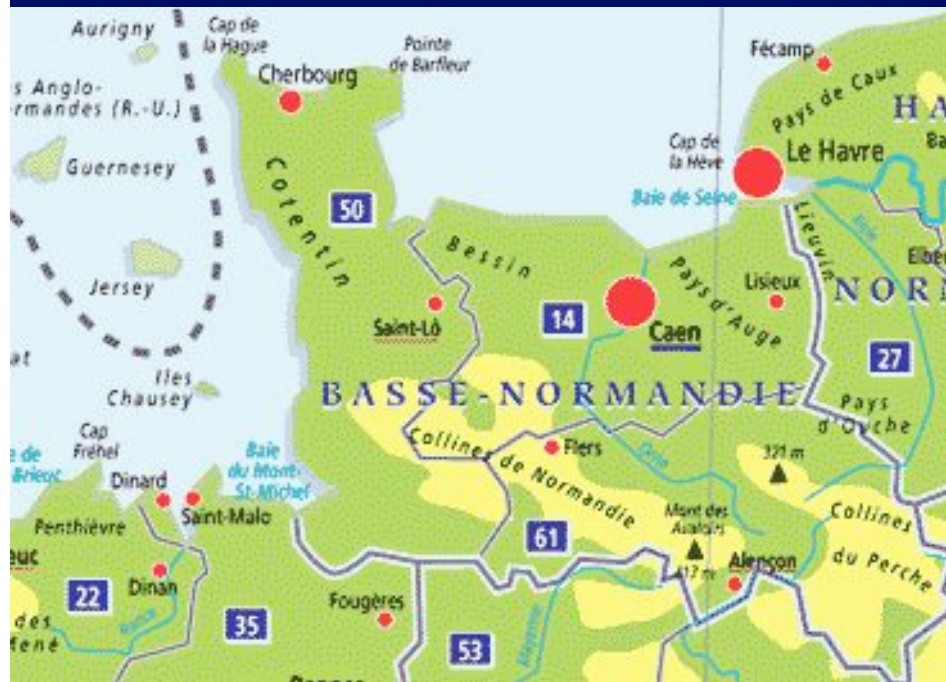


Gènes modificateurs et infections respiratoires



Jacques Brouard
Service de Pédiatrie
CHU Caen

Maladie génétique mendélienne :

Facteurs pouvant modifier le phénotype

- Hétérogénéité allélique (CFTR, DCP, SP-B...)

- Disomies

Dans de rares circonstances, des chromosomes homologues peuvent provenir du même parent

- Interactions des gènes et de leurs co-facteurs

- **Intervention de gènes situés en dehors du locus du gène muté : gènes modificateurs**

Gène n'est pas la cause de la maladie mais peut modifier le phénotype clinique par exemple post-infectieux

L'influence génétique du polymorphisme est variable, **fonctionnel** ?

–Extra-génique (*promoteur par ex*)

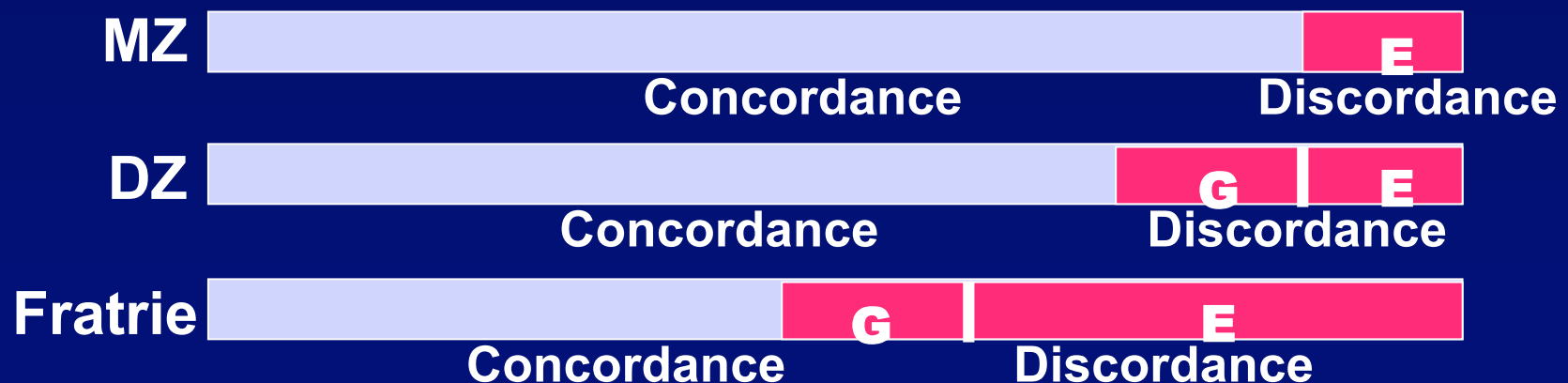
–Intra-génique (*transcription, stabilité mARN, conformation de la protéine*)

