



Hospices Civils de Lyon

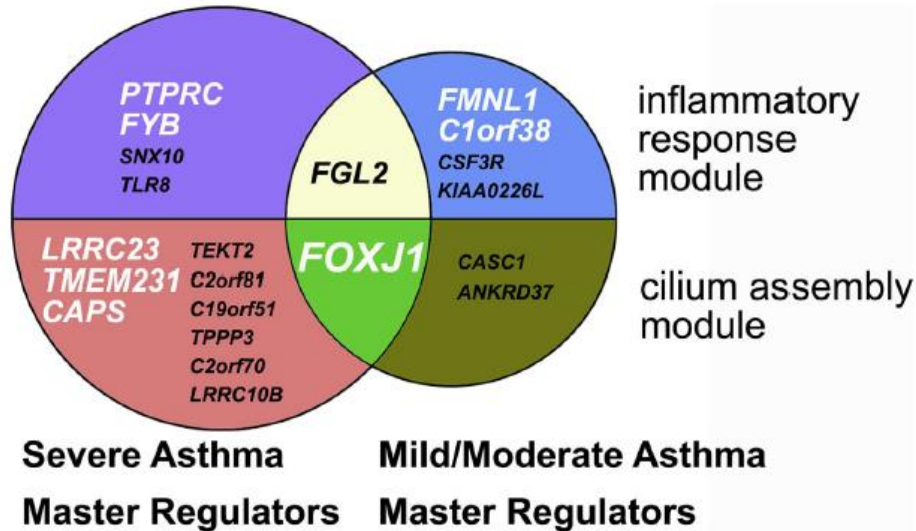
Best of Allergologie 2021 : **Immunologie**

Le 16 janvier 2021

Charlène DESAINTEJEAN et Marine-Alexia LEFEVRE

Encadrants: Lorna GARNIER & Rémi PESCARMONA

To better understand asthma: Identify master regulator genes that causally regulate genes associated with asthma phenotypes



Method:

Comparative transcriptomic analysis of 2 independent cohorts:

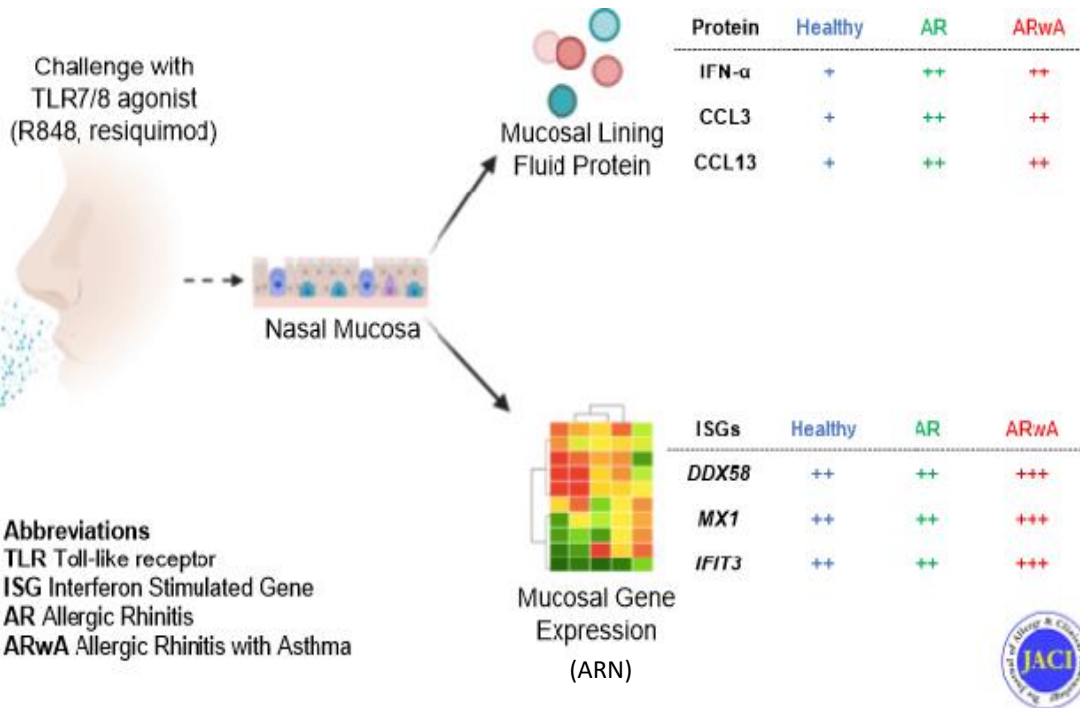
- ARIA (n= 156 children with severe asthma vs controls)
- ATOM (n= 190 adult subjects with mild/moderate asthma vs controls)

