Lauréat de l'appel à projets "Impulsion recherche"

# Validation fonctionnelle de variants de signification inconnue VUS impliqués dans les amélogenèses imparfaites via des modèles cellulaires 3D récapitulant l'odontogenèse.

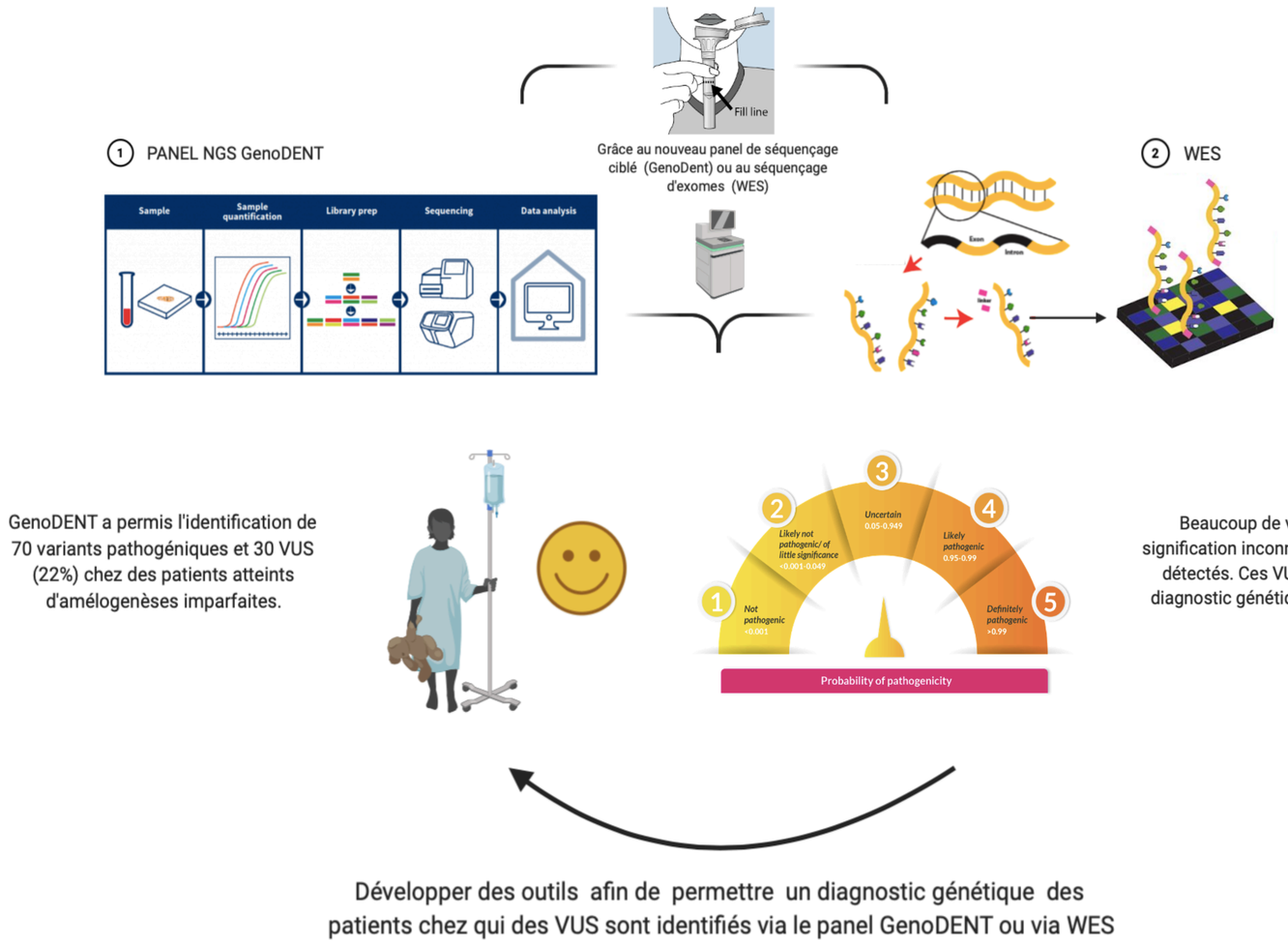

**Bugueno I.M.[1], Laugel-Haushalter V. [1,2,3,4], Rey T. [1,2], Bloch-Zupan A. [1,2,3,4]**

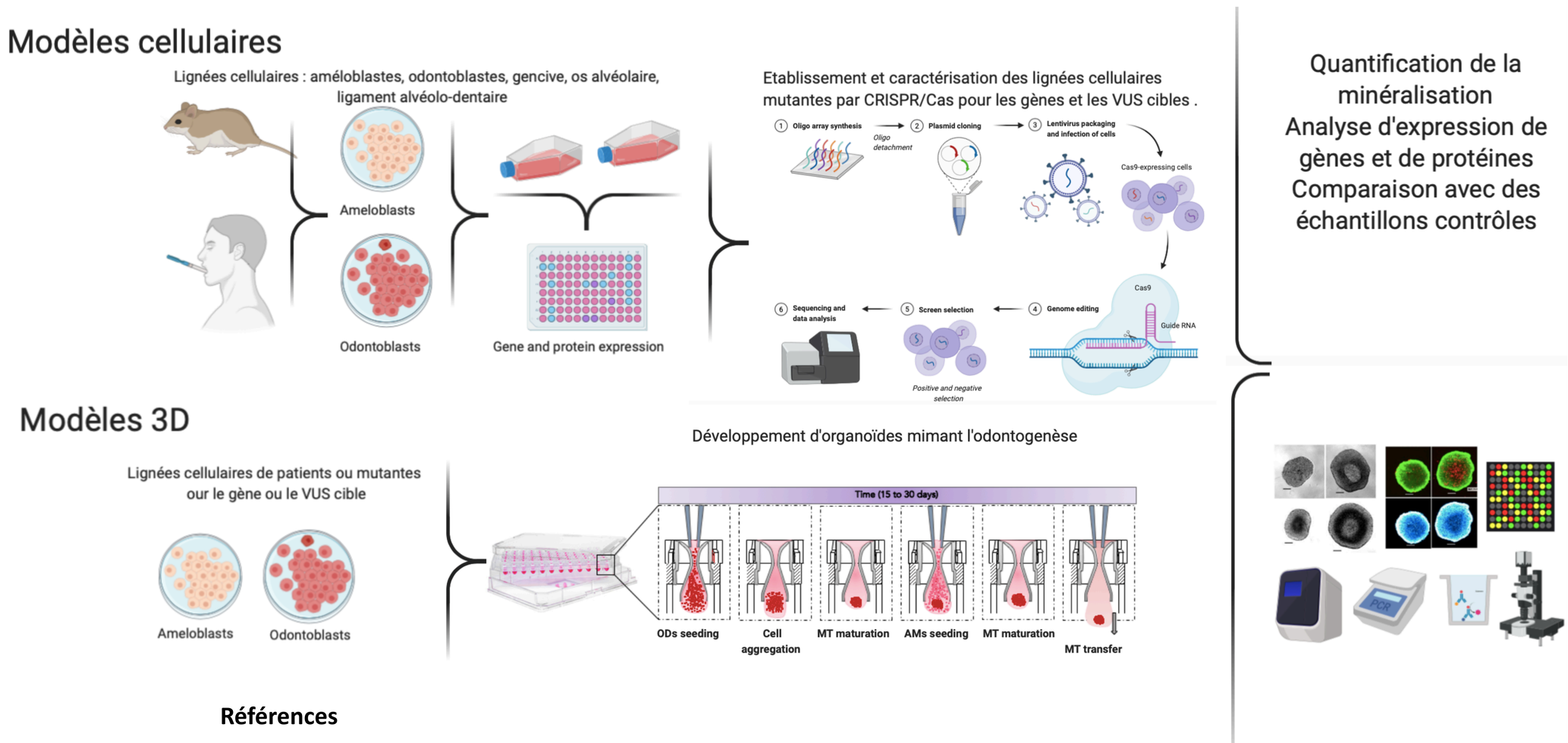
1 Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS-UMR7104, Illkirch-Graffenstaden
2 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France
3 Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France.
4 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France

**Partenariat :**
BABAJKO Sylvie, BERDAL Ariane : UMR_S1138 : Laboratoire de Physiopathologie Orale Moléculaire : Relations gène-environnement dans le complexe dento-alvéolaire. Unité de Recherche : UMR_S1138-INSERM. Centre de Recherche des Cordeliers CRC. Laboratoire de Physiopathologie Orale Moléculaire. 15 rue de l'école de médecine, 75006 Paris.


