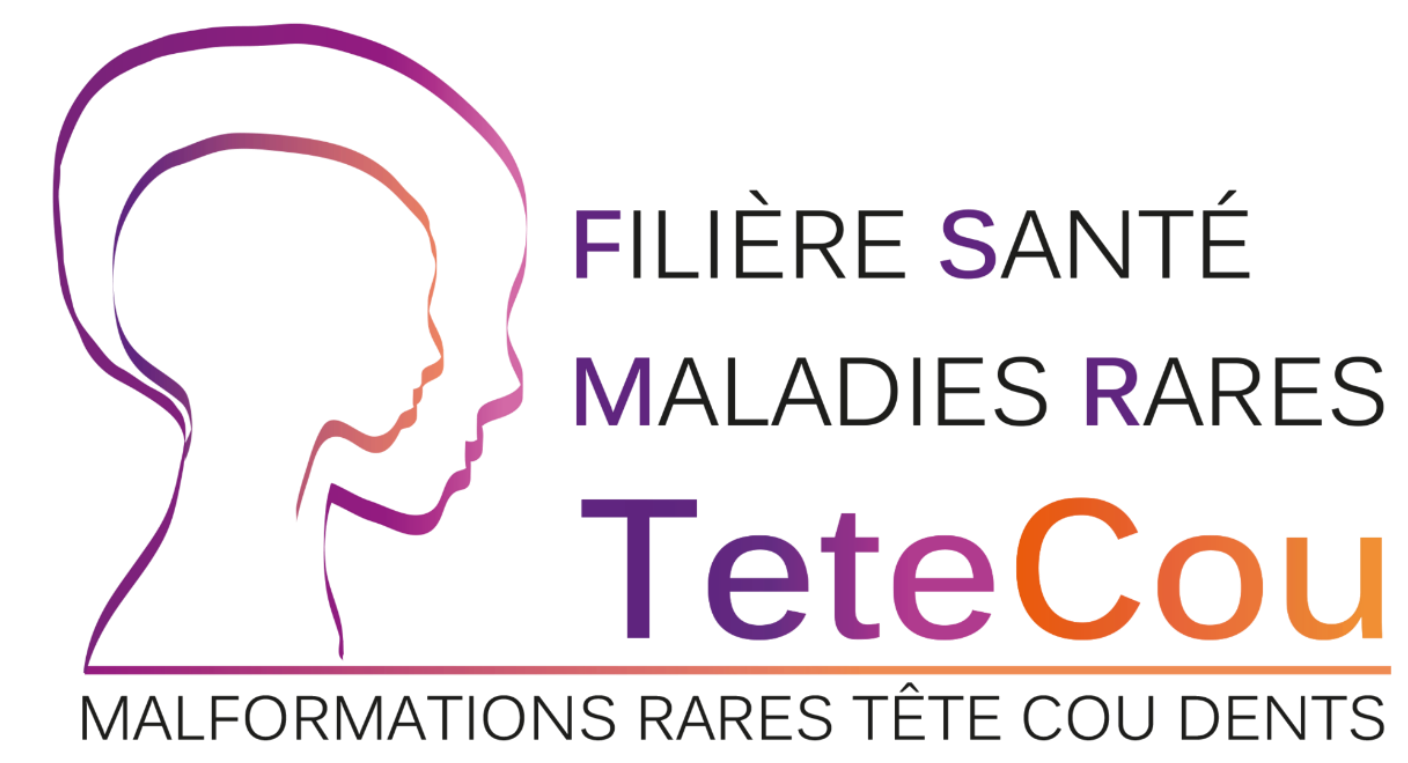


Développement d'un modèle murin d'étude de l'ostéointégration implantaire dans les oligodonties *WNT10A* : la souris *K14-cre-lox-Wnt10A* ^{-/-}



F Clauss^{1,2,3}, E Perennes³, G Conzatti³, N Jessel³
M-C Manière^{1,2,3}

¹: Faculté de Chirurgie Dentaire Robert Frank, Université de Strasbourg, France
²: Centre de Référence Maladies Rares Orales et Dentaires O-RARES, Strasbourg, France
³: UMR INSERM 1260, Nanomedicine Régénérative, Strasbourg, France

