

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Contribution physiopathologique de polymorphisme du récepteur nicotinique humain au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive et de ses exacerbations
Coordonnateur scientifique du projet	Philippe GOSSET U1019 Inserm, Institut Pasteur de Lille
Référence de l'appel à projets (année)	Appel à projets de recherche et d'intervention pour réduire et lutter contre le tabagisme – 2019

1) Contexte et objectifs du projet

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) demeure une cause majeure de mortalité et de morbidité en France et dans le monde puisqu'elle sera bientôt la 3^{ème} cause de mortalité en 2030, selon l'OMS. Le tabagisme est la première cause de BPCO. Il s'agit d'une pathologie inflammatoire caractérisée par une altération lente, progressive et irréversible de la respiration. L'exposition à la fumée de cigarette (CS) entraîne une inflammation et une altération de la réponse immune responsable à long terme de remodelage alvéolaire et bronchique. Ce processus favorise les infections respiratoires chez ces patients qui vont déclencher des épisodes d'exacerbations (AE-COPD). Si la fumée de cigarette est la principale cause, seul 20-30% de fumeurs développent la maladie, soulignant le rôle clé de facteurs génétiques. Parmi eux, le polymorphisme génétique $\alpha 5$ SNP (rs16969968), situé sur le gène CHRNA5 des récepteurs nicotiniques (nAChR), joue un rôle majeur dans la BPCO et dans la dépendance au tabac du fait de la liaison de la nicotine. Les nAChR sont des récepteurs pentamériques essentiels dans la fonction du système nerveux. En plus, ces récepteurs sont exprimés sur les cellules immunes et épithéliales où ils modulent leur différenciation et l'inflammation. Des données récentes obtenues dans le cadre d'une collaboration entre les 3 partenaires de ce projet montrent que les souris humanisées exprimant l' $\alpha 5$ SNP présentent spontanément un remodelage épithélial pulmonaire et une inflammation à bas bruit, ce processus étant amplifié par un stress oxydant. La présence de l' $\alpha 5$ SNP altère la signalisation des nAChR dans le poumon et reste modulable par certains antagonistes de ces récepteurs.

Le but de ce projet est de montrer que l' $\alpha 5$ SNP participe dans le développement de la BPCO en sensibilisant le poumon à la fumée de cigarette et au cours de l'exacerbation induite par une infection bactérienne. Dans un second temps, nous souhaitons identifier des modulateurs pharmacologiques bloquant la signalisation des nAChR comportant l' $\alpha 5$ SNP.

2) Méthodologies utilisées

Cette étude repose sur le suivi d'une cohorte de patients BPCO caractérisés génétiquement (RINNOPARI) et l'usage d'un modèle expérimental murin comportant l' $\alpha 5$ SNP et exposé à la fumée de cigarette ainsi que sur l'utilisation et la création de modèles cellulaires.

3) Principaux résultats

Ces données montrent que la présence de l' $\alpha 5$ SNP conduit à une altération de la réponse inflammatoire et immunitaire associée à l'exposition à la fumée de cigarette ainsi qu'à une altération du remodelage des voies aériennes. Ces événements sont responsables d'une accélération du développement de la BPCO et d'une amplification de la réponse inflammatoire et à une modification de l'interaction hôte/microbiote chez les patients porteurs de l' $\alpha 5$ SNP. La présence de l' $\alpha 5$ SNP entraîne une surproduction de TNF- α , une cytokine ayant un rôle majeur dans le contrôle de la réaction inflammatoire et, affecte la fonction des macrophages alvéolaires et des cellules épithéliales des voies aériennes, deux cellules clés de la physiopathologie de la BPCO. De plus, nos données révèlent la difficulté de mesurer la signalisation cellulaire des nAChR sur les cellules pulmonaires et souligne l'apport du développement d'une méthode d'analyse du flux calcique dans la lignée de cellules épithéliales 16HBE.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Nos données suggèrent que les patients porteurs de l' $\alpha 5$ SNP pourraient avoir un profil d'évolution plus rapide et plus sévère que les patients WT. L'identification du mécanisme responsable de cette interaction gène-environnement ouvre le chemin du développement d'une médecine personnalisée pour les patients porteurs de l' $\alpha 5$ SNP.