

## Etude d'un polymorphisme humain dans les processus d'addiction à la nicotine.

Besson M<sup>a\*</sup>, Zoli M<sup>b</sup>, Granon S<sup>c</sup>, Guilloux JP<sup>d</sup>, Guiard B<sup>d</sup>, Repérant C<sup>d</sup>,  
Faure P<sup>e</sup>, Pons S<sup>a</sup>, Gardier A<sup>d</sup>, Maskos U<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques, Institut Pasteur, Paris, France*

<sup>b</sup>*Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, section of Physiology and Neurosciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy*

<sup>c</sup>*Neurobiologie de la Prise de Décision,*

*Centre de Neurosciences Paris-Sud, Orsay, France*

<sup>d</sup>*Neuropharmacologie des troubles anxieux-dépressifs et neurogénèse, Université Paris-Sud XI, France*

<sup>e</sup>*Neurobiologie des processus adaptatifs, Neurophysiologie et Comportement, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France*

La nicotine est le composé majoritairement responsable des propriétés addictives du tabac. Elle modifie le fonctionnement du cerveau en interagissant avec les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs). Ces récepteurs sont des protéines pentamériques composées de sous-unités alpha et beta, s'assemblant entre elles selon différentes combinaisons. Récemment, des études en génétique humaine ont rapporté une forte association entre un locus du chromosome 15 codant pour les sous-unités nicotiques  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$  et  $\beta 4$ , et une prédisposition au tabagisme. Notamment, un polymorphisme nucléotidique simple (SNP) a été identifié sur le gène de la sous-unité  $\alpha 5$  ( $\alpha 5$ SNP), qui confère un risque doublé de développer une dépendance tabagique. La sous-unité  $\alpha 5$  est exprimée dans un ensemble de structures cérébrales engagées au cours de l'addiction. Cependant, son implication dans les comportements contribuant à la dépendance, ainsi que les conséquences fonctionnelles du  $\alpha 5$ SNP restent à être déterminées. Dans ce contexte, nous avons examiné si des souris transgéniques 'knock-out' n'exprimant pas le gène de la sous-unité  $\alpha 5$  ( $\alpha 5$ -/-) présenterait des phénotypes comportementaux prédisposant à la vulnérabilité à l'addiction. Nous avons ensuite induit la réexpression, en utilisant des vecteurs lentiviraux chez ces souris, de la version soit sauvage soit mutée d' $\alpha 5$  dans des régions cérébrales ciblées. Nous avons observé que les souris  $\alpha 5$ -/- sont moins sensibles aux effets renforçants de la nicotine mais également à ses effets aversifs, et qu'elles présentent un ensemble de déficits émotionnels/motivationnels qui semblent soulagés par l'exposition à de fortes doses de nicotine. Nous avons également observé une altération de certains systèmes de neurotransmissions chez ces souris, notamment en réponse à la nicotine. En outre, nous avons identifié que la présence de la mutation  $\alpha 5$ SNP dans les régions cérébrales impliquées dans ces déficits entraîne un phénotype de type 'knock-out', suggérant que cette mutation entraîne une perte de fonction du nAChR *in vivo*. L'ensemble des données suggère que les porteurs de la mutation  $\alpha 5$ SNP pourraient consommer de forts taux de tabac selon une forme d'automédication.

**Mots Clés :** Addiction, nicotine, polymorphisme, modèles animaux.