Results:

- A master regulator gene common to asthma across severity and ages: FOXJ1
- Master regulator genes of severe persistent asthma in children : LRRC23, TMEM231, CAPS, PTPRC, FYB
- Master regulator genes of mild/moderate persistent asthma in children and adults: C1orf38 and FMNL1

→ The identified master regulators regulate the expression of downstream genes that modulate **ciliary function and inflammatory response** to influence asthma: a novel path forward to further uncovering asthma mechanisms and therapy.

Comparaison in vivo de la réponse immunitaire innée des individus allergiques et des individus sains



• Méthode:

Analyse protéinique et transcriptomique intranasale: administration d'un spray nasal : agoniste viral du TLR 7/8 le résiquimod (R848)

• Résultats:

-R848 induit une prolifération des cellules dendritiques de la muqueuse nasale, qui stimulent la production locale d'IFN α .

-groupe rhinite allergique ou rhinite allergique+asthme: augmentation des chimiokines: \uparrow IFN α , CCL13, CCL3

-groupe asthme: modification de l'expression des gènes induits par l'interféron:

\uparrow DDX58, MX1, IFIT3

Dérégulation de la réponse immunitaire innée chez les individus atopiques avec une augmentation de la sécrétion d'interféron et de chimiokines: source d'exacerbations de l'asthme au cours des infections virales?

Le rôle fonctionnel de kallikrein 5 dans l'œsophagite éosinophilique

Pré-requis:

- Physiopathologie de l'œsophagite éosinophilique peu connue, pas de traitement spécifique
- La Kallikrein 5 (KLK5) est une cible de SPINK7 (protéase déficiente dans l'œsophagite éosinophilique)

Méthode: Etude de l'œsophagite éosinophilique (biopsie) vs contrôles chez l'humain et chez la souris

Résultats:

- déficit en SPINK7 => activité incontrôlée de la KLK5 => celle-ci participe au **dysfonctionnement de la barrière épithéliale** et à l'état **pro inflammatoire** (PNE) dans l'œsophagite éosinophilique.
- L' **α 1-antitrypsine** inhibe l'activité de KLK5 et diminue l'éosinophilie œsophagienne.

