

Une hypothèse nicotinique pour Covid-19 avec des implications préventives et thérapeutiques

Comptes Rendus Biologies 343 (2020) 33-39

Jean-Pierre Changeux ; Zahir Amoura ; Felix A. Rey ; Makoto Miyara

(traduction post-éditée par N. Bacaër, suggestions d'amélioration : nicolas.bacaer@ird.fr)



Résumé

L'épidémie de SARS-Cov-2 pose un problème considérable de santé publique à l'échelle planétaire. Il y a urgence extrême de découvrir des traitements qui se fondent sur les connaissances scientifiques disponibles. Nous proposons donc une hypothèse plausible mais provisoire qui puisse le moment venu contribuer à sauver des vies. Elle se fonde sur la littérature scientifique disponible et sur des données épidémiologiques nouvelles qui révèlent que le statut de fumeur paraît être un facteur de protection contre l'infection par SARS-Cov-2 [1]. Nous proposons l'hypothèse que le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) joue un rôle critique dans la pathophysiologie de l'infection Covid-19 et puisse représenter une cible pour la prévention et le contrôle de l'infection.

Texte de l'article

La maladie symptomatique de Covid-19 (causée par le virus SRAS-CoV-2) est observée chez 2,5 pour cent des individus infectés [2], ce qui indique une variabilité individuelle dans la présentation clinique. Parmi les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de Covid-19, les caractéristiques suivantes sont d'un intérêt particulier pour la compréhension de la patho-physiologie, à savoir: (1) en ambulatoire à issue favorable: troubles neurologiques / psychiatriques, en particulier perte de l'odorat qui est spécifique de la maladie et (2) chez les patients âgés hospitalisés de mauvais pronostic: syndrome hyperinflammatoire systémique avec augmentation des taux de cytokines circulantes et syndrome de détresse respiratoire aiguë atypique avec perte du contrôle neurologique de la régulation de la perfusion pulmonaire et vasoconstriction hypoxique [3]. Cela soulève la question de la base de la variabilité interindividuelle de la sensibilité à l'infection.

Le nAChR apparaît comme un indice hypothétique des principales manifestations cliniques du Covid-19. Il est admis que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) représente la principale molécule réceptrice du SRAS-CoV-2 [4 , 5 , 6]. ACE2 est exprimé au niveau transcriptomique dans le poumon, l'intestin grêle et le côlon, dans le rein, dans les testicules, dans le muscle cardiaque et dans le cerveau, mais la protéine n'est pas détectée dans le poumon [7]. Dans le cerveau, l'ACE2 est exprimé à la fois dans les neurones et dans la glie et est particulièrement présent dans le tronc cérébral et dans les régions responsables de la régulation des fonctions cardiovasculaires, y compris l'organe sous-fornical, le noyau paraventriculaire, le noyau du tractus solitarius et la médulle ventrolatérale rostrale [8]. Des récepteurs ou corécepteurs supplémentaires ne sont cependant pas exclus. La relation entre la nicotine et l'ACE2 a été explorée dans le cadre des maladies cardiovasculaires et pulmonaires [9]. Ainsi, dans le bras ACE / ANG II / AT1R, la nicotine augmente l'expression et / ou l'activité de la rénine, de l'ACE et de l'AT1R, alors que dans le bras compensatoire ACE2 / ANG- (1-7) / MasR, la nicotine régule à la baisse l'expression et / ou activité de ACE2 et AT2R, suggérant ainsi une contribution possible des récepteurs de l'acétylcholine dans la régulation de l'ACE2. Cette possibilité n'a pas encore été explorée dans le cadre des neuroinfections virales.

