

Vernet R, Matran R, Zerimech F, Madore AM, Lavoie ME, Gagnon PA, Margaritte-Jeannin P, Siroux V, Dizier MH, Demenais F, Laprise C, Nadif R, Bouzigon E.

Identification de nouveaux gènes influençant les niveaux de protéines spécifiques aux éosinophiles dans des familles d'asthmatiques

BMC Pulm Med 2022

Contexte

Les éosinophiles jouent un rôle majeur dans la réponse allergique liée à l'asthme en libérant des molécules cytotoxiques telles que la protéine cationique éosinophile (ECP) et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) qui altèrent l'épithélium bronchique.

Objectif

Nous avons cherché à identifier les variants génétiques influençant les niveaux d'ECP et d'EDN dans des familles recensées par des sujets asthmatiques.

Méthodes

Nous avons effectué des analyses d'association pangénomiques univariées et bivariées des niveaux d'ECP et d'EDN chez 1018 sujets de l'étude EGEA avec un suivi chez 153 sujets de l'étude Saguenay-Lac-Saint-Jean et avons combiné les résultats de ces deux études par méta-analyse. Nous avons ensuite effectué une cartographie fine basée sur une méthode bayésienne, ainsi que des analyses de données d'expression génétique et d'annotations fonctionnelles afin d'identifier les variants génétiques fonctionnels et les gènes candidats les plus probables.

Résultats

Nous avons identifié 5 loci significatifs au seuil génome-entier ($P < 5 \times 10^{-8}$) comprenant 7 signaux distincts associés aux niveaux d'ECP et/ou d'EDN. Les gènes ciblés par notre cartographie fine et notre recherche fonctionnelle comprenaient *RNASE2* et *RNASE3* (14q11), qui codent respectivement pour l'EDN et l'ECP, et 4 autres gènes qui régulent les niveaux d'ECP et d'EDN. Ces 4 gènes étaient *JAK1* (1p31), un facteur de transcription qui joue un rôle clé dans la réponse immunitaire et constitue une cible thérapeutique potentielle pour l'asthme à éosinophiles ; *ARHGAP25* (2p13), qui est impliqué dans le recrutement des leucocytes vers le site inflammatoire ; *NDUFA4* (7p21), qui code pour un composant de la chaîne respiratoire mitochondriale et est impliqué dans la réponse cellulaire au stress ; et *CTSL* (9q22), qui est impliqué dans la réponse immunitaire, le remodelage extracellulaire et l'inflammation allergique.

Conclusion

L'analyse de phénotypes spécifiques produits par les éosinophiles a permis d'identifier des gènes qui jouent un rôle majeur dans la réponse allergique et l'inflammation, offrant ainsi des cibles thérapeutiques potentielles pour l'asthme.