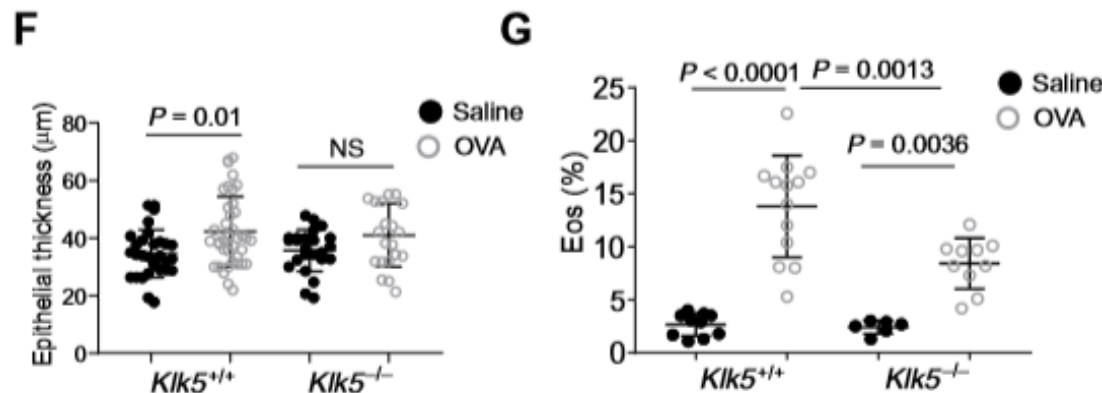
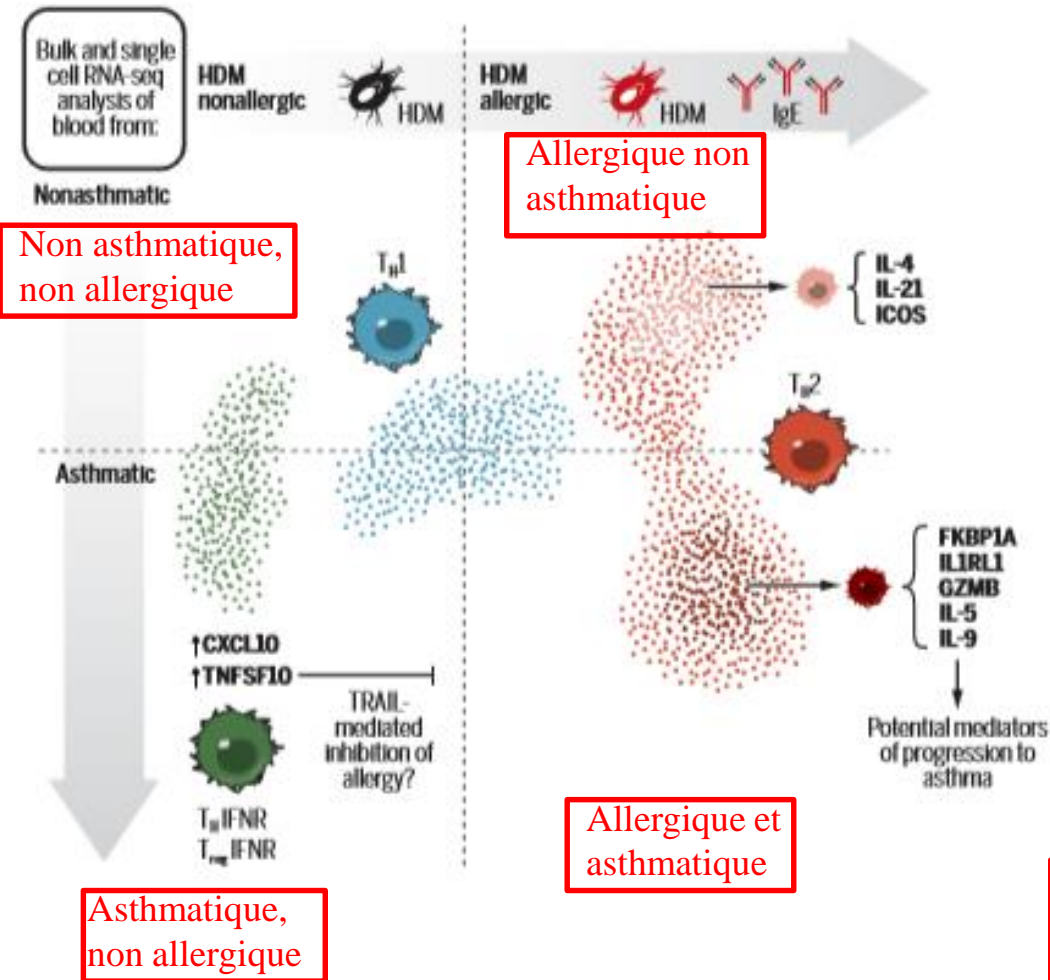


Fig. 2. The effect of klk5 gene deletion on esophageal eosinophilia

En conclusion:

Antagonistes de KLK5 (tels que l' α 1 -antitrypsine) : piste thérapeutique ?

L'interleukine IL-9 : un rôle clef dans la physiopathologie de l'asthme allergique ?



- Méthode:

Analyse transcriptomique par séquençage de l'ARN en cellule unique au niveau des leucocytes du sang de 24 individus:

- *6 asthmatiques allergiques,
- *6 asthmatiques non allergiques,
- *6 allergiques non asthmatiques,
- *6 sujets sains

- Résultats:

La production d'IL-9 et de GZMB par les cellules Th2 est augmentée dans l'asthme chez les patients allergiques.

Chez les non allergiques, il existe un rôle régulateur des cellules Th exprimant l'interféron de type I.

Conclusion: l'expression d'IL9 par les lymphocytes T pourrait contribuer au développement de l'asthme chez les individus allergiques.