Il existe des preuves solides d'une action neurotrope de l'infection par le SRAS-CoV-2. Il a été démontré que les β -coronavirus auxquels appartient le SRAS-CoV-2 ne limitent pas leur présence aux voies respiratoires et envahissent fréquemment le SNC [10]. Cette propension a été documentée de manière convaincante pour le SRAS-CoV-1, le MERS-CoV et le coronavirus responsable de l'encéphalomyélite hémagglutinante porcine

(HEV 67N). Compte tenu de la forte similitude entre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2, il est fort probable que le SARS-CoV-2 possède également un potentiel similaire. Il a été proposé que la neuroinfection contribue potentiellement à la physiopathologie et aux manifestations cliniques du Covid-19 [10] avec le potentiel neuroinvasif du SRAS-CoV-2 a suggéré de jouer un rôle dans l'insuffisance respiratoire des patients Covid-19 [11 , 12]. Notre hypothèse nicotinique propose que le virus pourrait pénétrer dans le corps par les neurones du système olfactif et / ou par le poumon conduisant à différentes caractéristiques cliniques avec des résultats différents, et contraste avec l'opinion actuellement acceptée selon laquelle ACE2 est le principal récepteur du SRAS-CoV- 2 pour son entrée dans les cellules.

Comme mentionné, la perte de l'odorat survient fréquemment chez les patients atteints de Covid-19 [13]. En outre, plusieurs études ont rapporté que certains patients infectés par le SRAS-CoV-2 présentent des signes neurologiques tels que maux de tête (environ 8%), nausées et vomissements (1%) [11]. Plus récemment, une étude portant sur 214 patients Covid-19 [14] a en outre révélé qu'environ 88% (78/88) des patients sévères présentaient des manifestations neurologiques comprenant des maladies cérébrovasculaires aiguës et une altération de la conscience. Sur la base d'une enquête épidémiologique sur Covid-19, le délai médian entre le premier symptôme et la dyspnée était de 5,0 jours, jusqu'à l'hospitalisation de 7,0 jours et les soins intensifs de 8,0 jours [15]. Par conséquent, la période de latence peut être adéquate pour que le virus pénètre dans le système nerveux, envahisse le tronc cérébral et affecte les neurones médullaires des centres respiratoires. Cependant, une variabilité des signes neurologiques a été observée chez les patients souffrant d'anosmie, montrant en général une évolution légère sans atteinte pulmonaire, contrairement à ceux sans anosmie suggérant une diversité dans le mode de prolifération et / ou de progression du virus.

Il y a plus de 20 ans, Mohammed, Norrby & Kristensson [16], dans une étude pionnière, montraient avec une large diversité de virus (Poliovirus, Herpes simplex virus, West Nile virus, Vesicular Stomatitis Virus, influenza H1N1 virus [17]), que les virus pénètrent dans l'épithélium olfactif et progressent d'abord par la voie olfactive dans une direction antérograde puis de manière rétrograde vers les neurones réticulaires se projetant vers les bulbes olfactifs, les neurones raphé médians (sérotoninergiques) et la bande diagonale ventrale et horizontale (cholinergique) [16 , 18]. Ce schéma de voie d'infection olfactive [18] a été récemment étendu à l'infection Covid-19 [2 , 11]. Pour étudier plus en détail les aspects moléculaires de la propagation du Covid-19 dans le cerveau et sa pharmacologie, nous avons été aidés par de nombreuses études sur le virus de la rage (RABV), un virus à ARN simple brin à polarité négative qui est distinct des coronavirus [18 , 19 , 20]. Les nAChR se sont révélés être les premiers récepteurs du RABV [21]. Des études structurales ont en outre révélé qu'une courte région dans l'ectodomaine de la glycoprotéine du virus de la rage présente une similitude de séquence avec certaines toxines de serpent [20 , 22] qui ont été initialement utilisées pour isoler le nAChR des organes électriques des poissons [23]. Ces toxines de serpent [24] sont connus pour se lier avec une affinité élevée et une sélectivité exquise au récepteur musculaire périphérique, ainsi qu'à certains récepteurs cérébraux [25 , 26]. La région de type neurotoxine de la glycoprotéine du virus de la rage a inhibé les réponses à l'acétylcholine des nAChR $\alpha 4\beta 2$ in vitro, tout comme l'ectodomaine de pleine longueur de la glycoprotéine du virus de la rage [20]. Les mêmes peptides ont modifié de manière significative un comportement induit par nAChR chez *C. elegans* et augmenté les niveaux d'activité locomotrice lorsqu'ils sont injectés dans le SNC de souris [20]. Le nAChR joue donc un rôle critique dans l'interaction hôte-pathogène dans le cas du RABV. En outre, une grande variété d'oligomères nAChR est distribuée dans tout le cerveau, y compris les neurones du noyau réticulaire et la moelle épinière, les oligomères nAChR $\alpha 4\beta 2$ et $\alpha 7$ étant les plus fréquents [27]. L'hypothèse que nous souhaitons explorer est de savoir quelles implications ces données peuvent avoir pour l'infection par le SRAS-CoV-2 et nous suggérons un rôle important du nAChR dans la maladie.