Mucoviscidose : Contribution des facteurs génétiques et de l'environnement

Etudes des fratries et des jumeaux

	<u>Gènes partagés (G)</u>	<u>Environnement partagé (E)</u>
Jumeaux Monozygotes (MZ)	100 %	élevé
Jumeaux Dizygotes (DZ)	50 %	élevé
Fratrie (non jumeaux)	50 %	modéré

Analyse des caractères phénotypiques



Physiopathologie : génétique

Action conjointe de 2 grands groupes de facteurs, génétiques (G) et d'environnement (E)



Exemple : la mucoviscidose

Mutations du gène CFTR



Inflammation et Infection



Destruction pulmonaire

Gènes candidats (= suspect logique)

- Réponse innée et immune
- Réponse anti-microbienne
 - Fonction muco-ciliaire
 - Défense anti-oxydante
- Transporteurs et canaux ioniques
- Conformation et stabilité protéique
- Développement et morphogénèse pulmonaire

CF : approche par la fonction du gène

(cf article Corvol et al Arch Pediatr 2005)

➤ Avec l'atteinte pulmonaire

- **GSTM1 et Tumor Necrosis Factor- α** (Hull 1998)
- **Mannose-Binding Lectin MBL** (Gabolde 1999; Garred 1999; Davies 2000)
- **HLA DR4 et DR7** (Aron 1999)
- **Transforming Growth Factor- β 1** (Arkwright 2000; Drumm 2005)
- **Nitric Oxide Synthase 1 et 3** (Grasemann 2000 et 2002; Texereau 2003)
- **α 1-antitrypsin** (Mahadeva 1998; Henry 2001; Frangolias 2003)
- **α 1-antichymotrypsin** (Mahadeva 2001)
- **Interleukine 10, Angiotensin-Converting Enzyme 1, Interferon-g** (Arkwright 2003)
- **IL-10** (Brouard 2005)
- **β 2-adrenergic receptor** (Buscher 2002)
- **Glutathion-S-Transférase** (Flamand 2004)

