
DMP du projet "Mechanistic and translational investigation of the role of the alpha5 nicotinic receptor subunit in the spectrum of addictive disorders"

Plan de gestion de données créé à l'aide de DMP OPIDoR, basé sur le modèle "INCa - Modèle de PGD (français)" fourni par INCa - Institut national du cancer.

Renseignements sur le plan

Titre du plan	DMP du projet "Mechanistic and translational investigation of the role of the alpha5 nicotinic receptor subunit in the spectrum of addictive disorders"
Version	Version initiale
Domaines de recherche (selon classification de l'OCDE)	Health biotechnology, Clinical medicine, Basic medicine
Langue	fra
Date de création	2022-02-23
Date de dernière modification	2022-02-23
Type d'identifiant	identifiant local
Licence	Creative Commons Attribution Non Commercial Share Alike 4.0 International

**Documents
(publications,
rapports, brevets,
plan expérimental....),
sites web associés**

- Clustering suicidal phenotypes and genetic associations with brain-derived neurotrophic factor in patients with substance use disorders : 10.1038/s41398-021-01200-5
- Genetics of addictive behavior: the example of nicotine dependence : 10.31887/DCNS.2017.19.3/pgorwood
- Profound alteration in reward processing due to a human polymorphism in CHRNA5: a role in alcohol dependence and feeding behavior : 10.1038/s41386-019-0462-0
- Genetic susceptibility to nicotine addiction: Advances and shortcomings in our understanding of the CHRNA5/A3/B4 gene cluster contribution : 10.1016/j.neuropharm.2020.108234
- Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis : 10.1017/S003329171500152X
- Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism : 10.1126/sciadv.abh2399
- A Human Polymorphism in CHRNA5 Is Linked to Relapse to Nicotine Seeking in Transgenic Rats : 10.1016/j.cub.2018.08.044
- Site web Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, Institut Pasteur : <https://research.pasteur.fr/fr/team/integrative-neurobiology-of-cholinergic-systems/>
- Site Web INSERM U1144 Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie : <https://www.umrs1144.com>
- Site Web INSERM U1266 Vulnérabilité aux troubles psychiatriques et addictifs, Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris : <https://ipnp.paris5.inserm.fr/recherche/equipes-et-projets/11-equipe-gorwood>
- Site web Fédération Française Anorexie Boulimie (FFAB) : <https://www.ffab.fr/>
- Site web, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP) : <https://grap.u-picardie.fr>

Renseignements sur le projet

Titre du projet

Mechanistic and translational investigation of the role of the alpha5 nicotinic receptor subunit in the spectrum of addictive disorders

Acronyme

ADD-ALPHA

Résumé

L'addiction est une maladie très fréquente, chronique et invalidante caractérisée notamment par des comportements compulsifs. Les traitements disponibles contre les addictions ont une efficacité limitée, de sorte que tabac et alcool restent deux causes majeures de morts évitables dans le monde. L'addiction au tabac - une cause majeure de morbi-mortalité en santé mentale – tient un rôle pivot dans l'extension de la comorbidité à d'autres addictions. Parmi elles, les plus fréquentes et invalidantes concernent l'alcool mais aussi les troubles du comportement alimentaire (TCA) avec une composante compulsive : la boulimie et l'hyperphagie boulimique, qui sont très similaires aux troubles addictifs.

Outre leur impact majeur en termes de coût sanitaire et sociétal, ces comorbidités soulèvent des questions cruciales en termes de facteurs

de vulnérabilité aux troubles à composante compulsive. Or, un ensemble solide de données suggère que les TCA compulsifs et les addictions au tabac et à l'alcool partagent des facteurs étiologiques. Une meilleure caractérisation de leurs liens ouvrirait de nouvelles pistes physiopathologiques et, donc, thérapeutiques ; ainsi qu'une meilleure compréhension des bases neurales des comportements compulsifs en général.

L'objectif de ce projet est donc de caractériser la comorbidité des addictions au tabac et à l'alcool et des TCA compulsifs au plan clinique et surtout biologique, pour ouvrir des perspectives thérapeutiques. Pour cela, nous partirons d'une hypothèse forte impliquant des variations génétiques de la sous-unité $\alpha 5$ des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs). Ces récepteurs sont des pentamères canaux cationiques largement exprimés dans le cerveau, composés de sous-unités α et β pouvant s'assembler entre elles selon différentes combinaisons. Une multitude d'études génétiques humaines a identifié des associations entre des mutations des gènes *CHRNA3*, *CHRNA5* and *CHRNA4*, codant respectivement les sous-unités $\alpha 3$, $\alpha 5$ et $\beta 4$, avec un risque de tabagisme élevé. En particulier, un polymorphisme nucléotidique simple (rs16969968-A, dit ' $\alpha 5$ SNP') dans le gène *CHRNA5* a fait l'objet d'une recherche approfondie en raison de son association robuste avec l'addiction au tabac, identifiée notamment par des études d'associations pangénomiques. Le $\alpha 5$ SNP est très fréquent et entraîne une modification de la protéine avec perte de fonction du récepteur. En complément de ces données robustes sur le tabac, certaines études ont suggéré des associations entre $\alpha 5$ SNP avec l'addiction à l'alcool d'une part et avec l'indice de masse corporelle d'autre part. Ces dernières sont particulièrement intéressantes, car modulées par le statut tabagique. Pour étayer ces associations, le Partenaire 1 de notre consortium a utilisé des modèles novateurs de l'addiction à l'alcool et des TCA compulsifs, montrant que les rats $\alpha 5$ SNP avaient une appétence plus élevée que les rats non porteurs de la mutation pour l'alcool et la nourriture attrayante. Comme chez l'Homme, cette appétence à la nourriture était normalisée dans une procédure d'AA chez les rats et que ce phénotype pouvait se normaliser par la nicotine.

