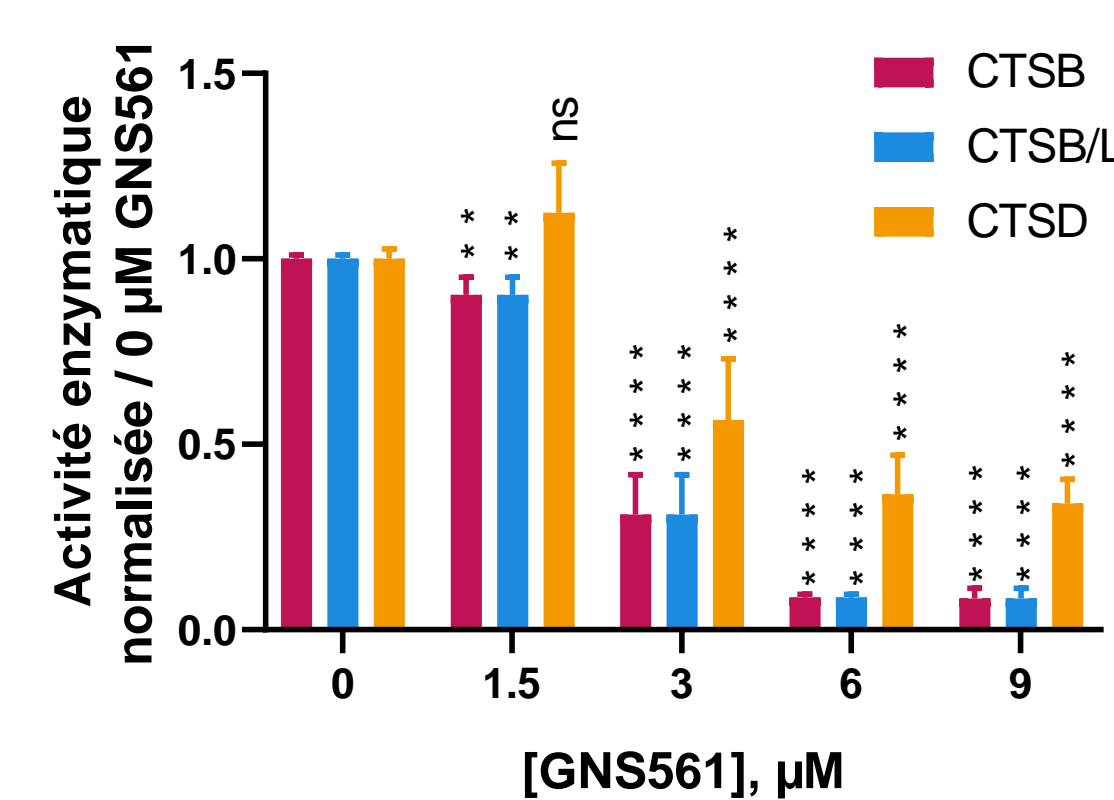
C. Le caractère lysosomotropique de GNS561 est indispensable à son effet sur la fibrose (LX-2, 24 h)



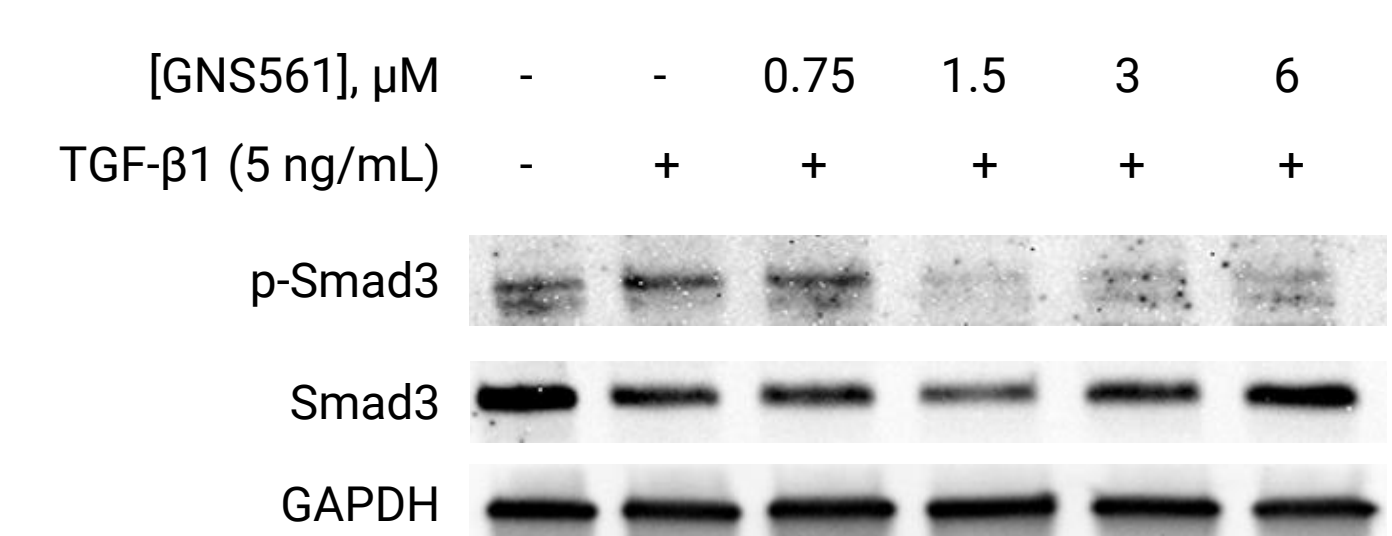
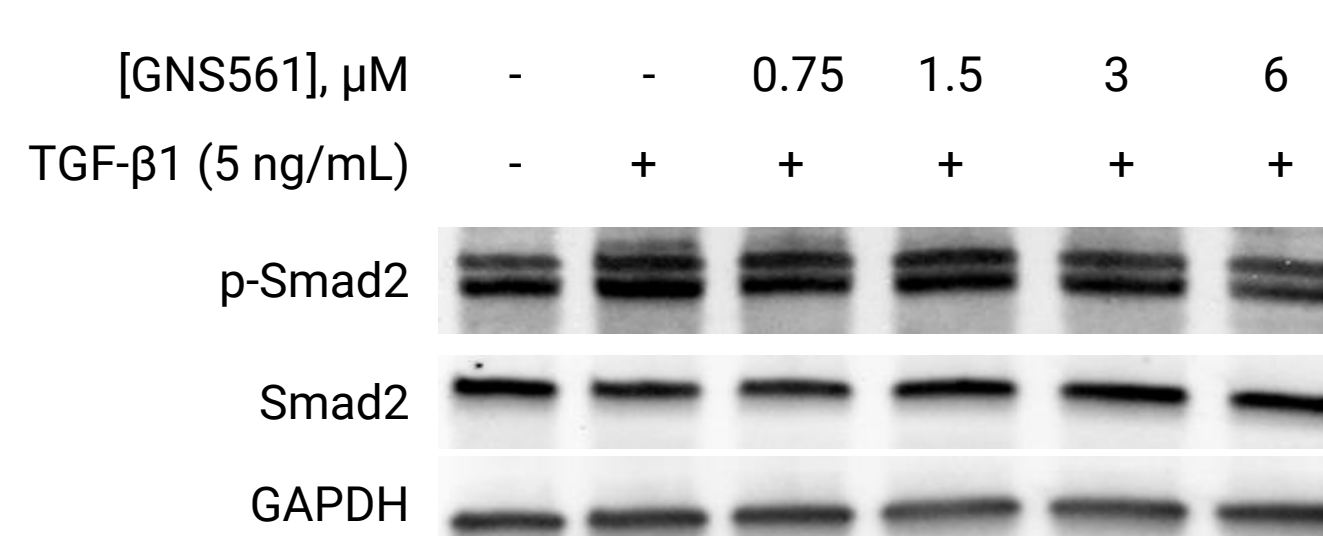
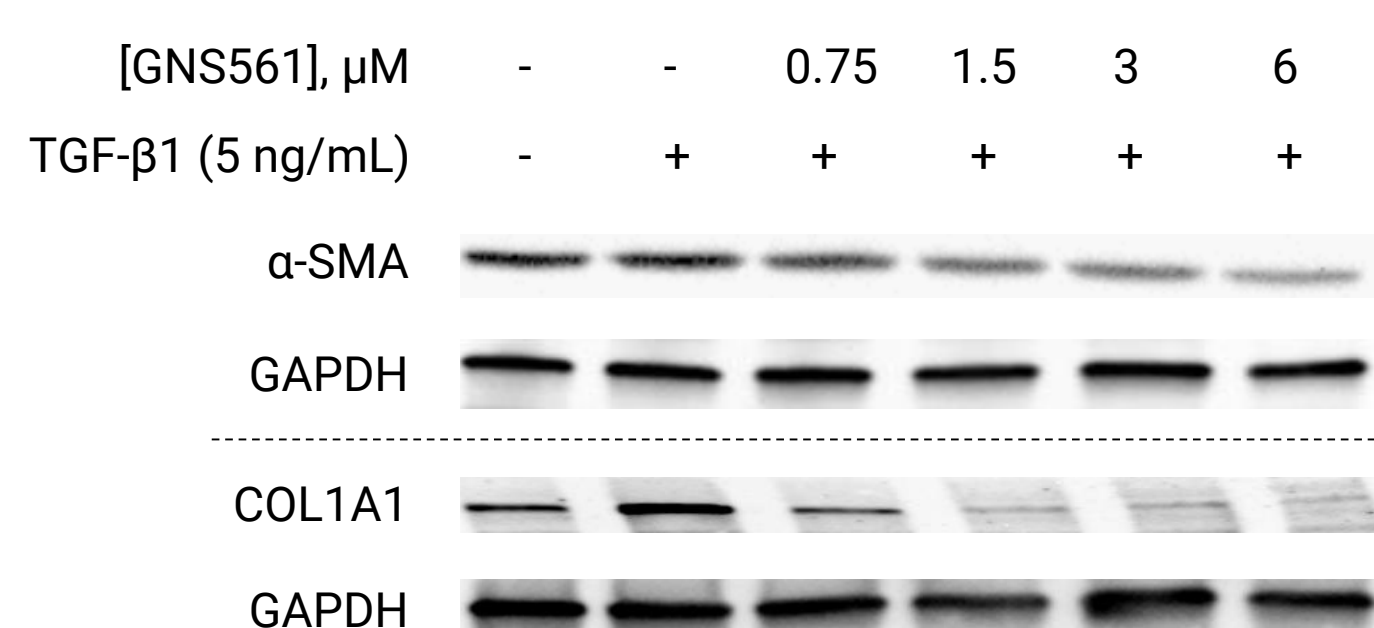
B. GNS561 induit l'apoptose via l'activation des caspases 3/7 (LX-2, 24 h)