On suppose que la voie nAChR est engagée dans le syndrome inflammatoire Covid-19. Le système nerveux, à travers le nerf vague, peut inhiber de manière significative et rapide la libération de TNF macrophage et atténuer les réponses inflammatoires systémiques [28]. Ce mécanisme physiologique, appelé «voie anti-inflammatoire cholinergique», a des implications majeures en immunologie et en thérapeutique. La production de cytokines des macrophages - l'un des principaux types de cellules présentes dans le liquide bronchoalvéolaire - est sous le contrôle physiologique de l'auto / paracrine acétylcholine par le biais de leurs nAChR [29]. Suite à une dérégulation des nAChR des macrophages, le profil des cytokines massivement sécrétées comprend Il1, Il6, TNF et Il18. Ce profil de cytokines montre des analogies frappantes avec le syndrome de tempête de cytokines, conduisant au syndrome hyperinflammatoire décrit dans un sous-groupe de patients Covid-19 [30]. La coagulopathie systémique avec thrombose veineuse et artérielle est l'un des aspects critiques de la morbidité et de la mortalité du Covid-19. Conformément à notre hypothèse, il faut

noter que la carence hématopoïétique en $\alpha 7$ -nAChR augmente le statut réactif plaquettaire, ce qui pourrait expliquer la présentation thrombogène du Covid-19 [31]. Bien que des inhibiteurs sélectifs des cytokines (par exemple, l'anakinra antagoniste des récepteurs de l'IL1 ou le tocilizumab anti-IL6) aient été proposés pour le contrôle de la tempête de cytokines Covid-19, leur efficacité doit encore être explorée. Il est intéressant de noter que les agonistes $\alpha 7$, y compris la nicotine, se sont avérés efficaces pour réduire la production de cytokines macrophages et l'inflammation dans des modèles animaux de pancréatite [32] et de péritonite [33]. Dans ce contexte, un traitement nicotinique qui pourrait éventuellement antagoniser l'action de blocage du SRAS-CoV-2 sur l'AChR par une éventuelle modulation de l'interaction ACE2 - nAChR, agirait plus tôt que les thérapies anti-cytokines. La modulation du nAChR par Covid-19 pourrait provisoirement expliquer les caractéristiques hyperinflammatoires observées dans un sous-groupe de patients Covid-19, imitant de bonne foi le syndrome d'activation des macrophages.

À noter, notre hypothèse pourrait expliquer la forte prévalence de l'obésité et du diabète sucré observée dans les formes sévères de Covid19. La diminution de l'activité du nerf vague précédemment décrite dans ces deux maladies pourrait être potentialisée par la dérégulation des récepteurs nicotiniques provoquée par Covid-19, conduisant à un état hyperinflammatoire souvent rapporté chez les patients obèses [29].

Les nAChR sont présents dans l'épithélium pulmonaire. Le système cholinergique non neuronal contribue à la régulation des fonctions cellulaires telles que l'interaction cellule-cellule, l'apoptose et la prolifération et il est bien établi que les cellules épithéliales bronchiques humaines contiennent des nAChR. L'épithélium des voies respiratoires exprime les sous-unités $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\beta 2$ et $\beta 4$ -nAChRs [34 , 35 , 36 , 37] et leur contribution a été discutée dans le cadre de la prolifération-différenciation des cellules basales épithéliales des voies aériennes et leur altération dans les cancers du poumon [38]. Ces nAChR sont mentionnés ici comme des cibles possibles d'une infection pulmonaire par Covid-19, qui se produirait en même temps et / ou en conséquence de la neuro-infection. De plus, les nAChR sont impliqués dans la régulation de la perfusion pulmonaire, qui semble être perturbée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë atypique rapporté chez les patients Covid-19 [3].

