

**DOSSIER DE CANDIDATURE
POUR THESE EN CO-DIRECTION
POUR LA RENTREE 2021
FINANCEMENT : BOURSE**

Dossier complété et revêtu des signatures à transmettre impérativement pour le :

26 mars 2021 au plus tard,

A la Direction de la Recherche et Valorisation

secretariat.recherche@univ-littoral.fr

Titre de la thèse :

Étude de l'apoptose, de l'autophagie et de la sénescence de cellules pulmonaires humaines exposées aux particules fines et ultrafines.

Laboratoire d'accueil ULCO : UCEiV, UR 4492

Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant

Directeur de thèse ULCO : Frédéric LEDOUX

Co-Encadrants Scientifiques : Anthony VERDIN, Dominique COURCOT

Laboratoire d'accueil partenaire (si connu) :

Commission Libanaise de l'Energie Atomique (CLEA) du Conseil National de Recherche Scientifique (CNRS - Liban)

Contact dans l'Université partenaire (si connu) :

Directeur Scientifique : Mohamed ROUMIE

Encadrant Scientifique : Imane ABBAS

LIBAN – CNRS Libanais

Pour ce dispositif, merci d'indiquer en plus :

- le nom du codirecteur étranger et le laboratoire partenaire

- Thématique :

(1) La qualité de l'air

+ Autre dispositif : CNRS libanais- AUF, Programme 3R Liban 2021

*LABORATOIRE D'ACCUEIL

Nom du laboratoire d'accueil : UCEiV, UR 4492

Nombre de HDR dans le laboratoire : 15

Nombre de thèses encadrées dans le laboratoire (rentrée 2017) : 23

Cotutelles en cours au sein du laboratoire : 10

Durée moyenne des thèses soutenues dans le laboratoire, sur la période 2013-2017 : **38,5 mois**

ENCADREMENT

Nom, Prénom du directeur de laboratoire : SIFFERT Stéphane

Nom, Prénom du directeur de thèse (si différent du directeur de laboratoire) : LEDOUX Frédéric

Nombre de doctorats en préparation sous la direction du directeur de thèse : 2

Avis détaillé du directeur de thèse :

Cette demande de financement de thèse porte sur un sujet lié à la qualité de l'air et ses effets sur la santé humaine. Il s'agit d'un sujet d'actualité représentant une préoccupation majeure de la Société, non seulement au Liban mais aussi à l'échelle mondiale.

Les travaux développés dans cette thèse permettront au consortium constitué de la CLEA du CNRS libanais et de l'UCEiV (ULCO) en partenariat avec l'Université de Lille, de consolider et pérenniser une collaboration scientifique initiée en 2015. Le sujet proposé vient en perspective de la thèse de Mme G. Badran (soutenue le 30/09/2019). A l'issue de cette dernière, il était ressorti le besoin d'approfondir les recherches concernant l'effet de la pollution atmosphérique particulaire sur les processus d'apoptose, d'autophagie et de sénescence cellulaire, dont les perturbations peuvent être à l'origine de certaines pathologies pulmonaires.

Signature du directeur de thèse, F.LEDOUX



Avis détaillé du directeur de laboratoire :

Le travail proposé dans cette demande d'allocation s'inscrit bien dans les actions liées à la qualité de l'air et ses effets sur la santé humaine de l'équipe « Chimie et Toxicologie des Emissions Atmosphériques » et du thème « Impact sur le vivant » de l'UCEiV.

Le sujet concernant l'« Étude de l'apoptose, de l'autophagie et de la sénescence de cellules pulmonaires humaines exposées aux particules fines et ultrafines » est intéressant pour le laboratoire et son rayonnement car c'est un travail en collaboration avec l'Université de Lille et en co-direction avec le CNRS libanais.

J'émet donc un avis favorable à cette demande d'allocation de recherche, dans le cadre de cette thèse de doctorat en co-direction avec le CNRS-L dirigée par Pr. Frédéric LEDOUX.