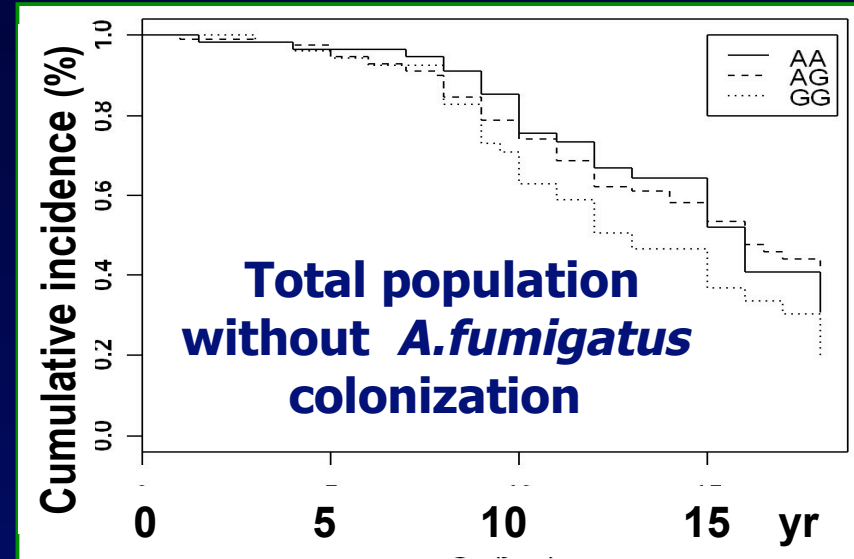
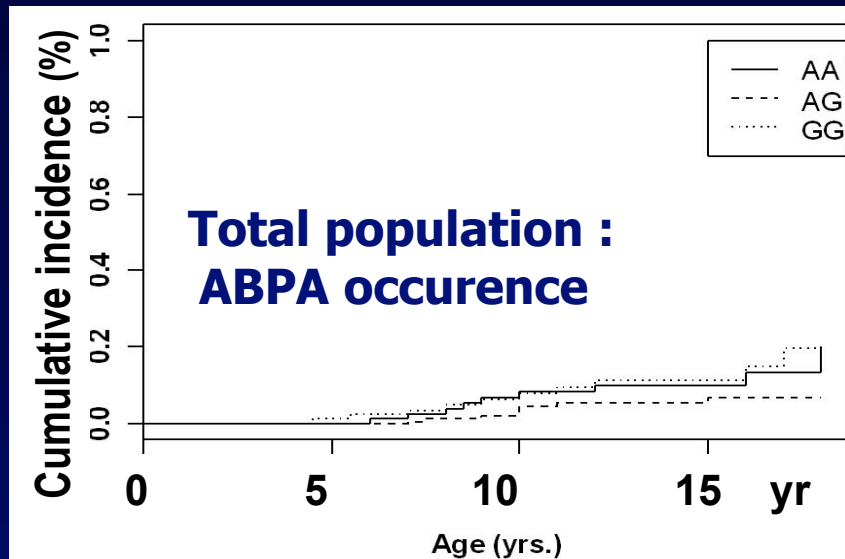
➤ Avec l'atteinte hépatique

- **MBL-2** (Gabolde 2001)
- **Glutathion-S-Transférase** (Henrion-Caude 2002)

➤ Avec l'atteinte digestive

- **HFE** (Devaney 2003)