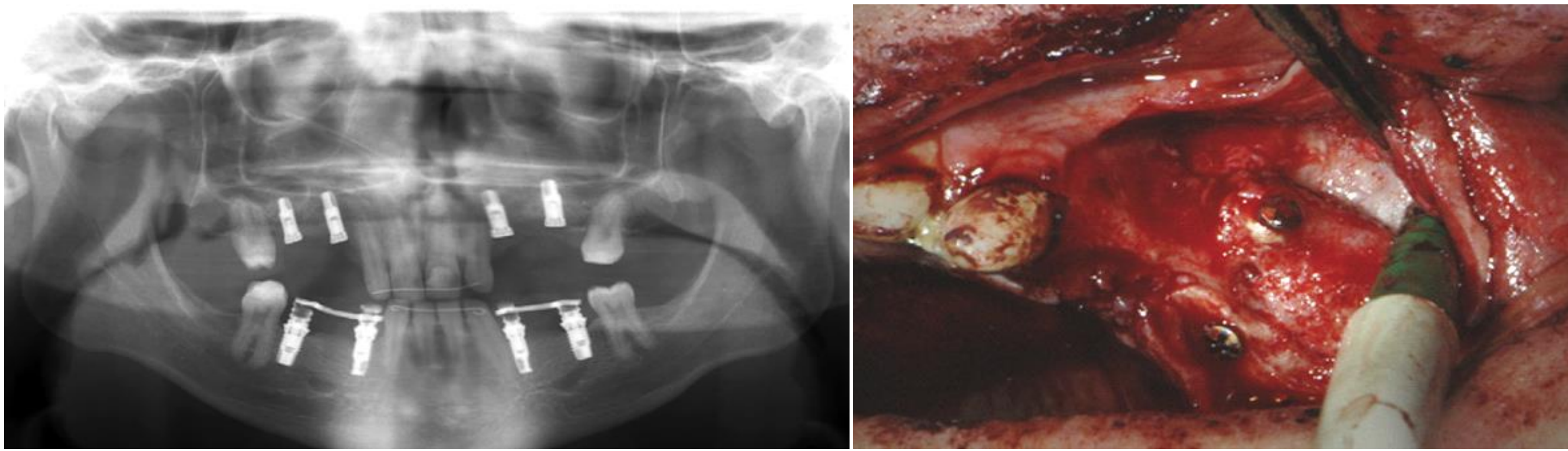


Contexte clinique : aspects phénotypiques et thérapeutiques des oligodonties *WNT10A*

Matériel et Méthodes

Oligodonties *WNT10A* : tableaux phénotypiques sévères d'oligodontie et d'atrophie osseuse, avec atteintes dermatologiques et ectodermiques associées représentant une proportion importante des oligodonties isolées et syndromiques sur le plan épidémiologique.

Indications de **réhabilitations implanto-prothétique** extensives avec fréquentes procédures de chirurgies pré-implantaires à type de greffes osseuses autogènes ou allogènes.



Hypothèses de travail

- Existence d'**anomalies métaboliques et structurales osseuses** associées aux mutations *WNT10A* à l'origine de complications de l'ostéointégration implantaire ou de prise des greffes osseuses. La voie de signalisation Wnt10a étant impliquée dans les processus d'ostéogenèse et de régulation du métabolisme osseux.
- Un **modèle animal de souris knock-out *Wnt10a* ^{-/-}** permettrait d'étudier les processus d'ostéointégration implantaire *in-vivo* sur le plan ultra-structural et histologique.