Signature du directeur de laboratoire, S. SIFFERT



PROJET DE THESE

Intitulé du projet de thèse :

Étude de l'apoptose, de l'autophagie et de la sénescence de cellules pulmonaires humaines exposées aux particules fines et ultrafines.

Domaine scientifique : **Toxicologie Environnementale**

Résumé (1/2 page maxi.) :

Ce sujet de thèse s'inscrit dans la problématique de l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé humaine, et concerne plus précisément une étude de compréhension des effets des particules fines et ultrafines sur des cellules épithéliales bronchiques humaines (BEAS-2B).

L'apoptose, l'autophagie et la sénescence sont des processus physiologiques naturellement présents dans la cellule. Cependant, l'exposition à des polluants atmosphériques peut perturber ces mécanismes cellulaires, ce qui peut déboucher sur la survenue de pathologies comme la BPCO, la fibrose pulmonaire ou jouer un rôle dans le processus de cancérogénèse.

L'étude sera conduite en utilisant des particules fines et ultrafines échantillonnées au Liban en 2017 et dont les caractéristiques physicochimiques ont été déterminées. L'objectif de cette étude sera de déterminer le rôle des particules fines et ultrafines, de leurs extraits organiques et des particules dépourvues de la fraction organique, dans l'induction de l'apoptose, l'autophagie et la sénescence cellulaire. Pour y parvenir, des techniques de mesure d'expression génique et protéique seront utilisées. Pour aller plus loin, un intérêt particulier sera également porté au processus de la mitophagie (mécanisme d'élimination des mitochondries défectueuses), dont la perturbation de l'équilibre fission-fusion peut se répercuter sur la sénescence cellulaire. Enfin, le recours à des activateurs ou inhibiteurs de ces processus pourrait permettre d'acquérir de nouvelles connaissances sur leur interdépendance pour aboutir à une meilleure compréhension de l'effet d'une exposition à des particules fines et ultrafines sur la perturbation du cycle cellulaire.

Mots clés :

PM_{2.5}, fraction organique, Exposition en Interface Air-Liquide (IAL), BEAS-2B, NHBE, apoptose, autophagie, sénescence cellulaire

Projet de thèse (5 pages maxi.) :

Développer sur cinq pages :

- ☐ ***Le sujet de recherche choisi et son contexte scientifique***
- ☐ ***L'état du sujet dans le laboratoire et l'équipe d'accueil***
- ☐ ***Le programme et l'échéancier de travail***
- ☐ ***Les retombées scientifiques et économiques attendues***
- ☐ ***Les collaborations prévues et une liste de 10 publications maximum portant directement sur le sujet***

Sujet de recherche et contexte scientifique

De nos jours, la pollution atmosphérique demeure un enjeu majeur en matière de santé publique. Considérée comme le cinquième principal facteur de risque de mortalité, elle est associée à environ 7 millions de décès prématurés dans le monde (HEI 2019, OMS 2018). En 2013, Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé, la pollution de l'air extérieur parmi les "cancérogènes certains" pour l'Homme (groupe 1). Depuis plusieurs années, les particules fines (PM_{2.5}) s'ajoutent à la longue liste des polluants atmosphériques préoccupants, et sont responsables, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 4,2 millions de morts prématurées par an à l'échelle de la planète (OMS 2016). La pollution par les PM_{2.5} est préoccupante et les recommandations de l'OMS (10 µg/m³ par an et 25 µg/m³ par jour) ne sont pas respectées dans de nombreuses régions dans le monde. Dans celles où la pollution de l'air est la plus élevée, l'OMS a proposé trois objectifs intermédiaires de qualité de l'air : objectif intermédiaire 1 (IT-1, ≤35 µg/m³), objectif intermédiaire 2 (IT-2, ≤25 µg/m³) et objectif intermédiaire 3 (IT-3, ≤15 µg/m³). Ainsi, 92% de la population mondiale vit dans des lieux où les niveaux de qualité de l'air ne respectent pas les recommandations, avec 54%, 67% et 82% de la population vivant dans des zones au-delà des objectifs IT-1, IT-2 et IT-3, respectivement.