Pour renforcer ces résultats, les partenaires 1 & 2 ont été lauréats d'appels à projets de lancement pour étudier l'association entre le $\alpha 5$ SNP et les TCA compulsifs dans un échantillon de population générale recruté par le partenaire 2, générant deux résultats préliminaires majeurs : le $\alpha 5$ SNP est associé à un indice de masse corporelle plus élevé - avec des différences entre les genres - et le $\alpha 5$ SNP est associé à la boulimie évaluée par un questionnaire standardisé.

Au total, un nombre croissant de données désignent le $\alpha 5$ SNP comme acteur-clé dans un large spectre de troubles addictifs, avec des points de cohérence majeurs entre l'Homme et le rongeur mis en évidence par les partenaires du consortium. De nouvelles études d'associations génétiques chez l'homme associées à des études précliniques longitudinales et mécanistiques sont à présent nécessaires afin de comprendre les relations entre TCA et addictions au tabac et à l'alcool, et comment le $\alpha 5$ SNP influence ces liens, possiblement de manière synergique. Pour cela, nous proposons un programme ambitieux basé

sur des expertises complémentaires, combinant des études génétiques sur trois grandes cohortes extensivement caractérisées pour ces trois troubles (partenaires 2 & 4) et leurs corrélats neuropsychologiques, et des études mécanistiques basées sur l'utilisation de modèles précliniques à forte valeur translationnelle (partenaires 1 & 3). Ce programme permettra de i) mieux caractériser l'impact du 5SNP sur l'addiction à l'alcool et les TCA compulsifs, ii) déterminer si et comment ce SNP implique des mécanismes de passerelle et influence les combinaisons comorbides possibles entre addictions au tabac, à l'alcool et à la prise compulsive de nourriture, et iii) identifier les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent ces effets.

Sources de financement

- Institut National Du Cancer :

Date de début 2022-11-01

Date de fin 2026-10-31

Partenaires

- Pasteur Institute ()
- Psychiatry and Neurosciences Research Center (200816530M)
- University of Picardie Jules Verne ()
- University of Montpellier ()

Produits de recherche :

1. Statistiques résumées d'études d'association de gènes-candidats et en génome entier dans les troubles addictifs (Jeu de données)

Contributeurs

Nom	Affiliation	Rôles
Icick Romain	INSERM UMR_S1144	<ul style="list-style-type: none"> • Coordinateur du projet • Personne contact pour les données • Responsable du plan de gestion de données

Droits d'auteur :

Le(s) créateur(s) de ce plan accepte(nt) que tout ou partie de texte de ce plan soit réutilisé et personnalisé si nécessaire pour un autre plan. Vous n'avez pas besoin de citer le(s) créateur(s) en tant que source. L'utilisation de toute partie de texte de ce plan n'implique pas que le(s) créateur(s) soutien(nen)t ou aient une quelconque relation avec votre projet ou votre soumission.

DMP du projet "Mechanistic and translational investigation of the role of the alpha5 nicotinic receptor subunit in the spectrum of addictive disorders"

RENSEIGNEMENT ADMINISTRATIF COMPLEMENTAIRE

Question sans réponse.

1. DESCRIPTION DES DONNÉES ET COLLECTE OU RÉUTILISATION DE DONNÉES EXISTANTES

Les données provenant de bases publiques d'analyses génétiques seront utilisées (psychiatric genomic consortium, FinnGen, UK biobank).

De nouvelles données seront générées grâce au génotypage (570000 marqueurs physiques + 10 millions imputés) de patients inclus pour des troubles du spectre des addictions, liés au tabac, à l'alcool, et à la nourriture.

Statistiques résumées de GWAS: marqueur, position, taille d'effet (beta ou odds ratio), erreur standard et valeur de p

2. DOCUMENTATION ET QUALITÉ DES DONNÉES

Question sans réponse.

Question sans réponse.

3. STOCKAGE ET SAUVEGARDE PENDANT LE PROCESSUS DE RECHERCHE

Serveur sécurisé de l'Institut Pasteur (Gaïa, accessible par Linux et l'outil "Maestro")

Voir 3a

4. EXIGENCES LEGALES ET ETHIQUES, CODES DE CONDUITE

L'ensemble des données sera anonyme et toute leur collection a fait l'objet de contrôle et autorisation éthiques dans les Universités/pays d'origine. La gestion des données suit les recommandations européennes RGPD.

Question sans réponse.

Question sans réponse.

5. PARTAGE DES DONNÉES ET CONSERVATION À LONG TERME

Partage possible sur demande dès l'obtention des données SAUF si un consortium de psychiatrie génétique impose un embargo.

Question sans réponse.

Linux via un serveur sécurisé.

Question sans réponse.

6. RESPONSABILITÉS ET RESSOURCES EN MATIÈRE DE GESTION DES DONNÉES

Romain ICICK