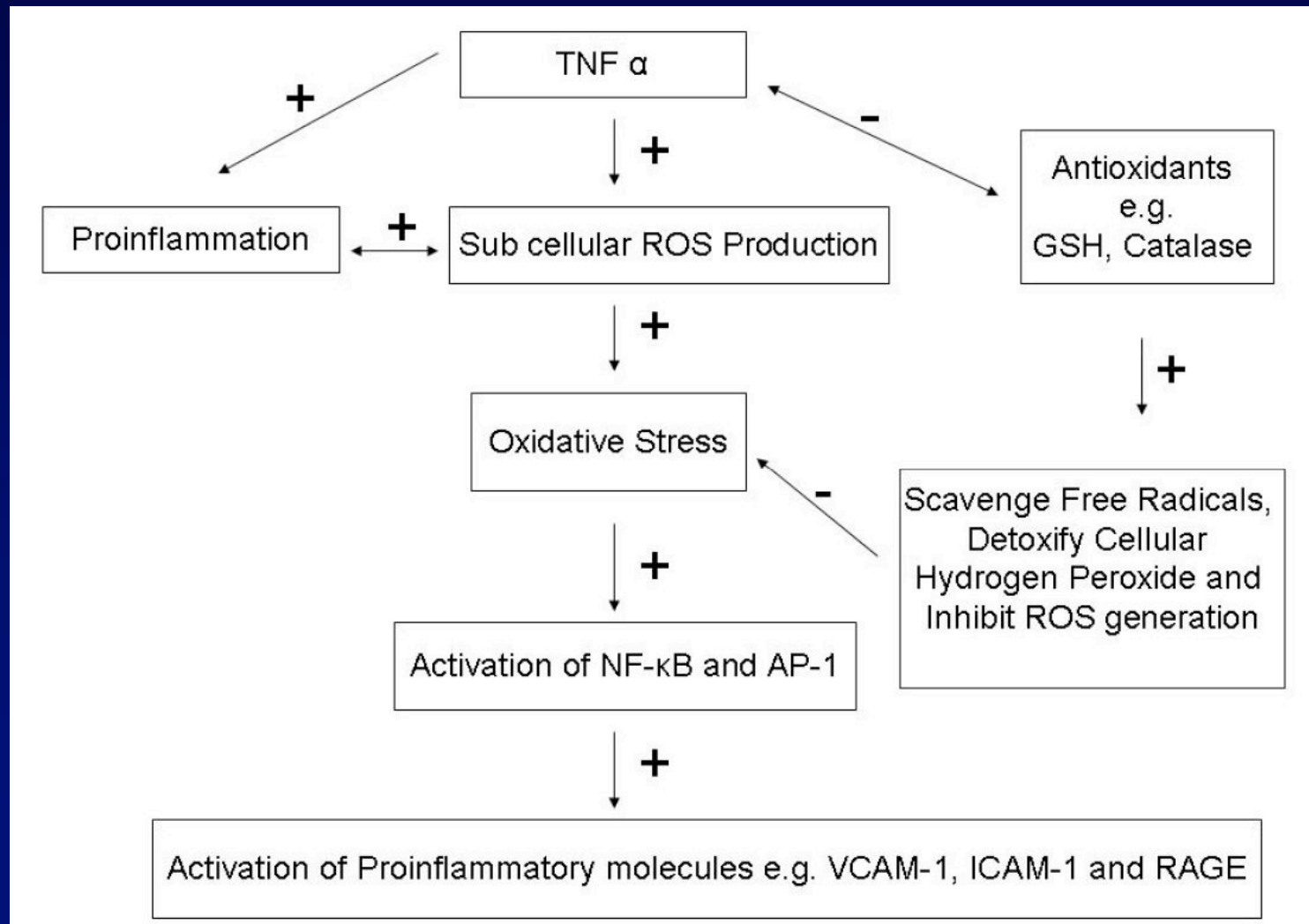
IL10 (Th2) et colonisation par *A. fumigatus*