Le Liban, pays du Moyen-Orient en cours de développement, situé à l'est du bassin méditerranéen, est confronté à de multiples problèmes liés à la qualité de l'air ambiant. Entouré par des pays, où les niveaux d'exposition aux PM_{2.5} dépassent IT-1, il peut être exposé à des poussières provenant du désert du Sahara et du désert d'Arabie. En outre, le Liban se caractérise par une forte densité de transport routier et une production d'électricité assurée par des centrales thermiques et des générateurs privés fonctionnant au diesel. Ces principaux facteurs, ajoutés à l'absence de l'application de certaines lois en lien avec la protection de l'environnement sont responsables d'une pollution atmosphérique particulière très importante.

Une étude réalisée par Abbas *et al.* en 2019, a montré que la concentration atmosphérique moyenne de PM_{2.5}, à Beyrouth, pour une période comprise entre le 09 novembre 2015 et le 28 janvier 2016 était de 48 µg/m³. Cette même étude a révélé que les concentrations moyennes des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs), dioxines et furanes dans la fraction organique des PM_{2.5} étaient fortement supérieures à celles observées dans des études précédentes menées à Beyrouth en 2011 (Borgie *et al.* 2015a). Dans cette même étude, des cellules pulmonaires bronchiques humaines (lignée BEAS-2B) exposées à la fraction organique extraite de PM_{2.5}, ont montré une activation des voies de signalisation AhR et NrF2, des lésions oxydatives cellulaires, ainsi que la capacité de la fraction organique extraite à provoquer une dérégulation du cycle cellulaire aux points de contrôle G1/S et intra-S, tout en assurant la survie cellulaire *via* l'inhibition de l'apoptose. Dans la continuité de ces travaux, en 2019, Badran *et al.* ont montré la présence dans les particules, non seulement des 16 HAPs dit prioritaires par l'USEPA, mais aussi de HAPs secondaires (HAPs nitrés et oxygénés) dont certains sont plus toxiques que les HAPs parents dont ils dérivent. Les concentrations de HAPs, n-HAPs, o-HAPs étaient respectivement 43, 17 et 4 fois plus importantes dans les particules quasi-ultrafines que dans les particules fines, en lien avec une influence

prédominante des activités anthropiques et des sources de combustion sur les particules de cette granulométrie (Badran *et al.* 2020). Le volet toxicologique de cette étude, réalisé sur des cellules BEAS-2B, a montré que ces particules, et en particulier leur fraction organique, étaient capables d'induire l'expression des différentes protéines impliquées dans les processus génotoxiques.

Plusieurs études ont montré, que la génération de dommages cellulaires, suite à l'exposition à des xénobiotiques toxiques, est susceptible de stimuler la voie de l'autophagie, afin de maintenir l'homéostasie cellulaire (Aggarwal *et al.* 2016, Chen *et al.* 2016, Deng *et al.* 2013b). Des cellules BEAS-2B, exposées à des extraits organiques de PM_{2.5} collectées à Beyrouth, ont montré une diminution significative de l'expression des marqueurs autophagiques, ce qui peut déboucher sur l'altération de l'homéostasie et de la fonctionnalité des cellules. Parallèlement, une induction significative du taux de caspases initiatrices et effectrices a été mise en évidence montrant l'entrée des cellules endommagées sur la voie de la mort cellulaire programmée ou apoptose.

Dans la continuité des précédents travaux effectués, l'objectif de ce projet de recherche consistera à étudier la toxicité des particules fines (PM_{2.5-0.3}) et quasi-ultrafines (PM_{0.3}), et de leurs extraits organiques, en termes d'activation de l'autophagie, notamment la mitophagie ainsi que la sénescence cellulaire, dans un modèle de cellules pulmonaires bronchiques humaines en Interface Air-Liquide (IAL). Ces particules ont été collectées à Der-Zahrani au Sud du Liban, entre le 1^{er} janvier et le 3 mars 2017. Le choix de ce site repose sur le fait que la qualité de l'air a été très peu étudiée dans des villes de taille moyenne, alors qu'elles sont confrontées à des incinérations de déchets non contrôlées dans leur périphérie, et sachant qu'en hiver, des poêles fonctionnant au carburant et au bois sont fortement utilisés. Ces activités humaines contribuent à l'émission de particules et de composés organiques issus de procédés de combustion dans l'atmosphère.

