

Alexandre MERCIER

Résumé en langage scientifique

Évaluation de la Régulation Épигénétique de la Sévérité de l'Ostéogénèse Imparfaites par les Micro-ARNs Circulants : Étude MiROI

Alexandre Mercier^{1,2}, Marjorie Millet², Martine Croset², Blandine Merle², Olivier Borel², Elisabeth Sornay-Rendu², Pawel Szulc², Jean-Paul Roux², Deborah Gensburger¹, Emmanuelle Vignot¹, Elisabeth Fontanges¹, Roland Chapurlat^{1,2}.

¹ Hospices Civils de Lyon, Hôpital E.Herriot, Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse, 69000 Lyon, France.

² Université de Lyon, Université Lyon 1, INSERM UMR 1033; LYOS Pathophysiology, Diagnosis & Treatments of Bone Disease, 69000 Lyon, France

Introduction : L'ostéogénèse imparfaite (OI) est une maladie osseuse rare à l'origine classiquement de fractures et de déformations osseuses. Dans 85% des cas, elle est due à une mutation autosomique dominante de COL1A1 ou COL1A2. Pour un même gène muté (COL1A1 ou COL1A2) et pour le même variant (dans une même famille par exemple), il existe une grande variabilité de sévérité phénotypique, sans aucun biomarqueur pour le praticien. En tant que régulateurs épigénétiques de l'expression des gènes, les microARNs (miARNs) circulants ont été décrits dans d'autres maladies osseuses comme étant de potentiels marqueurs pronostiques. L'objectif est d'identifier des miARNs circulant potentiellement associés à la sévérité de l'OI.

Méthodes : 10 patients présentant une OI ont été recrutés en consultation ou hospitalisation dans notre service. Dix contrôles, appariés sur l'âge et le sexe, ont été inclus à partir des cohortes OFELY, MODAM, STRAMBO. Le profil des miARNs circulants (miRome) a été établi par Next Generation Sequencing (NGS) après l'extraction de l'ARN total suivi du séquençage des miARNs sur la plateforme Illumina (QIAGEN Genomic Services). Le niveau d'expression des miARNs a été normalisé par TMM (Trimmed Mean of M), exprimé en TPM (Transcripts Per Million) et comparé entre chaque groupe par le ratio de TPM exprimé en données relatives (Log2Fold Change). Du fait des comparaisons multiples, nous avons appliqué la correction du False Discovery Rate (FDR) selon la méthode de Benjamini-Hochberg.

Résultats : L'âge moyen des patients OI est de 41 ans avec un sex-ratio équilibré. Tous les patients dans ce groupe présentent une OI de type I. Nous mettons en évidence 79 miARNs différenciellement exprimés entre les deux groupes de manière significative avec une valeur de p corrigée par FDR inférieure à 0.05 et 27 miARNs avec un p corrigé inférieur à 0.0005. Parmi eux, 22 sont sur-exprimés et 5 sont sous-exprimés. Nous avons réalisé une revue de littérature montrant que 22 parmi ces 27 miARNs sont connus pour être impliqués dans l'homéostasie osseuse. Nous mettons également en évidence des clusters de miARNs, c'est-à-dire des miARNs physiquement adjacents sur l'ADN, entièrement sur-exprimés, comme les clusters miR-183/96/182 et miR-25/93/106b. L'utilisation de la base de données MiRWALK révèle que 27/79 miARNs ciblent potentiellement COL1A1 ou COL1A2 avec une probabilité de 100%.

Conclusion : Nous avons établi ici la signature miARN de l'OI de type 1 en mettant en évidence une modification d'expression significative de miARNs potentiellement impliqués dans la régulation de gènes ayant un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'OI. Ces miARNs seront soumis à une phase de validation par RT-qPCR et de comparaison à la sévérité clinique sur un plus large effectif de sérums afin de valider leur intérêt en tant que biomarqueur pronostique de la sévérité de la maladie.