Les professionnels de santé et les chercheurs mais aussi les patients et leurs familles concernés par les maladies rares et leur diagnostic font face à de nombreuses difficultés. Un panel NGS ciblé GenoDENT sur les maladies rares à expressions bucco-dentaires, utilisant les technologies de séquençage à haut débit (NGS) et comprenant 516 gènes à ce jour, a été développé par le CRMR O-Rares de Strasbourg. Grâce à ces nouvelles technologies de séquençage ou le séquençage de l'exome (WES) de nombreux variants de significations inconnues (VUS) ont été détectés. Actuellement, 70 variants pathogènes impliqués dans les Amelogènes Imparfaites (AI) et 30 VUS (22%) ont été identifiés dans une cohorte de 138 patients. Ces VUS compliquent la remise d'un diagnostic génétique conforté débouchant sur le conseil génétique.

L'objectif de ce projet est d'évaluer la pathogénicité des VUS identifiés par GenoDENT, en se concentrant en première intention sur 3 gènes : ENAM, ODAM et FAM83H, dans un modèle simplifié de culture cellulaire 3D mimant le plus fidèlement possible l'odontogenèse. Enfin, nous établirons par CRISPR/Cas des lignées améloblastiques mutantes pour les gènes cibles. Ce modèle, nous permettra de démontrer l'implication fonctionnelle des VUS et d'explorer l'effet de nouveaux gènes dans les AI.





## Remerciements

À la Filière de Santé Maladies Rares TETECOU pour la selection dans le 1er appel à projets "Impulsion Recherche" session 2019-2020


## Références


1. Crawford, P. J., Aldred, M. & Bloch-Zupan, A. Amelogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis 2, 17 (2007).
2. Prasad, M. K. et al. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. J. Med. Genet. 53, 98–110 (2016).
3. Rey, T. et al. Protocol GenoDENT: Implementation of a New NGS Panel for Molecular Diagnosis of Genetic Disorders with Orodental Involvement. Methods Mol. Biol. 1922, 407–452 (2019).
4. Fogel, B. L. INTERPRETATION OF GENETIC TESTING: VARIANTS OF UNKNOWN SIGNIFICANCE. Continuum (Minneap Minn) 17, 347–352 (2011).
5. Mahon, S. M. Management of Patients with a Genetic Variant of Unknown Significance. Oncol Nurs Forum 42, 316–318 (2015).
6. Artegiani, B. & Clevers, H. Use and application of 3D-organoid technology. Hum. Mol. Genet. 27, R99–R107 (2018).
7. Bugueno, I. M. et al. Porphyromonas gingivalis bypasses epithelial barrier and modulates fibroblastic inflammatory response in an in vitro 3D spheroid model. Sci Rep 8, 1–13 (2018).
8. Graves, D. T., Fine, D., Teng, Y.-T. A., Van Dyke, T. E. & Hajishengallis, G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. J. Clin. Periodontol. 35, 89–105 (2008).
9. Tadaki, M. et al. A 3D culture model study monitoring differentiation of dental epithelial cells into ameloblast-like cells. RSC Advances 6, 62109–62118 (2016).
10. Smith, C. E. L. et al. Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. Front. Physiol. 8, (2017).
11. Pampaloni, F., Reynaud, E. G. & Stelzer, E. H. K. The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8, 839–845 (2007).
12. Asaka, T. et al. Type XVII Collagen is a Key Player in Tooth Enamel Formation. Am J Pathol 174, 91–100 (2009).
13. Prasad, M. K., Laouina, S., Alloussi, M. E., Dollfus, H. & Bloch-Zupan, A. Amelogenesis Imperfecta: 1 Family, 2 Phenotypes, and 2 Mutated Genes. Journal of Dental Research (2016) doi:10.1177/0022034516663200.