Il est bien connu que l'autophagie est un processus naturel d'auto-nettoyage, qui va aboutir à la dégradation lysosomale d'organelles intracellulaires. Dans le domaine des maladies pulmonaires, plusieurs études ont montré le lien entre l'autophagie et la physiopathologie de la BPCO, la perte des cils de l'épithélium et la fibrose pulmonaire. La relation entre l'autophagie et l'apoptose est complexe, et des facteurs identiques peuvent induire les deux processus. Le premier volet de l'étude toxicologique de ce projet, visera à déterminer le rôle des particules fines et quasi-ultrafines, de leurs extraits organiques, et de leur fraction dépourvue de la fraction organique, dans l'induction de l'autophagie et de l'apoptose. L'autophagie dans les cellules BEAS-2B sera étudiée par l'expression protéique des paramètres suivants : autophagy-related 5, BECN1/Beclin 1, SQSTM1/p62, et microtubule-associated protein 1 light chain 3 b (MAP1LC3B/LC3B). L'apoptose sera examinée *via* l'étude de l'expression protéique des caspases 3/7, 8, and 9, et par marquage fluorescent des cellules apoptotiques.

La mitophagie est un processus complexe impliquant une diaphonie entre les mitochondries et la machinerie assurant l'autophagie cellulaire, processus durant lequel les mitochondries endommagées ou indésirables sont éliminées de la cellule de manière sélective (Kanki *et al.* 2011, Youle *et al.* 2011). Plusieurs études ont montré que le stress oxydant peut contribuer à des altérations de l'abondance des mitochondries et/ou de l'ADN mitochondrial

(ADNmt) dans les cellules humaines (Lee *et al.* 2005). Le deuxième volet toxicologique de ce projet, consistera donc à étudier le mécanisme de la mitophagie après exposition des cellules BEAS-2B aux particules. Dans un premier temps, la viabilité cellulaire, le potentiel membranaire mitochondrial, le nombre des copies de l'ADN mitochondriale (ADNmt) et les auto-phagosomes contenant des mitochondries seront étudiés. La voie de signalisation (PTEN-induced kinase 1) PINK1/(E3 ubiquitin ligase) parkin est apparue comme une voie critique dans la régulation de la mitophagie et de la fonction mitochondriale (Yin *et al.* 2018). Dans un second temps, l'expression protéique des paramètres intervenant dans cette voie de signalisation sera étudiée, à citer : PINK1, parkin, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), nuclear respiratory factor 1 NRF1 et mitochondrial transcription factor A (TFAM). La dynamique mitochondriale est le résultat d'un processus contrôlé par un mécanisme complexe de fusion et de fission mitochondriale. La fusion mitochondriale dans les cellules BEAS-2B sera étudiée par l'expression protéique et génique des mitofusines 1 et 2 (MFN1, MFN2) et l'OpticAtrophy OPA1. La fission mitochondriale sera déterminée par l'expression protéique et génique des Mitochondrial fission 1 protein (FIS1), Mitochondrial fission factor (MFF) et Dynamin-Related Protein 1 (DRP1).

