

Bourse du GRIO 2005

**Analyse des mécanismes impliqués dans l'ostéoporose induite par l'hyperthyroïdie : étude du rôle des récepteurs nucléaires de l'hormone thyroïdienne par invalidation de gène.**

**Olivier Chassande**

INSERM U 577

Université Victor Segalen Bordeaux 2

La perte de masse osseuse est due à un déséquilibre entre les processus de formation osseuse, assuré par les ostéoblastes, et de résorption osseuse, assuré par les ostéoclastes. De nombreux facteurs hormonaux, comme l'oestradiol, la vitamine D, le cortisol, l'hormone thyroïdienne (T3), modulent cet équilibre entre formation et résorption, et influencent de ce fait l'évolution de la masse osseuse.

L'hormone thyroïdienne est un modulateur majeur de la croissance et de la maturation osseuse : l'hypothyroïdie comme l'hyperthyroïdie conduit en effet à un retard de croissance corporelle, chez l'homme comme chez les rongeurs. Chez l'adulte, l'hyperthyroïdie chronique favorise la perte de masse osseuse, cet effet étant potentialisé par la diminution de la production d'oestrogènes, aussi bien chez la femme que chez différentes espèces animales. Au niveau cellulaire, de nombreux travaux ont permis d'établir que T3 stimule l'activité des ostéoblastes, mais aussi l'activité des ostéoclastes. L'ensemble de ces éléments indique clairement que l'hormone thyroïdienne joue chez les vertébrés un rôle majeur comme modulateur de la maturation et du remodelage osseux. Malgré cet ensemble de données cliniques et expérimentales, les mécanismes par lesquels l'hormone module le remodelage osseux sont inconnus. L'une des clés de l'analyse des mécanismes d'action de T3 sur l'os est le rôle que jouent chacun de ses récepteurs nucléaires dans ce tissu.

Les récepteurs nucléaires de T3 sont codés par deux gènes : TRa et TRb. Quelques travaux ont montré que les souris dépourvues de récepteur de type alpha présentaient un retard de maturation osseuse au cours de la croissance ainsi qu'un déficit de minéralisation. L'absence de récepteur de type b provoque, outre une élévation des concentrations sériques de T4 et de T3, des perturbations de la plaque de croissance et une minéralisation accélérée des os longs, ces caractéristiques étant typiques d'un âge osseux avancé.

Chez l'adulte, le rôle des TRs a été très peu étudié. Certains travaux suggèrent que c'est le récepteur de type alpha qui serait impliqué dans le contrôle de la masse osseuse.

Le programme subventionné par la bourse du GRIO 2004 a pour objectif d'analyser précisément les fonctions des différentes isoformes de récepteur de T3 dans l'évolution au cours du temps de la masse osseuse chez la souris mâle et la femelle adulte, en situation d'euthyroïdie ou d'hyperthyroïdie, puis chez la souris femelle dans un contexte oestrogénique normal ou en l'absence de fonction ovarienne. Il a non seulement pour ambition d'analyser les mécanismes en œuvre dans une situation pathologique particulière, l'hyperthyroïdie, et d'en corriger les effets, mais également de comprendre le rôle du système T3/TR chez des sujets euthyroïdiens, pour ralentir ou d'empêcher la perte de masse osseuse liée à d'autres facteurs, notamment l'âge et la perte de fonction ovarienne. Un prolongement logique de ce programme sera le développement d'antagonistes de T3 ou de modulateurs synthétiques de l'activité des TRs, capables de freiner la perte osseuse, à l'instar des molécules qui ont été développées pour agir sur les récepteurs des oestrogènes (SERM). Notre premier objectif est d'analyser in vivo le rôle des gènes TRa et TRb dans la perte de masse osseuse induite par l'hormone thyroïdienne, en relation avec le statut oestrogénique chez la femelle, en utilisant comme modèle des souris dont les gènes codant pour les récepteurs correspondants ont été invalidés.

Notre second objectif est de préciser les fonctions des isotopes de TR dans le contrôle de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, en cultivant ces cellules à partir de souris normales ou mutantes.

## **Conclusion**

Le but de cette étude est de préciser les rôles de chaque type de récepteur de T3 (a et b) dans le remodelage osseux, en relation avec les statuts thyroïdien et oestrogénique, ainsi qu'une fonction dans les mécanismes cellulaires sous-jacents. Ceci constitue une étape dans l'analyse des mécanismes d'interactions entre les voies de signalisation par les oestrogènes et celles de l'hormone thyroïdienne dans le contrôle de la masse osseuse. Une meilleure compréhension de ces interactions pourrait permettre d'identifier de nouveaux points de contrôle du métabolisme osseux, et offrir des cibles pharmacologiques nouvelles pour limiter la perte de masse osseuse ou accroître la formation osseuse, par exemple en utilisant des antagonistes sélectifs de l'un des isotopes de récepteurs de T3