

## **Rôle de Dlx5 dans la différenciation ostéoblastique : application à l'ostéoporose**

L'ostéoporose (OP) affecte la femme vieillissante et engendre un coût financier de 10 milliards d'euros en Europe (source IOF) et un retentissement fonctionnel important, avec plus de 67 000 fractures de la hanche chaque année générant un coût direct de plus de 470 millions d'euros (Maravic et al., 2014). Tout au long de la vie, l'os subit un remodelage avec anabolisme et catabolisme simultanément, afin de permettre la pérennisation d'un os compétent. Si le catabolisme osseux est majoritaire, cela entraîne une fragilité osseuse, un risque de fracture. L'ostéoporose est la présence d'une résorption osseuse supérieure à l'anabolisme osseux. La perte osseuse liée à l'âge se caractérise par une capacité inférieure des progéniteurs à se différencier en cellules osseuses, responsable d'une formation osseuse altérée.

A ce jour, les connaissances concernant les cellules ostéoblastiques sont partielles. **Le but de ce projet est d'étendre nos connaissances concernant la formation osseuse et les précurseurs cellulaires des ostéoblastes. L'identification d'une cible moléculaire permettra une avancée de la thérapeutique, avec l'acquisition de nouveaux outils moléculaires.**

La différenciation cellulaires des ostéoblastes, est médié pas des facteurs de transcription, dont Dlx5 et Dlx6. Dlx5 est un activateur transcriptionnel de Runx2 (Hassan et al, 2006), élément clé de la différenciation des ostéoblastes. La niche de cellules souches mésenchymateuses est une cible pour identifier les facteurs de renouvellement osseux.

Nous avons analysé l'expression cinétique de Dlx5, Dlx6 et des différents marqueurs ostéoblastiques déjà connus durant la différenciation ostéoblastique de progéniteurs ostéoblastiques provenant de calvarias et de moelles osseuses murines. La même analyse a été réalisée dans des précurseurs ostéoblastiques de cellules témoins, de cellules sans expression de Dlx5 et Dlx6 (par recombinaison *ex vivo* ou chez des souris KO). Secondairement, nous avons analysé le phénotype osseux de souris mutées n'ayant pas d'expression de Dlx5 et Dlx6 sous le promoteur *Osx*.

Lors des analyses *in vitro*, nous avons montré que Dlx5 et Dlx6 augmentent à J7 lors de la différenciation ostéoblastique dans la moelle osseuse murine, puis est stables jusqu'à J21. L'absence d'expression de Dlx5 / 6 dans les cellules dérivées de calvaria et de moelle osseuse a entraîné une diminution des taux d'ostéocalcine et de phosphatase alcaline, en faveur d'un retentissement sur la différenciation ostéoblastique terminale.

Lors des analyses *ex vivo*, le génotype Dlx5 / 6<sup>fl/fl</sup> *Osx*-Cre étaient létale. Les souris Dlx5 / 6<sup>fl/+</sup> *Osx* Cre n'avaient pas de modification des paramètres corticaux et trabéculaires à 6 semaines, mais avaient une épaisseur corticale significativement plus basse et un BV/TV et une épaisseur trabéculaire plus basse, avec une DMO inférieure à 3 mois chez les deux sexes. Les crânes ont révélé un manque de fermeture des sutures et des anomalies dentaires à 6 semaines et à 3 mois chez les deux sexes.

**Au total, La suppression de ces facteurs de transcription sous l'action du promoteur Osterix génère une létalité, au profit d'un rôle essentiel dans le développement osseux. Dlx5 et Dlx6 favorisent la différenciation ostéoblastique avec un effet sur les marqueurs osseux tardifs, en faveur d'un rôle dans la différenciation terminale. Les mutations hétérozygotes montrent une acquisition osseuse altérée pendant la croissance. Pour obtenir une délétion totale de Dlx5 et Dlx6 dans les précurseurs ostéoblastiques, un nouveau modèle murin de délétion induite conditionnelle sera généré.**