

Rôles des gènes *FGFR2* et de *FGFR3* dans la formation et la réparation osseuse mandibulaire : apport de l'étude de modèles murins de faciocraniosténoses et de chondrodysplasies

Auteur: Anne Morice

Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Plastique, Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Centre de Référence Maladies Rares MAFACE, Fentes et Malformations Faciales, Université de Paris, Paris
Laboratoire 'Bases Moléculaires et Physiopathologiques des Ostéochondrodysplasies', INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris

Présentation de la formation

Thèse de sciences

Ecole doctorale **Bio Sorbonne Paris Cité (Département Génétique)**
Laboratoire '**Bases Moléculaires et Physiopathologiques des Ostéochondrodysplasies**', INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris
Laurence Legeai-Mallet, DR INSERM



Présentation du candidat



Après avoir effectué mon internat de chirurgie maxillo-faciale à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (2010-2016), j'ai réalisé mon clinicat (2016-2019) dans le service de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie plastique - Pr Picard – à l'Hôpital Necker-Enfants-Malades. A la suite de mon clinicat, j'ai souhaité réaliser ma thèse de sciences, qui s'inscrit dans le cadre de mon projet de carrière hospitalo-universitaire. Grâce à l'obtention d'un Poste d'Accueil Inserm et au soutien à la

formation de la filière Santé Maladies Rares TeteCou en 2019, mon inscription en thèse de sciences à l'école doctorale Bio Sorbonne Paris Cité s'est concrétisée. Dans le cadre de mon activité clinique au sein du service de chirurgie maxillo-faciale du Pr Picard, en collaboration avec le centre de référence MOC (maladies osseuses constitutionnelles), je participe à la prise en charge multidisciplinaire des patients porteurs de mutations activatrices dans le gène *FGFR3* à l'origine d'ostéochondrodysplasies. Ces patients présentent un dysmorphisme craniofacial, caractérisé par un défaut de projection de la région maxillomalaire de sévérité variable, avec des conséquences esthétiques et fonctionnelles parfois majeures (anomalies occlusales, syndrome d'apnée obstructive du sommeil) qui nécessitent le recours à des chirurgies osseuses (distraction osseuse, chirurgie orthognathique). Dans le cadre de la collaboration avec le centre de référence CRANIOST, nous participons également à la prise en charge de patients porteurs de faciocraniosténoses (*FGFR*, *TWIST*, *Phex*, *MSX2*, *TCF12*, etc). Les mécanismes conduisant à la dysmorphie craniofaciale dans les chondrodysplasies et les faciocraniosténoses sont peu étudiés et mal compris, et la réparation osseuse n'a jamais été étudiée au niveau de la sphère craniofaciale dans ces pathologies.

Mes travaux de recherche sont réalisés au sein du laboratoire '**Bases Moléculaires et Physiopathologiques des Ostéochondrodysplasies**', dirigé par le Dr Laurence Legeai-Mallet à l'Institut Imagine, au sein duquel des modèles de chondrodysplasies et de faciocraniosténoses ont été générés. Dans le cadre de ce projet, la formation et la réparation osseuse sont étudiées au sein d'un modèle murin d'hypochondroplasie *Fgfr3^{N534K/+}* et de faciocraniosténose liée à *FGFR2*, mimant le syndrome de Crouzon, *Fgfr2c^{C342Y/+}* (mutations gain de fonction). Des perspectives thérapeutiques seront envisagées, grâce à l'analyse de l'effet d'antagonistes des FGFRs (ex: inhibiteur de tyrosines kinases (BGJ398), BMN111, anticorps anti-FGFRs).

Déroulement de la formation

1^{ère} année (2019-2020)

1) Validation de la formation à l'Expérimentation Animale niveau concepteur (Niveau I) (Faculté Paris Descartes)



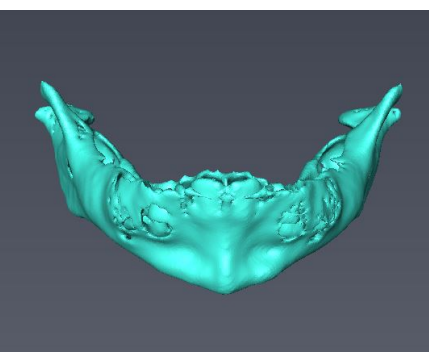
2) Etude comparative de la morphologie mandibulaire chez des patients porteurs de faciocraniosténoses liées à *FGFR2* (syndromes de Crouzon, Apert) et *FGFR3* (syndromes de Muenke, Crouzon avec *acanthosis nigricans*)



Full Length Article

Early mandibular morphological differences in patients with *FGFR2* and *FGFR3*-related syndromic craniosynostoses: A 3D comparative study

A. Morice^{a,b,*}, R. Cornette^c, A. Giudice^d, C. Collet^{e,f}, G. Paternoster^g, É. Arnaud^g, E. Galliani^a, A. Picard^a, L. Legeai-Mallet^b, R.H. Khonsari^{a,b,g}



3) Caractérisation du phénotype craniofacial et étude de la réparation osseuse mandibulaire à différents temps clés de la réparation osseuse (J7, J10, J14, J21, J28) (modèle de fracture mandibulaire non stabilisée) du modèle murin d'hypochondroplasie *Fgfr3^{N534K/+}* (scanners, histologie)



2^{ème} année (2020-2021)

1) Analyse du phénotype craniofacial et étude de la réparation osseuse mandibulaire du modèle murin syndrome de Crouzon *Fgfr2c^{C342Y/+}* à différents temps clés de la réparation osseuse (J7, J10, J14, J21, J28) (scanners, histologie)

2) Approche thérapeutique : utilisation d'antagonistes des FGFRs (TKI, BMN111, anticorps anti-FGFRs) avec traitement en période pré et post natale des modèles murins de syndrome de Crouzon *Fgfr2c^{C342Y/+}* et d'hypochondroplasie *Fgfr3^{N534K/+}* afin d'étudier les modifications morphologiques (scanners, morphométrie, histologie) et les effets sur la réparation osseuse (modèle de fracture mandibulaire non stabilisée)

3^{ème} année (2021-2022)

1) Analyse comparative de la formation et réparation osseuse dans les deux modèles d'ostéochondrodysplasies (craniosynostose et chondrodysplasie)

2) Finalisation de l'étude prospective visant à caractériser le phénotype craniofacial des patients porteurs d'achondroplasie (*FGFR3*) (Prs Kadlub, Fauroux, Drs Eche, Baujat et Legeai-Mallet)

3) Analyses biomécaniques craniofaciales dans les modèles murins d'hypochondroplasie *Fgfr3^{N534K/+}* et de syndrome de Crouzon *Fgfr2c^{C342Y/+}*

4) Bilan des résultats obtenus et rédaction

Apports de la formation

Ce projet de recherche réalisé dans le cadre de ma thèse de sciences s'intègre parfaitement dans le cadre de mon projet de carrière hospitalo-universitaire que je souhaite orienter dans le cadre des malformations faciales et craniofaciales.