Il a également été montré que la dynamique membranaire mitochondriale était impliquée dans la sénescence. L'altération de l'équilibre entre fusion et fission est fortement décrite de nombreuses maladies neurodégénératives, pour lesquelles des signes de vieillissement précoce sont rapportés (Lenaers *et al.* 2010). En outre, l'inhibition de la fission mitochondriale est associée à l'accumulation de mitochondries géantes dans les cellules sénescents, alors que la fusion mitochondriale inhiberait la sénescence et induirait la prolifération cellulaire. De même, le dysfonctionnement des télomères peut réduire l'expression des constituants de la mitochondrie et la réplication de leur ADN (Sahin *et al.* 2011). Le troisième volet de ce projet de recherche consistera à étudier l'activité des télomères ainsi que la sénescence au niveau des cellules BEAS-2B après exposition aux particules. La sénescence cellulaire est définie comme un arrêt permanent du cycle cellulaire et il a été montré que les cellules sénescents étaient fréquemment identifiées sur les sites de maladies chroniques (Wu *et al.* 2013, Nagano *et al.* 2016). Dans un premier temps, l'activité de β -galactosidase marqueur bien connu de la sénescence (SA- β -Gal), sera déterminée. Par la suite, l'expression génique et protéique des deux gènes proline déshydrogénase (PRODH) et d-Amino-acid oxidase (DAO), l'activité de la télomérase ainsi que les foyers associés aux télomères (TAF) seront étudiés. Les cellules sénescents modulent leur environnement en sécrétant des phénotypes sécrétoires associés à la sénescence (SASP), comme les matrices métalloprotéinase MMPs (MMP3 and MMP9), chimiokines (CXCR2), cytokines (IL-6 and IL-8) et de l'insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) et sont fortement utilisées comme marqueurs de la sénescence cellulaire *in vitro*. De plus, il a été démontré que la protéine P16^{INK4a} est fortement présente dans les cellules sénescents (Wang *et al.* 2018). La détermination de l'expression de ces marqueurs dans les cellules BEAS-2B exposées aux diverses particules et leur extraits organiques sera donc importante.

Malgré des études réalisées récemment, le lien entre l'autophagie et la sénescence demeure complexe et inexpliqué. De ce fait l'utilisation d'un inhibiteur (3-Méthyladénine) et d'un activateur de l'autophagie (Rapamycine) pourra être envisagée et devrait apporter des

informations nouvelles sur le lien entre les deux phénomènes biologiques, surtout après exposition des cellules aux polluants atmosphériques.

Etat du sujet dans le laboratoire et l'équipe d'accueil

Le sujet proposé s'intègre dans les thématiques de l'UCEIV dont l'originalité réside dans une approche intégrée, transversale et multi-disciplinaire des recherches sur les compartiments de l'environnement. En particulier l'équipe « Chimie et Toxicologie des Emissions Atmosphériques » (CTEA) proposant ce projet rassemble des chimistes et des toxicologues, lui permettant de s'investir dans des problématiques allant de l'échantillonnage et la caractérisation des particules, à l'évaluation de leurs effets sur l'environnement et le vivant.

Depuis une quinzaine d'années, les travaux développés au sein de l'équipe CTEA portent tous sur la problématique des particules atmosphériques. Des recherches relatives à la caractérisation physicochimique, à la mise en évidence de traceurs de sources d'émissions, à l'identification des sources et à l'estimation de leur contribution ont été développées. Une démarche multidisciplinaire est également menée avec pour objectif général le renforcement des connaissances scientifiques sur la toxicité pulmonaire des fractions fines des aérosols et la mise en évidence de biomarqueurs d'exposition. Les principaux résultats de recherche menés depuis près de 15 ans ont fait l'objet d'une compilation publiée sous la forme d'un chapitre d'ouvrage (Gualtieri et al., 2017).

Depuis 2011, l'équipe CTEA développe des recherches partenariales avec le Liban sur la question des liens entre qualité de l'air et la santé. En particulier, depuis 2015, un partenariat solide a été développé avec la Commission Libanaise de l'Energie Atomique (CLEA) du CNRS Libanais (Pr. M. Roumie, Dr. I. Abbas). Dans ce cadre, nous avons dirigé les travaux de thèse de Mme G. Badran, au cours de laquelle, de nouvelles avancées ont été obtenues sur les effets toxiques des fractions extractible et non-extractible des PM_{2.5} sur des cellules pulmonaires. Ce nouveau projet collaboratif nous permettra d'explorer en profondeur des questions émises à l'issue des travaux de Mme G. Badran, à savoir le rôle des particules dans les processus d'apoptose, d'autophagie et de sénescence cellulaire.

