

Proposition de recherche : exemple 2

Les agonistes silencieux des récepteurs nicotiques et leurs propriétés anti-inflammatoires chez les cellules immunitaires humaines

Introduction :

Une inflammation dysfonctionnelle est un des facteurs déterminants pour les maladies neurodégénératives telles que l'Alzheimer, la sclérose en plaques, le Parkinson et autres. Il est donc important d'éclaircir les mécanismes par lesquels notre corps contrôle l'inflammation afin de mieux comprendre l'étiologie de ces maladies. Des travaux antérieurs ont démontré que le système cholinergique endogène régule directement l'inflammation 1. La nicotine, une molécule exogène qui agit sur les mêmes récepteurs que l'acétylcholine, a des effets bénéfiques contre un équivalent murin de la sclérose en plaques, une maladie auto-immunitaire du SNC 2-5. Les récepteurs nicotiques, qui causent l'ouverture de canaux ioniques, peuvent devenir désensibilisés lorsqu'ils se trouvent en présence chronique de grandes quantités de leurs ligands ou d'un agoniste telle que la nicotine. Ceci prévient temporairement l'ouverture subséquente des canaux. Les effets anti-inflammatoires de la nicotine ont été liés à cette désensibilisation des récepteurs nicotiques chez les souris. Des résultats préliminaires récents ont démontré qu'une nouvelle classe de ligand, dénoté comme agoniste silencieux, était plus efficace que la nicotine à diminuer la réponse inflammatoire. Ceux-ci causent directement la désensibilisation des récepteurs nicotiques. Alors que les effets des agonistes silencieux ont été démontrés chez des cellules murines, l'objectif serait maintenant de tester leur efficacité à faire de même chez des lignées de cellules immunitaires humaines.

Objectifs :

Ce projet vise à tester l'efficacité des agonistes silencieux du récepteur nicotique $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) pour leurs capacités de réguler la réponse pro-inflammatoire. Notre hypothèse est que les agonistes silencieux spécifiques au nAChR $\alpha 7$ sont des modulateurs de la prolifération, la survie, la migration et la sécrétion de cytokines chez diverses cellules immunitaires humaines.

Méthodes :

La méthode expérimentale découle de celle utilisée pour tester l'effet de la nicotine sur les nAChR $\alpha 7$, mais cette fois-ci avec l'utilisation d'agonistes silencieux. Six agonistes silencieux ont été choisis pour leurs efficacités et leurs sélectivités pour nAChR $\alpha 7$. L'effet de ceux-ci pourrait être attribué à deux différents mécanismes. Il est possible qu'ils favorisent un changement de conformation propice à la modulation de voies de signalétiques immunitaires importantes, ou simplement parce qu'ils inhibent l'ouverture des canaux ioniques. Pour distinguer lequel de ces deux mécanismes est responsable de nos observations, nous allons aussi utiliser d'autres ligands spécifiques au nAChR $\alpha 7$, tels qu'un activateur de canaux, AR-R17779, un bloqueur de canaux, α -bungarotoxine (α Bgt), et un agoniste inverse, le méthyllycaconitine (MLA). Les lignées cellulaires humaines HL-60 (myéloïdes), THP-1 (monocyte/macrophage) et Jurkat lymphocyte T serviront de modèles cellulaires. Des concentrations variées (0.1-100 μ M) d'agonistes silencieux seront ajoutées aux lignées cellulaires décrites ci-dessus. L'effet des agonistes silencieux sur la viabilité, la prolifération et le phénotype des cellules sera évalué par cytométrie en flux, tel qu'établi dans notre laboratoire 4. La méthode ELISA sera aussi utilisée pour mesurer l'effet de ces molécules sur la production de cytokines, une des fonctions primaires des cellules immunitaires. En bref, ces expériences nous permettront d'étudier l'impact des agonistes silencieux sur la régulation de plusieurs types de cellules immunitaires humaines.

Importance du projet :

Une meilleure compréhension des processus inflammatoires et de réparation est essentielle aux progrès envers le traitement ou la prévention des maladies neurodégénératives. Ce projet va servir à caractériser les propriétés des agonistes silencieux des nAChR α 7 sur plusieurs types cellulaires impliqués dans la sclérose en plaques. Ce programme de recherche nous aidera à obtenir des informations importantes sur la façon dont le corps contrôle directement, et naturellement, l'inflammation via le système cholinergique. En conséquence, de nouvelles cibles médicamenteuses pour la régulation immunitaire pourront être identifiées.