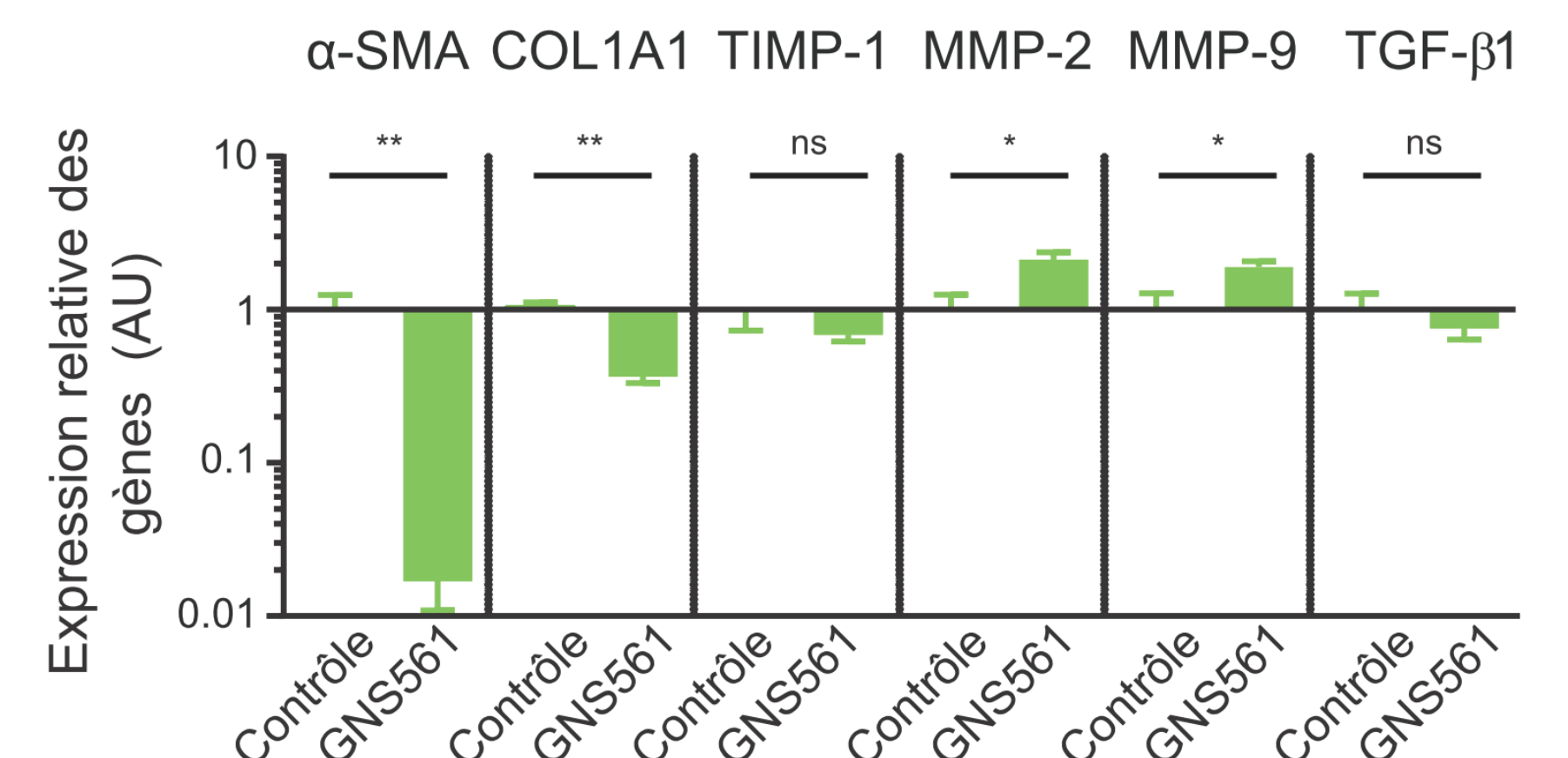
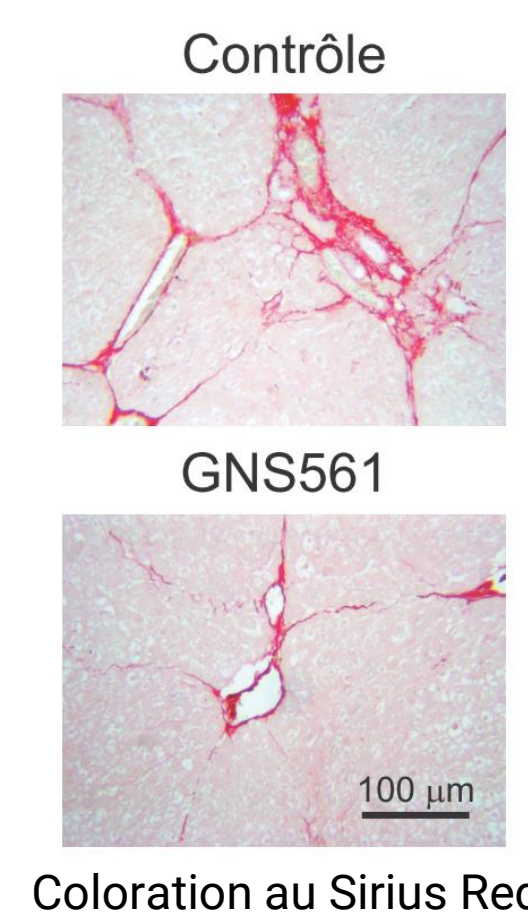
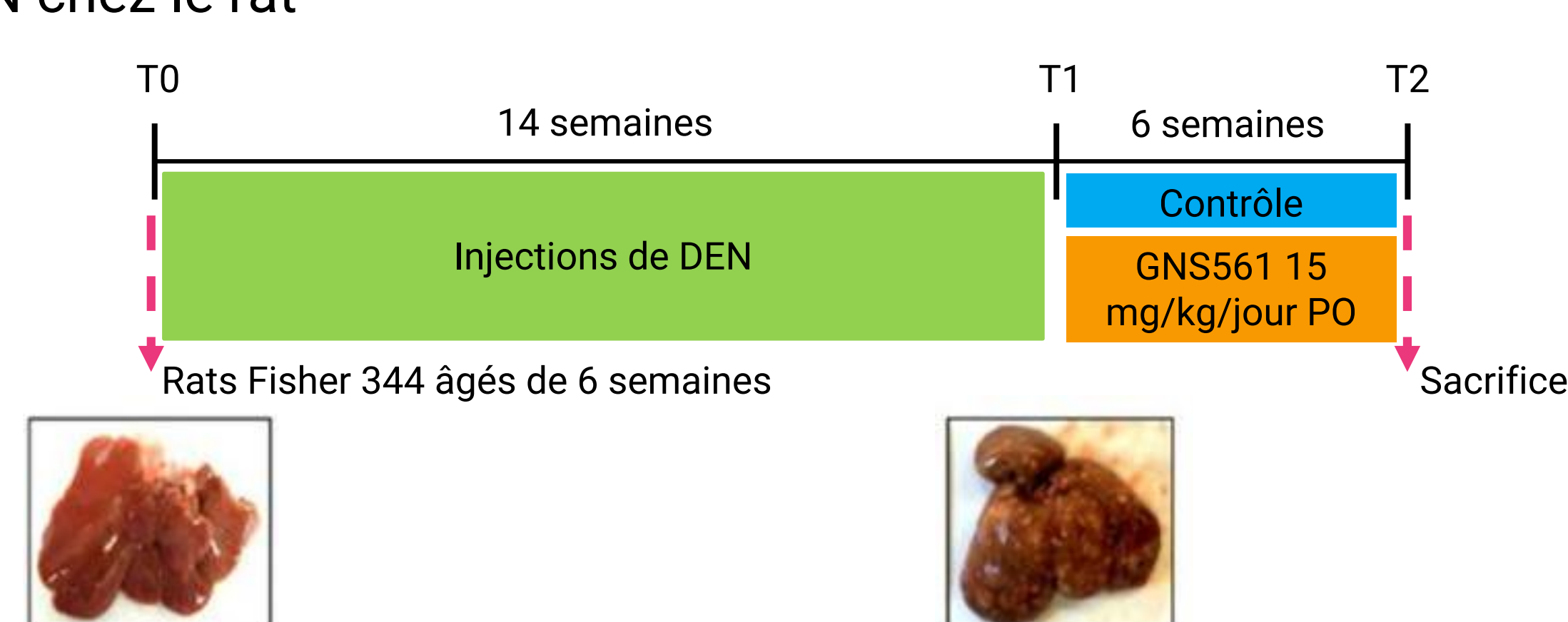
D. GNS561 induit une diminution de l'activité des cathepsines lysosomales (B, L et D) conduisant à un blocage du flux autophagique et de la maturation de TGF-β1 (LX-2, 24 h)



E. GNS561 diminue l'activation des CEF via l'inhibition de la voie de signalisation TGF-β1/Smad (LX-2, 24 h, 2 h de stimulation par TGF-β1)



F. GNS561 diminue le dépôt de collagène ainsi que les marqueurs pro-fibrotiques et augmente la fibrolyse dans le modèle de fibrose hépatique induite par le DEN chez le rat



## 4. Conclusion

- In vitro, GNS561 diminue l'activité des cathepsines lysosomales B, L et D, induisant dans les CEF un blocage du flux autophagique (source d'énergie des CEF) et de la maturation de TGF-β1 (cytokine pro-fibrotique).
- GNS561 induit l'apoptose et inhibe l'activation des CEF via le blocage de la voie de signalisation TGF-β1/Smad.
- In vivo, GNS561 est bien toléré et atténue la fibrose (diminution du dépôt de collagène et des facteurs pro-fibrotique, et activation de la fibrolyse).

## 5. Contact

- Conflits d'intérêt : EB, MN, MR, JT, JC, CS, CA, PH et SB sont employés de Genoscience Pharma.
- Contact : e.bestion@genosciencepharma.com