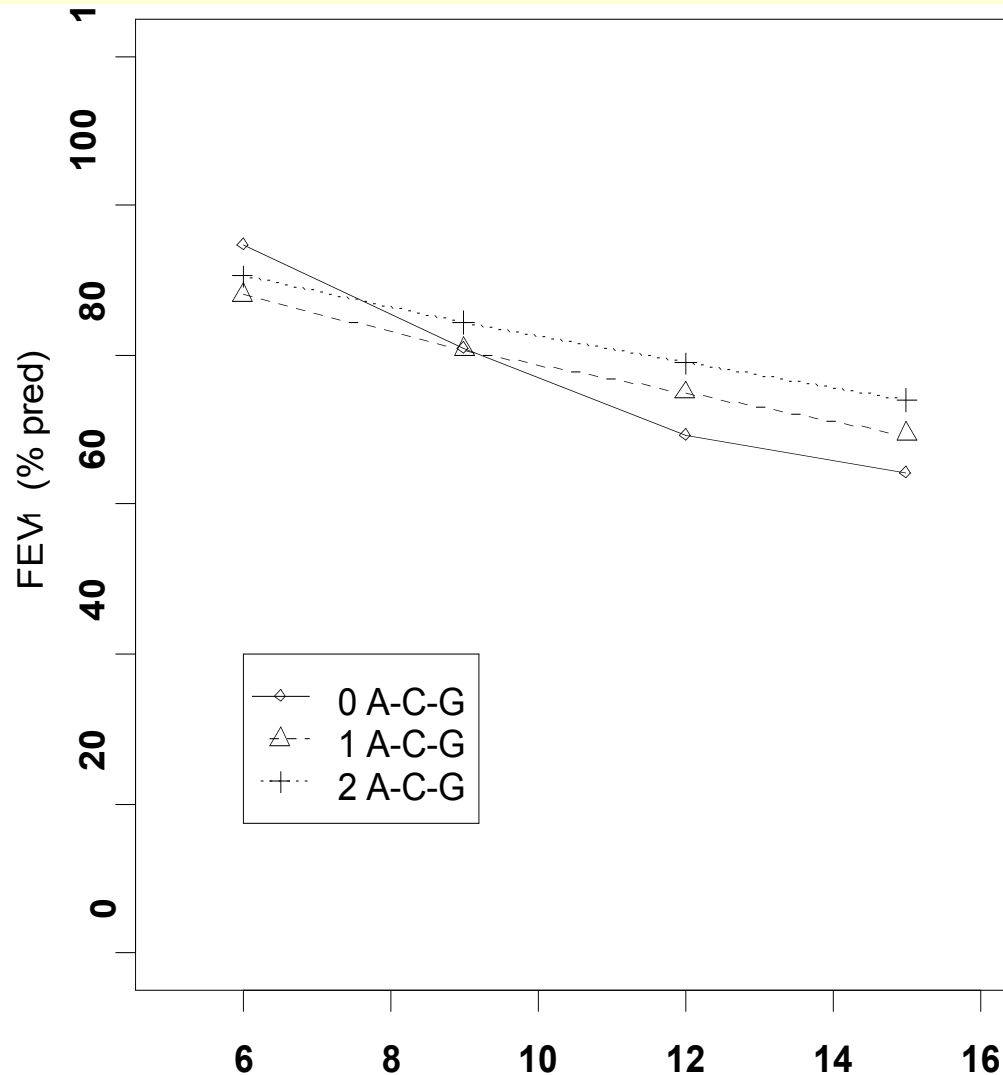
	Total population			Δ F508 homozygous patients		
	HR	95 % CI	<i>P</i> value	HR	95 % CI	<i>P</i> value
ABPA						
IL-10 -1082 genotype			<u>0.02</u>			<u>0.002</u>
AA	1			1		
AG	0.4	0.2-1.2		0	-	
GG	<u>1.7</u>	0.6-4.4		<u>1.5</u>	0.4-5.8	
<i>A.fumigatus</i> colonization						
IL-10 -1082 genotype			<u>0.06</u>			<u>0.03</u>
AA	1			1		
AG	1.05	0.7-1.7		1	0.5-1.9	
GG	<u>1.73</u>	1.02-2.9		<u>1.96</u>	1-3.8	

Gènes associés à la réponse inflammatoire

$TNF\alpha$: SNP $TNF-\alpha$ _308G/A (A↗)