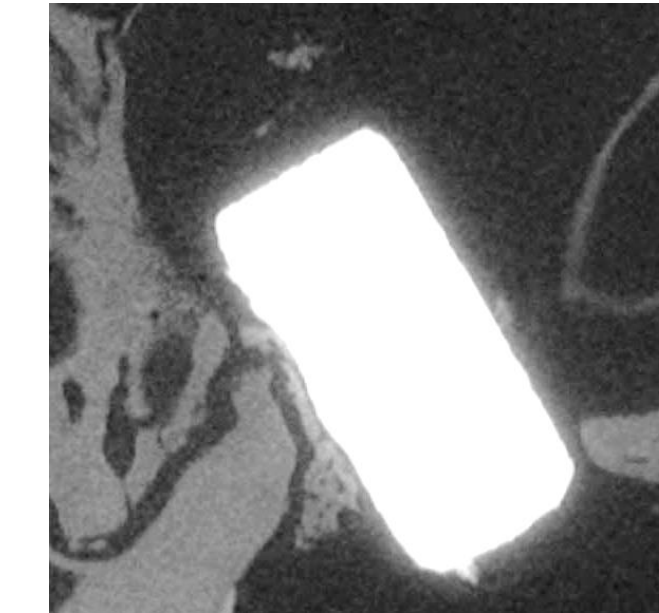
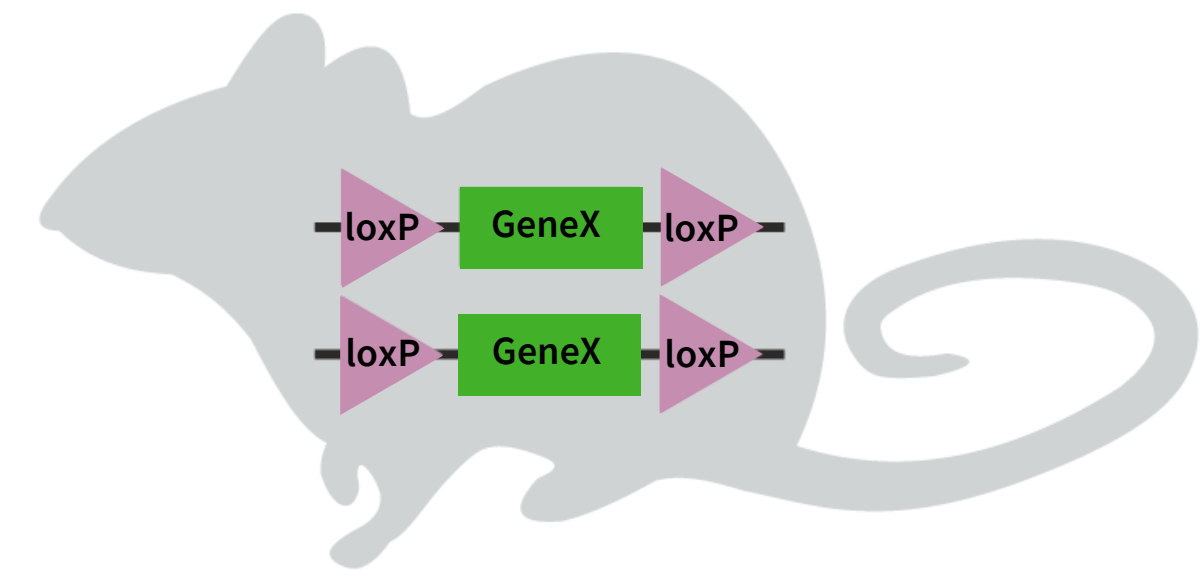
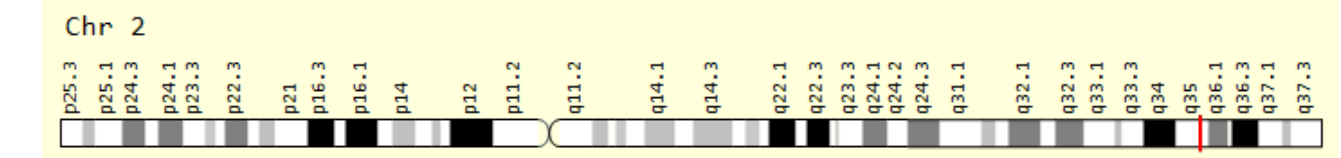
Objectifs expérimentaux

- Mise au point d'une **lignée de souris knock-out *Wnt10a* ^{-/-}** et d'un modèle de micro-implant maxillaire.
- Analyses par techniques de **micro-imagerie de type micro-CT HR ou nano-CT et d'histologie** de l'ostéogenèse péri-implantaire.