Un effet protecteur potentiel du tabagisme et de la nicotine sur l'infection par le SRAS-CoV-2 a été noté. Jusqu'à récemment [39], aucune conclusion définitive ne pouvait être tirée des études évaluant les taux de fumeurs actuels de Covid-19. Toutes ces études [40 , 41 , 42 , 43 , 44 , 45 , 46 , 47 , 48], bien que rapportant de faibles taux de fumeurs actuels, allant de 1,4% à 12,5%, n'ont pas pris en compte les principaux facteurs de confusion potentiels du tabagisme y compris l'âge et le sexe. Dans l'étude que deux d'entre nous signalent [1], les taux de tabagisme actuel restent inférieurs à 5% même lorsque les principaux facteurs de confusion de la consommation de tabac, à savoir l'âge et le sexe, le statut de patient hospitalisé ou ambulatoire, ont été pris en compte. Par rapport à la population générale française, la population de Covid-19 présentait un taux de fumeur quotidien actuel significativement plus faible de 80,3% pour les patients ambulatoires et de 75,4% pour les patients hospitalisés. Ainsi, le statut tabagique actuel semble être un facteur de protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Bien que la chimie de la fumée de tabac soit complexe, ces données sont cohérentes avec l'hypothèse selon laquelle son rôle protecteur a lieu par action directe sur divers types de nAChR exprimés dans les neurones, les cellules immunitaires (y compris les macrophages), les tissus cardiaques, les poumons et les vaisseaux sanguins.

Des mécanismes impliqués dans Covid-19 en tant que maladie nAChR pourraient être suggérés à titre provisoire. Il existe des preuves structurelles à l'appui de l'hypothèse que le virus SRAS-CoV-2 est un agent nicotinique. La structure radiographique récemment rapportée de l'ectodomaine de la glycoprotéine (G) RABV [49] montre que la région correspondant au peptide de type neurotoxine est exposée à la surface G, en accord avec le fait que cette région fait partie du principal antigénique région II du RABV [50]. La structure cryo-EM récemment publiée de la protéine trimérique de pointe SARS-CoV-2 (S) [51 , 52] a révélé une insertion par rapport à celle du SARS-CoV-1, dans une boucle désordonnée dans la structure rapportée, et qui a une séquence polybasique qui correspond à un site furine. Surtout, cette boucle exposée de la protéine SARS-CoV-2 S contient également un motif qui est homologue à celui des neurotoxines de serpent et à la région de type neurotoxine RABV (figure 1). Cette observation soutient l'hypothèse que le virus SARS-CoV-2 lui-même est un bloqueur du nAChR.

		AA												
COBRA TOXIN		C	D	G	F	C	S	S	.	R	G	K	R	
RABV G (CVS)	189-	C	D	I	F	T	N	S	.	R	G	K	R	-199
RABV G (ERA)		C	D	I	F	T	N	S	.	R	G	K	R	
RABV G (Mod. ERA)		C	D	I	F	T	N	S	.	D	G	K	R	
BUNGAROTOXIN		C	D	A	F	C	S	S	.	R	G	K	V	
SARS-COV-2 S	674-	Y	Q	T	Q	T	N	S	P	R	R	A	R	-685

Figure 1. Les motifs de neurotoxines. Alignement des séquences d'acides aminés des motifs trouvés dans les toxines des serpents des genres *Ophiophagus* (cobra) et *Bungarus*, dans G de trois souches de RABV et dans S de SARS-CoV-2.

La nicotine peut être suggérée comme agent préventif potentiel contre l'infection par Covid-19. Les preuves épidémiologiques / cliniques et les résultats *in silico* peuvent suggérer que l'infection à Covid-19 est une maladie nAChR qui pourrait être prévenue et contrôlée par la nicotine. La nicotine entrerait alors en concurrence stérique ou allostérique avec la liaison du SRAS-CoV-2 au nAChR. Cela légitime l'utilisation de la nicotine comme agent protecteur contre l'infection par le SRAS-CoV-2 et les déficits ultérieurs qu'elle provoque dans le SNC. Ainsi, afin de prévenir l'infection et la rétro-propagation du virus à travers le SNC, nous prévoyons un test thérapeutique contre Covid-19 avec des patchs de nicotine (et autres agents nicotiques) ou d'autres modes d'administration (comme le reniflement / la mastication) en hospitalisation. patients et dans la population générale.