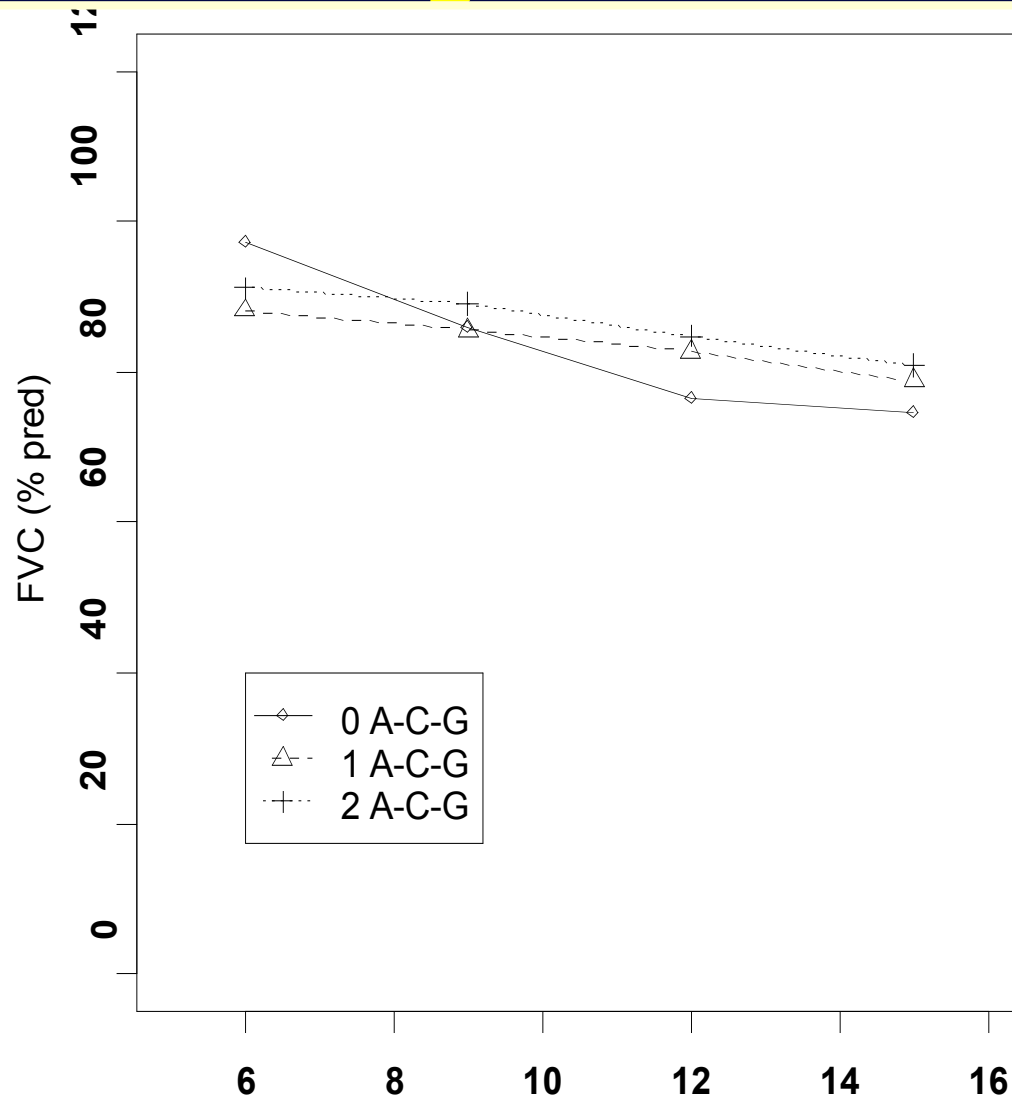
Analysis of *TNF* haplotypes and longitudinal trends for FEV₁



*Haplotype TNF- β +252A/
TNF- α -857C/ TNF- α -308G*

**associé à un déclin
significativement moins
important des VEMS et
CVF chez CF del508**

Analysis of *TNF* haplotypes and longitudinal trends for FVC



*Haplotype TNF- β +252A/
TNF- α -857C/ TNF- α -308G*

associé à un déclin
significativement moins
important des VEMS et
CVF chez CF del Δ 508

Conclusion

- La découverte récente des polymorphismes génétiques des agents de l'immunité innée permet de mieux comprendre les différences interindividuelles de susceptibilité aux infections
- Il existe également des variants génétiques des micro-organismes
- PHRC accordé à Caen pour étude lors bronchiolites
- Nouvelles recherches avec des thérapeutiques plus ciblées : par exemple anti-TNF soit par inhibiteurs de la transcription ARNm (pentoxifylline, inhibiteur phosphodiesterase), soit par accélération dégradation ARNm (thalidomide), soit par AC monoclonaux anti-TNF...

Remerciements

Inserm U719

Hôpital Trousseau, Paris

Annick Clement

Harriet Corvol

Alexandra Henrion-Caude

Cyril Flamant

Marie-Claude Miesch

Katarina Chadelat

Michele Boule

Brigitte Fauroux

CRCM de Caen, Trousseau,

Toulouse, Rennes, Rouen

Inserm U707

Hôpital Saint-Antoine, Paris,

Pierre-Yves Boëlle

Antoine Flahault

Hôpital d'enfants

Essen, Allemagne

Felix Ratjen

Hartmut Grasemann

Nicola Knauer

Association Vaincre la Mucoviscidose

GIS - Maladies rares

Université Pierre et Marie Curie - Paris