

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 septembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LEGRAND Mélanie**

Titre de la thèse : « *Nouvelles approches de la physiopathologie de la dysplasie fibreuse des os et du syndrome de Mc Cune Albright - étude NT-DYS (new targets in fibrous dysplasia)* »



### Résumé

La dysplasie fibreuse des os (DF) ou syndrome de Mc Cune Albright – est une maladie osseuse rare due à mutation du gène GNAS, à l'origine d'une activation constitutive de la voie Gs $\alpha$  et d'une production incontrôlée d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans les cellules mutées. L'amélioration des connaissances scientifiques sur la physiopathologie de la maladie est nécessaire afin de pallier l'absence de marqueur pronostique et de traitement curatif disponible. Dans ce contexte, nous avons conduit l'étude NT-DYS (New Target in fibrous DYSplasia), un projet de recherche transversale, clinique et fondamentale dont l'objectif général est d'explorer les cibles géniques et les mécanismes moléculaires impliqués dans la DF.

Dans une première étude, nous avons étudié le rôle de la glycoprotéine Autotaxine, dont le médiateur actif l'acide lysophosphatidique, module l'ostéogenèse et l'ostéoclastogenèse, dans la DF. Nos résultats préliminaires ont suggéré que la production d'ATX par les ostéoblastes était médiée par la voie Gs $\alpha$  et notamment la PTH. Nous avons alors étudié *in vitro* l'activité potentielle d'un d'axe de régulation PTH/Gs/ATX dans la DF et les pathologies liées à GNAS/PTH. Ces travaux ont été menés *in vitro* dans des ostéoblastes murins traités par PTH ainsi que par des stimulateurs de la voie Gs $\alpha$ , dans les prélèvements cellulaires, sériques et osseux de la souris Gs $\alpha$ R201C - un modèle murin de DF- et dans les ostéoblastes et le sérum de patients atteints de DF. Nos résultats montrent que l'expression génique et la protéine ATX sont régulées par la voie Gs $\alpha$  et l'AMPc. Ces données nécessitent cependant d'être confirmées sur de plus larges effectifs.

De plus, nous avons visualisés la présence spécifique de mastocytes exprimant fortement l'ATX au sein de lésions osseuses murines de DF. L'ATX, en tant que gène cible de l'AMPc, pourrait être une cible potentielle dans la physiopathologie de la DF et ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques. La découverte d'un afflux de mastocytes au sein des lésions de DF chez les souris Gs $\alpha$ R201C représente également une nouvelle piste de recherche.

Dans le second axe de nos travaux, le rôle des microARNs, petits ARNs non codants régulateurs épigénétiques de l'homéostasie osseuse, a été étudié dans la DF.

Nos précédents travaux ont identifié la surexpression de 6 microARNs dans le sérum des patients atteints de DF. Ce nouveau travail montre que l'expression de 3 de ces microARNs est augmentée dans les ostéoblastes, le tissu osseux et le sérum des souris *GsaR201C* ce qui suggère l'association de l'altération du remodelage osseux avec la synthèse et l'excrétion des microARNs par les ostéoblastes, dans la maladie. Cependant, le rôle fonctionnel de ces microARNs doit être confirmé par des études de gain et perte de fonction dans les ostéoblastes. Enfin, dans ce projet translationnel, deux études cliniques ont été réalisées.

L'évaluation de l'impact de l'organisation en centre de référence des maladies rares sur la prise en charge des patients atteints de DF, montre une amélioration de l'activité de soin grâce à cette organisation, en soulignant toutefois le retard d'accès aux soins spécialisés des patients atteints de DF. La seconde étude clinique, en cours, vise à évaluer la prévalence des tumeurs du pancréas dans la DF, du fait du potentiel oncogénique décrit de la mutation *GNAS*.

Mots-clés : Dysplasie Fibreuse des os, Autotaxine, MicroARNs, ostéoblastes.