En conclusion, nous proposons, et essayons de justifier, l'hypothèse selon laquelle les nAChR jouent un rôle critique dans la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2 et en conséquence proposons la nicotine et les agents nicotiques orthostériques et / ou allostériques comme thérapie possible du SRAS- Infection au CoV-2. Il est intéressant de noter que l'ivermectine, dont il a récemment été démontré qu'elle inhibe la réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules *in vitro* [53], est un modulateur allostérique positif de l'7 nAChR [54]. L'hypothèse nicotinique pourrait encore être contestée par des études cliniques supplémentaires et par des observations expérimentales déterminant si le SRAS-CoV-2 interagit physiquement avec le nAChR *in vitro*, par exemple par des enregistrements électrophysiologiques, une EM haute résolution et des études sur des modèles animaux. D'autres travaux devraient également préciser les relations encore énigmatiques entre l'ACE2 et les nAChR dans le système nerveux.

Il ne faut pas oublier que la nicotine est une drogue d'abus [55] responsable de la dépendance au tabac. Le tabagisme a des conséquences pathologiques graves et reste un grave danger pour la santé. Pourtant, dans des milieux contrôlés, les agents nicotiques pourraient fournir un traitement efficace pour une infection aiguë telle que Covid-19.

Remerciements

Nous tenons à remercier spécialement le Pr. Serge Haroche pour l'établissement du contact entre JPC et ZA. Nous remercions le Dr Pablo Guardado Calvo (Institut Pasteur, Paris) pour l'analyse de la séquence d'acides aminés du motif neurotoxique, Pr. Florence Tubach pour des discussions fructueuses, Pr. Gérard Orth pour son précieux soutien et ses discussions, Pr. Daniel Louvard et Pr. Henri Korn pour les encouragements. JPC reconnaît les échanges utiles avec le Dr Abdul Mohammed et le Dr Kister Kristensson aux premiers stades de la réflexion et le réseau de discussions partagées de l'Institut Pasteur organisé par le Département de Neurosciences et son ancien Président Pr. PM Lledo. Nous remercions le Dr Kurt Sailor d'avoir soigneusement édité le texte.

Intérêts financiers concurrents

Les auteurs déclarent une absence d'intérêts financiers en compétition.

