

Dizier MH, Margaritte-Jeanin P, Pain L, Sarnowski C, Brossard M, Mohamdi H, Lavielle N, Babron MC, Just J, Lathrop M, Laprise C, Bouzigon E, Demenais F, Nadif R

Interactive effect between ATPase-related genes and early-life tobacco smoke exposure on bronchial hyper-responsiveness detected in asthma-ascertained families

Thorax 2019

Contexte: Une étude de clonage positionnel de l'hyperréactivité bronchique (HRB) dans la région chromosomique 17p11 dans les familles de l'étude EGEA (étude des facteurs génétiques et environnementales de l'asthme) a montré une interaction significative entre l'exposition précoce à la fumée de tabac (EPT) et des variantes génétiques situés dans le gène DNAH9. Ce gène code pour la sous-unité de la chaîne lourde de la dynéine axonémique, qui est impliquée avec l'adénosine triphosphate (ATP) dans la fonction de la mobilité des cils bronchiques. Notre objectif était d'identifier des variants génétiques ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism) sur d'autres gènes interagissant avec ETS dans HRB en étudiant tous les gènes appartenant aux voies "ATP-binding" et "ATPase activity" qui incluent le gène DNAH9, qui sont des cibles de la fumée de cigarette et jouent un rôle crucial dans l'inflammation des voies respiratoires.

Méthodes: Des méthodes de type familial testant l'interaction entre des frères/sœurs exposés et non exposés à l'EPT ont été réalisés dans 388 familles EGEA. Vingt SNP présentant des signaux d'interaction ($P \leq 5.10^{-3}$) ont été testés dans les 253 familles du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ).

Résultats: Un de ces SNP a été répliqué de manière significative pour l'interaction avec l'EPT dans les familles SLSJ ($p = 0,003$). Un autre SNP a atteint le seuil de signification après correction pour les tests multiples dans l'analyse combinée des deux échantillons ($P = 10^{-5}$). Les résultats ont été confirmés en utilisant un test d'interaction robuste de type log-linéaire et un test d'interaction prenant l'information au niveau du gène (sur l'ensemble des SNPs présents dans le gène).

Conclusion: Les SNP présentant une interaction avec ETS appartiennent aux gènes ATP8A1 et ABCA1, qui jouent un rôle dans le maintien de l'asymétrie et de l'homéostasie des lipides de la membrane pulmonaire.