Retombées scientifiques et économiques attendues

Les résultats attendus dans le cadre de ce projet de thèse sont multiples. Alors que les niveaux moyens de concentration de particules fines sont préoccupants au Liban, il importe d'identifier les sources de particules et plus précisément leurs constituants chimiques, pour une meilleure évaluation des risques encourus par la population.

Ces connaissances sont d'un grand intérêt pour le Liban, dont la population est exposée à des émissions liées par exemple au brûlage des déchets domestiques ou encore à l'utilisation de générateurs utilisant le fioul pour la production d'électricité.

Sur le plan scientifique, le sujet proposé est novateur dans le sens où peu d'études se sont intéressées à ce jour à l'incidence d'une exposition aux particules sur la perturbation des processus d'apoptose, d'autophagie et de sénescence cellulaire. Les résultats de ce travail pourront ainsi contribuer à une meilleure compréhension de ces effets et leurs liens potentiels dans la survenue de certaines pathologies pulmonaires.

Collaborations prévues

Cette thèse en co-direction entre le CNRS Libanais et l'UCEiV de l'ULCO sera conduite en partenariat avec le Laboratoire IMPECS, UR 4483 (IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine) de l'Université de Lille (Pr. G. Garçon). Cette équipe possède des compétences complémentaires aux nôtres, notamment dans le domaine de l'étude de l'autophagie et la caractérisation des mitochondries.

Sur le plan analytique, nous solliciterons également les laboratoires de la Société Micropolluants SA (St Julien les Metz), détenteur des agréments nécessaires pour l'analyse des dioxines et furanes.

Programme et Échéancier du travail

	Etape	
Première année	<ul style="list-style-type: none"> - Bibliographie - Préparation des particules fines et quasi-ultrafines, et des extraits organiques, collectées du sud du Liban - Étude de l'autophagie et de l'apoptose après exposition des cellules aux particules fines et quasi-ultrafines, et des extraits organiques 	<p>Octobre 2020- Mars 2021 (Liban)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude bibliographique - Caractérisations physico-chimiques des particules fines et quasi-ultrafines et des extraits organiques - Mise en place du modèle Interface Air-Liquide (IAL) <p>Avril 2021- Septembre 2021 (France)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition des IAL aux particules et extraits organiques - Étude de l'expression génique et protéique de : autophagy-related 5, BECN1/Beclin 1, SQSTM1/p62, et microtubule-associated protein 1 light chain 3 b (MAP1LC3B/LC3B). - Étude de l'expression génique et protéique de : 3/7, 8, and 9 - Marquage fluorescent des cellules apoptotiques.
Deuxième Année	<ul style="list-style-type: none"> - Étude de la mitophagie après exposition des cellules aux particules fines et quasi-ultrafines, et des extraits organiques 	<p>Octobre 2021- Mars 2022 (Liban)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesure de viabilité cellulaire - Potentiel membranaire mitochondrial - Analyse des copies de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et des auto-phagosomes - Valorisation des premiers résultats <p>Avril 2022- Septembre 2022 (France)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude des auto-phagosomes contenant des mitochondries - Étude de la voie de signalisation (PTEN-induced kinase 1) PINK1/(E3 ubiquitin ligase) parkin - Expression génique et protéique de PINK1, parkin, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α), nuclear respiratory factor 1 NRF1 et mitochondrial transcription factor A (TFAM - Étude de la fusion mitochondriale et la fission mitochondriale : - Mesure d'expression protéique et génique des mitofusines 1 et 2 (MFN1, MFN2) et l'OPTicAtrophy OPA, des Mitochondrial fission 1 protein (FIS1), Mitochondrial fission factor (MFF) et Dynamin-Related Protein 1 (DRP1).
Troisième année	<ul style="list-style-type: none"> - Étude de la sénescence cellulaire après exposition des cellules aux particules fines et quasi-ultrafines, et des extraits organiques 	<p>Octobre 2022- Mars 2023 (France)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude de l'activité de β-galactosidase et de la télomérase - Expression génique et protéique des deux gènes proline déhydrogénase (PRODH) et d-Amino-acid oxidase (DAO), - - Étude des foyers associés aux télomères (TAF) - Étude de l'expression métalloprotéinase MMPs (MMP3 and MMP9), chimiokines (CXCR2), cytokines (IL-6 and IL-8) et de l'insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) - Valorisation des résultats <p>Avril 2023-Septembre 2023 (Liban)</p> <p>Rédaction de la thèse</p>