Références

1. M. Miyara; F. Tubach; V. Martinez; C. Panzini-Morelot; J. Pernet; J. Haroche; A. Demoule; G. Gorochov; E. Caumes; P. Hausfater; A. Combes; T. Similowski; Z. Amoura Low incidence of daily active smokers in patients with symptomatic COVID19 (2020)
2. S. A. Lauer; K. H. Grantz; Q. Bi; F. K. Jones; Q. Zheng; H. R. Meredith; A. S. Azman; N. G. Reich; J. Lessler The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application, *Ann. Intern. Med.* (2020)
3. L. Gattinoni; S. Coppola; M. Cressoni; M. Busana; D. Chiumello Covid-19 does not lead to a ‘typical’ acute respiratory distress syndrome, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2020)
4. M. Hoffmann; H. Kleine-Weber; S. Schroeder; N. Kruger; T. Herrler; S. Erichsen; T. S. Schiergens; G. Herrler; N. H. Wu; A. Nitsche; M. A. Muller; C. Drosten; S. Pohlmann SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor, *Cell* (2020)
5. J. Lan; J. Ge; J. Yu; S. Shan; H. Zhou; S. Fan; Q. Zhang; X. Shi; Q. Wang; L. Zhang; X. Wang Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor, *Nature* (2020)
6. R. Yan; Y. Zhang; Y. Li; L. Xia; Y. Guo; Q. Zhou Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2, *Science*, Volume 367 (2020), pp. 1444-1448
7. F. Hikmet; L. Méar; M. Uhlén; C. Lindskog The protein expression profile of ACE2 in human tissues (2020) (bioRxiv preprint 2020.03.31.016048)
8. H. Xia; E. Lazartigues Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function, *Curr Hypertens Rep*, Volume 12 (2010), pp. 170-175
9. J. M. Oakes; R. M. Fuchs; J. D. Gardner; E. Lazartigues; X. Yue Nicotine and the renin-angiotensin system, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, Volume 315 (2018), p. R895-R906
10. L. Steardo; L. Steardo Jr.; R. Zorec; A. Verkhatsky Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19, *Acta Physiol (Oxf)* (2020), 13473
11. Y. C. Li; W. Z. Bai; T. Hashikawa The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients, *J Med Virol* (2020)
12. A. M. Baig; A. Khaleeq; U. Ali; H. Syeda Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms, *ACS Chem Neurosci*, Volume 11 (2020), pp. 995-998
13. S. B. Gane; C. Kelly; C. Hopkins Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?, *Rhinology* (2020)
14. Ling Mao MW; Shanghai Chen; Quanwei He; Jiang Chang; Candong Hong; Yifan Zhou; David Wang; Yanan Li; Huijuan Jin; Bo Hu Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study, 2020 (medRxiv preprint 2020.02.22.20026500)
15. D. Wang; B. Hu; C. Hu; F. Zhu; X. Liu; J. Zhang; B. Wang; H. Xiang; Z. Cheng; Y. Xiong; Y. Zhao; Y. Li; X. Wang; Z. Peng Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China, *JAMA* (2020)
16. A. H. Mohammed; E. Norrby; K. Kristensson Viruses and behavioural changes: a review of clinical and experimental findings, *Rev Neurosci*, Volume 4 (1993), pp. 267-286
17. C. Tesoriero; A. Codita; M. D. Zhang; A. Cherninsky; H. Karlsson; G. Grassi-Zucconi; G. Bertini; T. Harkany; K. Ljungberg; P. Liljestrom; T. G. Hokfelt; M. Bentivoglio; K. Kristensson H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice, *Proc Natl Acad Sci USA* (2016), pp. 113 368-377
18. K. Kristensson Microbes’ roadmap to neurons, *Nat Rev Neurosci*, Volume 12 (2011), pp. 345-357
19. M. A. MacGibeny; O. O. Koyuncu; C. Wirblich; M. J. Schnell; L. W. Enquist Retrograde axonal transport of rabies virus is unaffected by interferon treatment but blocked by emetine locally in axons, *PLoS Pathog*, Volume 14 (2018), 1007188
20. K. Hueffer; S. Khatri; S. Rideout; M. B. Harris; R. L. Papke; C. Stokes; M. K. Schulte Rabies virus modifies host behaviour through a snake-toxin like region of its glycoprotein that inhibits neurotransmitter receptors in the CNS, *Sci Rep*, Volume 7 (2017), 12818
21. T. L. Lentz; T. G. Burrage; A. L. Smith; J. Crick; G. H. Tignor Is the acetylcholine receptor a rabies virus receptor?, *Science*, Volume 215 (1982), pp. 182-184
22. T. L. Lentz; E. Hawrot; P. T. Wilson Synthetic peptides corresponding to sequences of snake venom neurotoxins and rabies virus glycoprotein bind to the nicotinic acetylcholine receptor, *Proteins*, Volume 2 (1987), pp. 298-307
23. J. P. Changeux; M. Kasai; C. Y. Lee Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein, *Proc Natl Acad Sci USA*, Volume 67 (1970), pp. 1241-1247