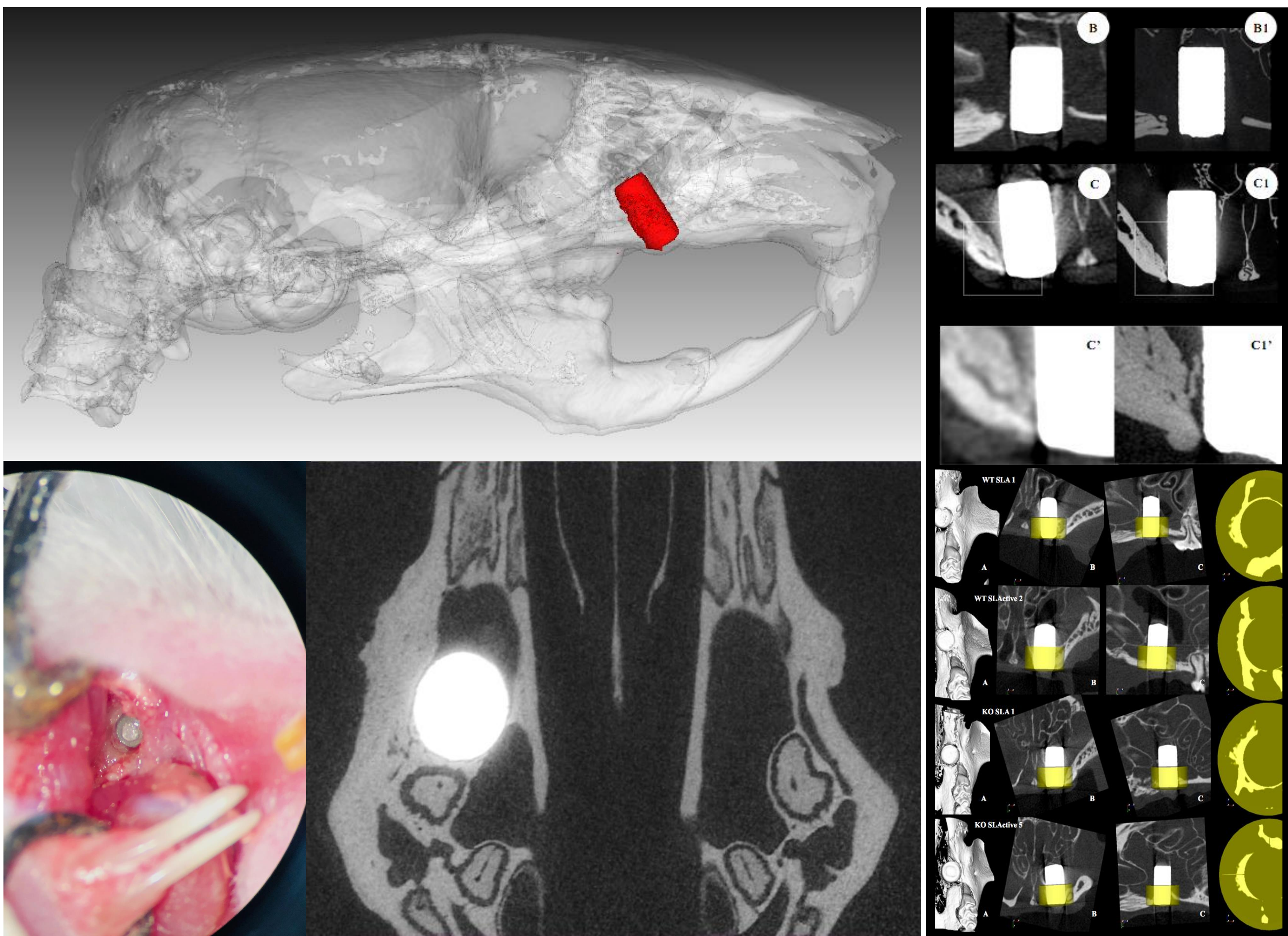
- Mise au point de la lignée *Wnt10a* ^{-/-} par croisements basée sur la **technologie cre-lox** avec **inactivation conditionnelle épithéliale de *Wnt10a* sous contrôle du promoteur du gène *Kératine-14***.

