

Titre:

Rôle de la lignée myélomonocytaire dans les atteintes associées au syndrome de Noonan

Mots clés: Maladies génétiques, macrophage, sénescence, inflammation

Résumé:

L'objectif général de ce projet de thèse est de mieux comprendre la physiopathologie du syndrome de Noonan (SN) afin de développer des approches thérapeutiques efficaces et spécifiques.

Le SN est une maladie génétique assez fréquente (1/2000 naissances vivantes) associant des anomalies cranio-faciales, des cardiopathies, un retard de croissance et des défauts d'apprentissage. En plus de ces atteintes congénitales, les patients présentent un large spectre d'atteintes suggestives d'un vieillissement précoce : anomalies osseuses (e.g. masse osseuse réduite), faiblesse musculaire, prédisposition aux désordres myéloprolifératifs (e.g. leucémie myélomonocytaire juvénile, LMMJ), désordres métaboliques (e.g. résistance à l'insuline). A ce jour, il n'y a pas de thérapie spécifique efficace pour les patients SN et les approches existantes sont surtout symptomatiques. Un enjeu essentiel est donc d'identifier les mécanismes physiopathologiques communs aux différents traits cliniques post-nataux/évolutifs afin de proposer des cibles spécifiques pour de futures thérapies. Les travaux des 20 dernières années ont démontré que le SN est principalement dû à des mutations de PTPN11, codant pour la tyrosine phosphatase SHP2, ou d'autres gènes codant des acteurs ou des régulateurs de la voie de signalisation RAS/Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK), et que l'activation soutenue de la cascade RAS/MAPK constitue un mécanisme pathogénétique commun. Cependant, la nature germinale de la maladie et la grande variété des traits cliniques ont limité la plupart des études physiopathologiques à des approches organo-centrées, si bien que les effets indirects ou systémiques restent méconnus.

De façon intéressante, nos travaux et d'autres ont permis d'obtenir des évidences fortes quant à un lien entre les différentes atteintes du SN et une dysfonction des cellules de la lignée myélomonocytaire (e.g. précurseurs myéloïdes, ostéoclastes, monocytes/macrophages). En effet, les LMMJ associées au SN sont dues à une myélogénèse incontrôlée, la réduction de masse osseuse est en lien avec une augmentation de l'ostéoclastogénèse, et l'insulino-résistance est une conséquence de la dérégulation des macrophages.

Sur la base de ces résultats originaux, nous posons l'hypothèse d'une dysfonction commune des cellules de la lignée myélomonocytaire comme source des différents traits du SN. Ainsi, notre projet vise maintenant à 1) évaluer la contribution relative des cellules myélomonocytaires au développement des différentes atteintes du SN (LMMJ, anomalies osseuses, désordres métaboliques, complications cardiovasculaires), 2) comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui confèrent à ces cellules leur potentiel physiopathologique, avec un focus particulier sur le potentiel pro-sénescence de l'hyperactivation de la voie RAS/MAPK et 3) de transférer les résultats obtenus à la clinique.

Pour atteindre ces objectifs, nous privilégierons une approche translationnelle, globale, tirant parti de 1) notre expertise dans la physiopathologie du SN, 2) une large palette d'approches pour altérer les cellules myéloïdes dans des modèles pré-cliniques (souris et poisson-zèbre Knock in) et évaluer les conséquences sur les traits post-nataux/évolutifs du SN et 3) une importante cohorte de patients, largement documentée (histoire personnelle, génétique,

paramètres cliniques/auxologiques) associée à une collection biologique fournie et aux résultats d'essais cliniques en cours.

Nous pensons démontrer qu'une dysfonction des cellules du lignage myéloïde, en lien avec une sénescence accrue, participe à de multiples aspects du SN, mettant ainsi en lumière un mécanisme physiopathologique fondateur, qui pourrait alimenter le développement de stratégies thérapeutiques innovantes. Au-delà des maladies rares, ces résultats permettront de mieux comprendre la biologie des cellules myélomonocytaires et certaines pathologies plus fréquentes les impliquant.

Contexte

Bien que les maladies rares ne concernent par définition que peu d'individus (moins d'une personne sur 2000), il existe entre 6000 et 7000 maladies rares avec une prévalence combinée d'1/20, soit 3 millions de personnes en France et 30 millions en Europe. Les maladies rares sont généralement sévères, chroniques et progressives. Pour nombreuses d'entre elles, on observe les premiers signes de maladie dès la naissance ou l'enfance. A date, il n'existe pas de traitement curatif des ces maladies rares, seulement de leurs symptômes. Les maladies rares représentent un enjeu de santé publique, classé au rang d'axe prioritaire du gouvernement, afin de proposer des traitements et des soins médicaux appropriés pour améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients.

De plus, les maladies génétiques partagent souvent des symptômes communs avec des maladies chroniques plus fréquentes (e.g. maladies cardiovasculaires, métaboliques ou endocriniennes, cancers), qui sont de loin les principales causes de mortalité ou d'incapacité.

Dans le cadre de notre étude, comprendre le lien entre les dysfonctions des cellules myéloïdes et les atteintes du SN pourrait avoir des retombées plus larges pour identifier des mécanismes physiopathologiques de maladies plus communes, et à terme proposer des cibles thérapeutiques pour leur traitement.

Références

Tajan, M., Paccoud, R., Branka, S., Edouard, T. and Yart, A* (2018). The Rasopathy family: Consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway. **Endocrine reviews** 39(5):676-700. doi: 10.1210/er.2017-00232

Tajan, M., Pernin-Grandjean, J., Beton, N., Gennero, I., Capilla, F., Neel B.G., Araki, T., Valet, Ph., Tauber, M., Salles, J-P., Yart, A., Edouard, T. (2018). Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. **Hum. Mol. Genet**, 2018 Jul 1;27(13):2276-2289

Tajan, M., Batut, A., Cadoudal, T., Deleruyelle, S., Le Gonidec, S., Saint Laurent, C., Vomscheid, M., Wanecq, E., Tréguer, K., De Rocca Serra, A., Vinel, C., Marques, MA., Pozzo, J., Kunduzova, O., Salles, JP., Tauber, M., Raynal, P., Cavé, H., Edouard, T., Valet, P., Yart, A*. (2014). LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 111(42):E4494-503.

Profil et compétences requis:

Nous recherchons un candidat très motivé, persévérant, impliqué et passionné par la recherche. La curiosité et la créativité sont essentielles, autant que la capacité à travailler en équipe, et à fédérer of scientific interactions on state-of-the-art technologies.

Pour postuler, merci de contacter : Pr Philippe Valet - philippe.valet@inserm.fr