24. C. Y. Lee; C. C. Chang Modes of actions of purified toxins from elapid venoms on neuromuscular transmission, *Mem Inst Butantan*, Volume 33 (1966), pp. 555-572
25. P. J. Corringer; F. Poitevin; M. S. Prevost; L. Sauguet; M. Delarue; J. P. Changeux Structure and pharmacology of pentameric receptor channels: from bacteria to brain, *Structure*, Volume 20 (2012), pp. 941-956
26. M. Cecchini; J. P. Changeux The nicotinic acetylcholine receptor and its prokaryotic homologues: Structure, conformational transitions & allosteric modulation, *Neuropharmacology*, Volume 96 (2015), pp. 137-149
27. C. Gotti; F. Clementi Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology, *Prog Neurobiol*, Volume 74 (2004), pp. 363-396
28. H. Wang; M. Yu; M. Ochani; C. A. Amella; M. Tanovic; S. Susarla; J. H. Li; H. Yang; L. Ulloa; Y. Al-Abed; C. J. Czura; K. J. Tracey Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation, *Nature*, Volume 421 (2003), pp. 384-388
29. V. A. Pavlov; K. J. Tracey The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism, *Nat Rev Endocrinol*, Volume 8 (2012), pp. 743-754
30. G. Chen; D. Wu; W. Guo; Y. Cao; D. Huang; H. Wang; T. Wang; X. Zhang; H. Chen; H. Yu; M. Zhang; S. Wu; J. Song; T. Chen; M. Han; S. Li; X. Luo; J. Zhao; Q. Ning Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019, *J Clin Invest* (2020)
31. S. Kooijman; I. Meurs; M. Stoep; K. L. Habets; B. Lammers; J. F. Berbee; L. M. Havekes; M. Eck; J. A. Romijn; S. J. Korporaal; P. C. Rensen Hematopoietic alpha7 nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status, but does not aggravate atherosclerosis, *J Thromb Haemost*, Volume 13 (2015), pp. 126-135
32. D. J. van Westerloo; I. A. Giebelen; S. Florquin; M. J. Bruno; G. J. Larosa; L. Ulloa; K. J. Tracey; T. Poll The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice, *Gastroenterology*, Volume 130 (2006), pp. 1822-1830
33. D. J. van Westerloo; I. A. Giebelen; S. Florquin; J. Daalhuisen; M. J. Bruno; A. F. Vos; K. J. Tracey; T. Poll The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis, *J Infect Dis*, Volume 191 (2005), pp. 2138-2148
34. S. Zia; A. Ndoye; V. T. Nguyen; S. A. Grando Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, Volume 97 (1997), pp. 243-262
35. A. D. Maus; E. F. Pereira; P. I. Karachunski; R. M. Horton; D. Navaneetham; K. Macklin; W. S. Cortes; E. X. Albuquerque; B. M. Conti-Fine Human and rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors, *Mol Pharmacol*, Volume 54 (1998), pp. 779-788
36. D. L. Carlisle; T. M. Hopkins; A. Gaither-Davis; M. J. Silhanek; J. D. Luketich; N. A. Christie; J. M. Siegfried Nicotine signals through muscle-type and neuronal nicotinic acetylcholine receptors in both human bronchial epithelial cells and airway fibroblasts, *Respir Res*, Volume 5 (2004) no. 27
37. K. Maouche; M. Polette; T. Jolly; K. Medjber; I. Cloez-Tayarani; J. P. Changeux; H. Burlet; C. Terryn; C. Coraux; J. M. Zahm; P. Birembaut; J. M. Tournier {alpha}7 nicotinic acetylcholine receptor regulates airway epithelium differentiation by controlling basal cell proliferation, *Am J Pathol*, Volume 175 (2009), pp. 1868-1882
38. W. L. Cheng; K. Y. Chen; K. Y. Lee; P. H. Feng; S. M. Wu Nicotinic-nAChR signaling mediates drug resistance in lung cancer, *J Cancer*, Volume 11 (2020), pp. 1125-1140
39. G. Lippi; B. M. Henry Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Eur J Intern Med* (2020)
40. W. J. Guan; Z. Y. Ni; Y. Hu; W. H. Liang; C. Q. Ou; J. X. He; L. Liu; H. Shan; C. L. Lei; D. S. C. Hui; B. Du; L. J. Li; G. Zeng; K. Y. Yuen; R. C. Chen; C. L. Tang; T. Wang; P. Y. Chen; J. Xiang; S. Y. Li; J. L. Wang; Z. J. Liang; Y. X. Peng; L. Wei; Y. Liu; Y. H. Hu; P. Peng; J. M. Wang; J. Y. Liu; Z. Chen; G. Li; Z. J. Zheng; S. Q. Qiu; J. Luo; C. J. Ye; S. Y. Zhu; N. S. Zhong Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, *N Engl J Med* (2020)
41. C. Huang; Y. Wang; X. Li; L. Ren; J. Zhao; Y. Hu; L. Zhang; G. Fan; J. Xu; X. Gu; Z. Cheng; T. Yu; J. Xia; Y. Wei; W. Wu; X. Xie; W. Yin; H. Li; M. Liu; Y. Xiao; H. Gao; L. Guo; J. Xie; G. Wang; R. Jiang; Z. Gao; Q. Jin; J. Wang; B. Cao Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*, Volume 395 (2020), pp. 497-506
42. Jie Liu; Liu Ouyang; Pi Guo; Hai sheng Wu; Peng Fu; Yu liang Chen; Dan Yang; Xiao yu Han; Yu kun Cao; Osamah Alwalid; Juan Tao; Shu yi Peng; He shui Shi; Fan Yang; Chuan sheng Zheng