L'analyse du transcriptome des lymphocytes T dans l'asthme et l'allergie

- **Méthode:**

Analyse du séquençage d'ARN en cellule unique des LT helper et LT régulateurs en réponse à une exposition aux acariens (HDM) chez 4 groupes de patients :

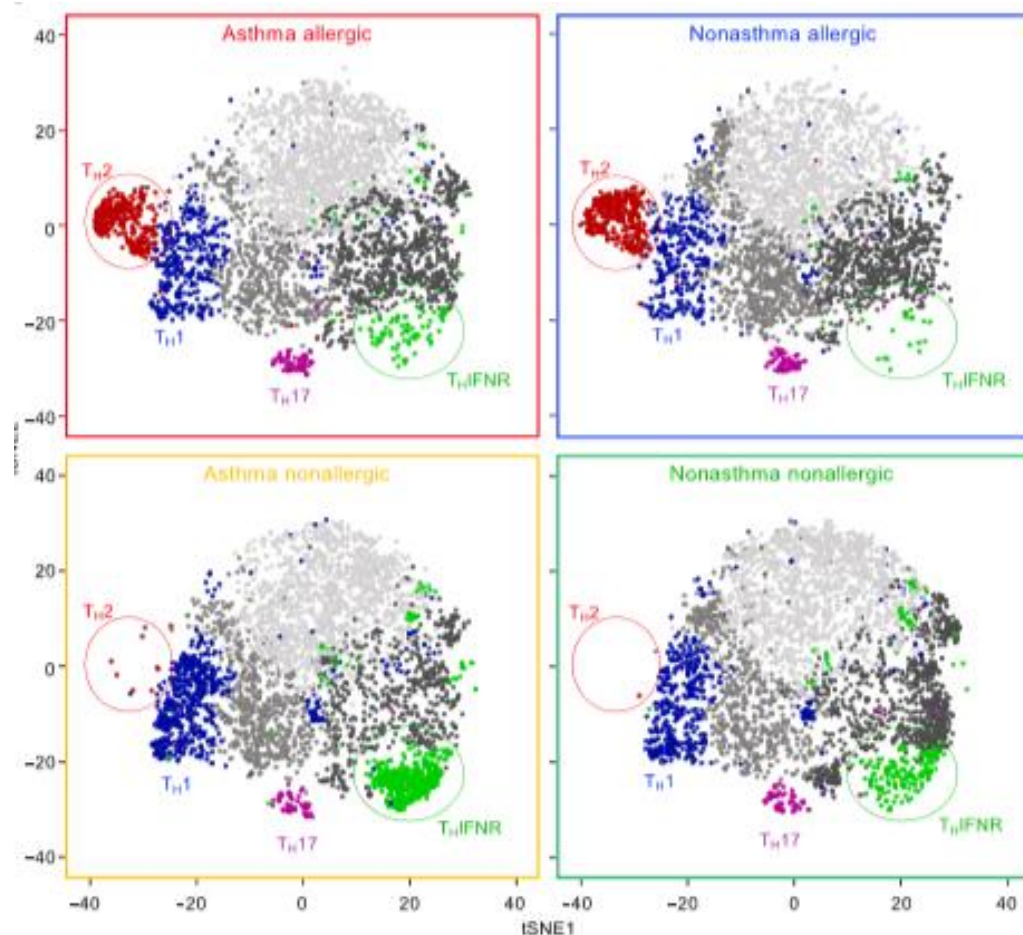
- asthme avec allergie documentée aux HDM
- asthme sans allergie aux HDM
- pas d'asthme mais allergie aux HDM
- pas d'asthme et pas d'allergie aux HDM

- **Objectif :** comprendre la diversité des sous – ensembles de LT dans l'asthme et l'allergie

- **Résultats:**

*sous-ensemble de LTh avec une forte signature de réponse aux IFN (IFNR) chez les asthmatiques non allergiques par rapport aux asthmatiques allergiques (diminuent la réponse allergique?)

*sous-ensemble de LT qui surexpriment IL-9 chez les patients asthmatiques et allergiques vs les patients non asthmatiques et allergiques.



=> L'étude du transcriptome des lymphocytes T révèle des hétérogénéités qualitatives et quantitatives notamment l'augmentation des IFNR chez les asthmatiques non allergiques.