Procédure implantaire micro-chirurgicale *in-vivo*

- Lambeau mucco-périosté maxillaire et forage implantaire au niveau de la zone diastémale sous AG (anesthésie Kétamine-Xylazine) (n=10 souris contrôles B6 et n=10 souris ko *Wnt10a* ^{-/-}).
- Hémostase locale et mise en place d'un **micro-implant maxillaire** en titane (diamètre infra-millimétrique).
- Suivi longitudinal et acquisitions en micro-CT HR ou nano-CT pour évaluation du **phénotype structural osseux et de l'ostéogenèse péri-implantaire**.
- Segmentation des images micro-CT et analyses de différents paramètres osseux :
 - Densité trabéculaire osseuse péri-implantaire : **Bone Volume / Total Volume (BV/TV)**.
 - Densité minérale osseuse.
 - Micro-architecture trabéculaire osseuse.
 - **Bone-to-Implant Contact (BIC)** : Interface et surface de contact Os-Implant.
- **Analyses histologiques et Immunohistochimiques** après sacrifice à 3 mois.



Résultats et Perspectives



- **Preuve de concept** : possibilité de **développement d'un modèle murin d'étude de l'ostéointégration implantaire dans le contexte des maladies rares**.
- **Lignée murine *K14-cre-lox-Wnt10a* ^{-/-}** : modèle expérimental isomorphe reproduisant le phénotype dentaire (agénésies, microdontie, taurodontisme).
- **Anomalies osseuses maxillaires ultra-structurales** associées aux souris KO *K14-Wnt10a* ^{-/-}.
- **Anomalies de l'ostéointégration implantaire** associées au modèle *Wnt10a* ^{-/-} : **réduction de la cinétique de l'ostéogenèse péri-implantaire et du paramètre micro-CT BIC**.

Possibilités d'amélioration du modèle implantaire avec évolution vers une procédure d'extraction de M1 – implantation immédiate.

Potentielles **analyses en 3D du paramètre BIC** à partir des reconstructions 3D micro-CT.

Application de la procédure micro-chirurgicale à d'autres modèles murins de maladies rares.

Références

Mouraret S, Hunter DJ, Bardet C, Brunski JB, Bouchard P, Helms JA. **A pre-clinical murine model of oral implant osseointegration.** Bone. 2014 Jan;58:177-84.

Yu M, Liu Y, Wang Y, Wong SW, Wu J, Liu H, Feng H, Han D. **Epithelial *Wnt10a* Is Essential for Tooth Root Furcation Morphogenesis.** J Dent Res. 2020 Mar;99(3):311-319.

Lesot H, Clauss F, Manière MC, Schmittbuhl M. **Consequences of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia for the human jaw bone.** Front Oral Biol. 2009;13:93-9.

Wang KY, Yamada S, Izumi H, Tsukamoto M, Nakashima T, Tasaki T, Guo X, Uramoto H, Sasaguri Y, Kohno K. **Critical in vivo roles of *WNT10A* in wound healing by regulating collagen expression/synthesis in *WNT10A*-deficient mice.** PLoS One. 2018 Mar 29;13(3):e0195156.

Yoshinaga K, Yasue A, Mitsui SN, Minegishi Y, Oyadomari S, Imoto I, Tanaka E. **Effects of *Wnt10a* and *Wnt10b* Double Mutations on Tooth Development.** Genes (Basel). 2023 Jan 28;14(2):340.