

## Génétique et os

L'os est un tissu minéralisé richement vascularisé et innervé qui sait s'adapter aux contraintes mécaniques, servir de réserve calcique et héberger la moelle hématopoïétique. Les récents progrès de la génétique moléculaire ont permis une avancée majeure sur la compréhension de la mise en place du squelette, de la croissance osseuse et du remodelage osseux. Les mutations humaines sont rares et leur étude moléculaire limitée ; les souris transgéniques (ayant subi une mutation génétique) deviennent alors un outils d'étude inégalement pour étudier le tissu osseux in vivo, les grandes fonctions biologiques étant très souvent conservées dans les différentes espèces animales.

### DES OUTILS D'ÉTUDE IN VIVO TRÈS PERFORMANTS

La meilleure façon de déterminer le rôle d'un facteur de croissance, d'une hormone ou d'un récepteur membranaire est de les supprimer génétiquement : cette ablation génique (*knock out* des Anglo-Saxons) est possible soit dans tous les tissus, soit dans un tissu spécifique comme l'os. En effet, toutes les cellules d'un organisme ont le même patrimoine génétique mais un tissu comme l'os est composé de cellules qui vont exprimer un programme génétique particulier sous l'effet de facteurs transcriptionnels, lui conférant alors ses propriétés propres comme le fait d'être minéralisé. Par exemple, les ostéoblastes expriment le collagène de type I

grâce à un promoteur spécifique dans l'os. Si on met la production d'une enzyme appelée cre recombinase (dont le rôle est de couper une séquence d'ADN qui est délimitée par deux sites loxP) sous sa dépendance, un gène contenant deux sites loxP sera excisé dans les ostéoblastes uniquement et l'on pourra ainsi étudier le rôle spécifique d'un gène et de sa protéine dans le tissu osseux. D'autres moyens permettent aussi d'éteindre un gène particulier à un moment précis dans le tissu osseux, uniquement lors de l'embryogenèse ou à l'âge adulte pour en déterminer les rôles respectifs. À l'inverse, on peut introduire de multiples copies d'un gène sous la dépendance du promoteur du collagène de type I pour en obtenir une surexpression (*overexpression*) par les ostéoblastes. On peut ainsi comparer le(s) phénotype(s) obtenu(s) par l'ablation ou la surexpression d'une protéine dans le tissu osseux.

### DES RÉSULTATS CONVAINCANTS

Cette approche par invalidation génique a déjà permis de démontrer un rôle indépendant de l'hormone de croissance et d'IGF-1 dans la croissance longitudinale des os longs et donc de la taille, et un rôle tout à fait inattendu d'IGF-1 dans le processus de minéralisation de la matrice osseuse. On peut même soumettre ces souris déficientes à des régimes calciques différents pour en étudier l'impact sur l'acquisition de la masse

osseuse. Ces stratégies génétiques ont également révélé que la plaque de croissance des os longs est contrôlée par différents acteurs tels PTHrP, Ihh, TGFβ, BMPs, FGFs et leurs récepteurs chondrocytaires. De même, on a montré des rôles différents sur la masse osseuse pour les récepteurs aux estrogènes alpha et bêta selon le sexe. La compréhension moléculaire du modèle unitaire de remodelage osseux a progressé par la découverte du système RANK-RANKL et OPG liant directement les cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques. Les facteurs de transcription Sox9 et Cbfa1/Runx2 ont montré leur rôle essentiel dans la différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes, respectivement. Les souris déficientes en Lrp5, un récepteur membranaire de la famille des récepteurs LDL (totalement inattendu dans la physiopathologie osseuse), ont le même phénotype que les enfants atteints d'ostéoporose avec pseudogliome. Une mutation ponctuelle de ce même récepteur conduit à un phénotype de masse osseuse très haute. Ainsi, grâce aux modèles murins, on a démontré que ce récepteur jouait un rôle important dans la prolifération et la fonction des ostéoblastes. De nombreuses découvertes, sur le point d'aboutir, permettent d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques pour les maladies osseuses.

R. Levasseur  
Service de rhumatologie, CHU Caen.