Références :

- Abbas I, Badran G, Verdin A, *et al.* 2019. In vitro evaluation of organic extractable matter from ambient PM2.5 using human bronchial epithelial BEAS-2B cells: Cytotoxicity, oxidative stress, pro-inflammatory response, genotoxicity, and cell cycle deregulation. *Environ Res.* 171, 510-522.
- Aggarwal S, Mannam P, Zhang J. 2016 Differential regulation of autophagy and mitophagy in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 311:433-L452
- Badran G, Ledoux F, Verdin A, *et al.* 2020. Toxicity of fine and quasi-ultrafine particles: focus on the effects of organic extractable and non-extractable matter fractions.
- Borgie M., Dagher Z., Ledoux F., *et al.* 2015a. Comparison between ultrafine and fine particulate matter collected in Lebanon: chemical characterization, in vitro cytotoxic effects and metabolizing enzymes gene expression in human bronchial epithelial cells. *Environ. Pollut.* 205, 250–260.
- Chen C, Huang J-H, Lai T-C, *et al.* 2016. Evaluation of the intracellular uptake and cytotoxicity effect of TiO2 nanostructures for various human oral and lung cells under dark conditions. *Toxicol. Res.* 5, 303–311.
- Deng X., Zhang F, Rui W, *et al.* 2013b. PM^{2.5}-induced oxidative stress triggers autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Toxicol. In Vitro* 27, 1762–1770.
- Gualtieri, M., Ledoux, F., Verdin, A., Billet, S., Martin, P.J., Courcot, D., 2017. Particulate Matter Physico-Chemical Characterization and In Vitro Toxicological Effects, in: *Airborne Particles : Origin, Emissions and Health Impacts.*
- Health effect institute (HEI) 2019. State of global air 2019, Special report Boston, MA: health effect institute, ISSN 2578-6873.
- Kanki T, Klionsky DJ, Koji O. *et al.* 2011. Mitochondria autophagy in yeast. *Antioxid. Redox Signal* 14, 1989–2001.
- Lee HC, Wei YH. 2005. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37 (4), 822–34.
- Lenaers G, Amati-Bonneau P, Delettre C, *et al.* 2010. De la levure aux maladies neurodégénératives - Dix ans d'exploration des pathologies de la dynamique mitochondriale. *Med Sci (Paris)*, 26 : 836–841
- Nagano T, Nakano M, Nakashima A, 2016. Identification of cellular senescence-specific genes by comparative transcriptomics, *Scientific Reports*, 6, 31758.
- OMS, 2016. WHO | WHO Global Ambient Air Quality Database.
- Sahin E, Colla S, Liesa M, *et al.* 2011. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470 : 359–365.
- Wang A, and Dreesen O, 2018. Biomarkers of Cellular Senescence and Skin Aging, *Frontiers in Genetics*, www.frontiersin.org, Volume 9, Article 247.
- Wu J, Dong F, Wang RA, *et al.* 2013. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One.* 22;8(10):e77795.
- Yin J, Guo J, Zhang Q, *et al.* 2008. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro.* 51:1-10.
- Youle RJ, Narendra DP. 2011. Mechanisms of mitophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 9–14