- Epidemiological, clinical characteristics and outcome of medical staff infected with Covid-19 in Wuhan, China: A retrospective case series analysis, 2020 (medRxiv preprint 2020.03.09.20033118)
43. W. Liu; Z. W. Tao; W. Lei; Y. Ming-Li; L. Kui; Z. Ling; W. Shuang; D. Yan; L. Jing; H. G. Liu; Y. Ming; H. Yi Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease, *Chin Med J (Engl)* (2020)
 44. P. Mo; Y. Xing; Y. Xiao; L. Deng; Q. Zhao; H. Wang; Y. Xiong; Z. Cheng; S. Gao; K. Liang; M. Luo; T. Chen; S. Song; Z. Ma; X. Chen; R. Zheng; Q. Cao; F. Wang; Y. Zhang Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China, *Clin Infect Dis* (2020)
 45. S. Wan; Y. Xiang; W. Fang; Y. Zheng; B. Li; Y. Hu; C. Lang; D. Huang; Q. Sun; Y. Xiong; X. Huang; J. Lv; Y. Luo; L. Shen; H. Yang; G. Huang; R. Yang Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing, *J Med Virol* (2020)
 46. X. Yang; Y. Yu; J. Xu; H. Shu; J. Xia; H. Liu; Y. Wu; L. Zhang; Z. Yu; M. Fang; T. Yu; Y. Wang; S. Pan; X. Zou; S. Yuan; Y. Shang Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir Med* (2020)
 47. J. J. Zhang; X. Dong; Y. Y. Cao; Y. D. Yuan; Y. B. Yang; Y. Q. Yan; C. A. Akdis; Y. D. Gao Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy* (2020)
 48. F. Zhou; T. Yu; R. Du; G. Fan; Y. Liu; Z. Liu; J. Xiang; Y. Wang; B. Song; X. Gu; L. Guan; Y. Wei; H. Li; X. Wu; J. Xu; S. Tu; Y. Zhang; H. Chen; B. Cao Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet*, Volume 395 (2020), pp. 1054-1062
 49. F. Yang; S. Lin; F. Ye; J. Yang; J. Qi; Z. Chen; X. Lin; J. Wang; D. Yue; Y. Cheng; H. Chen; Y. You; Z. Zhang; Y. Yang; M. Yang; H. Sun; Y. Li; Y. Cao; S. Yang; Y. Wei; G. F. Gao; G. Lu Structural analysis of rabies virus glycoprotein reveals pH-dependent conformational changes and interactions with a neutralizing antibody, *Cell Host Microbe*, Volume 27 (2020), pp. 441-453 (e7)
 50. A. B. Bakker; W. E. Marissen; R. A. Kramer; A. B. Rice; W. C. Weldon; M. Niezgod; C. A. Hanlon; S. Thijsse; H. H. Backus; J. Kruif; B. Dietzschold; C. E. Rupprecht; J. Goudsmit Novel human monoclonal antibody combination effectively neutralizing natural rabies virus variants and individual in vitro escape mutants, *J Virol*, Volume 79 (2005), pp. 9062-9068
 51. D. Wrapp; N. Wang; K. S. Corbett; J. A. Goldsmith; C. L. Hsieh; O. Abiona; B. S. Graham; J. S. McLellan Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation, *Science*, Volume 367 (2020), pp. 1260-1263
 52. A. C. Walls; Y. J. Park; M. A. Tortorici; A. Wall; A. T. McGuire; Veesler D. Structure Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein, *Cell* (2020)
 53. L. Caly; J. D. Druce; M. G. Catton; D. A. Jans; K. M. Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, *Antiviral Res*, Volume 2020, 104787
 54. R. M. Krause; B. Buisson; S. Bertrand; P. J. Corringer; J. L. Galzi; J. P. Changeux; D. Bertrand Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor, *MolPharmacol*, Volume 53 (1998), pp. 283-294
 55. J. P. Changeux Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice, *Nat Rev Neurosci*, Volume 11 (2010), pp. 389-401