

18/06/2025



## La mutation de CFTR est associée à des anomalies de la différenciation osseuse dans la mucoviscidose

### Titre grand public :

Le développement de la maladie osseuse liée à la mucoviscidose peut être attribué aux mutations du gène *CFTR*

### Auteurs :

Claire Dumortier<sup>1,2</sup>, Andrew Frauenpreis<sup>1</sup>, Antony Hoarau<sup>1</sup>, Amy L. Ryan<sup>3</sup>, Sophie C. Gangloff<sup>1</sup>, Soula Danopoulos<sup>1</sup>, Frédéric Velard<sup>2</sup>, Denise Al Alam<sup>1\*</sup>

### Affiliations :

1. The Lundquist Institute, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, 90502 CA, USA
2. Université de Reims Champagne-Ardenne, BIOS, Reims, 51100 France,
3. University of Iowa, Iowa City, 52242, IA, USA

### Quelle est la problématique de votre recherche ?

Notre but est de mieux comprendre la maladie osseuse liée à la mucoviscidose. Nous cherchons si les mutations de *CFTR* peuvent générer une différenciation altérée des cellules formatrices de l'os et, si c'est le cas, à partir de quel stade du développement cellulaire cela apparaît-il.

### Pourquoi est-ce important ?

Une meilleure compréhension de la maladie osseuse dans la mucoviscidose permettrait de proposer des traitements dédiés aux patients qui présentent des problématiques osseuses. Connaître ce qui se passe dans les cellules, d'un point de vue moléculaire, permet de trouver des molécules candidates capables de cibler directement l'origine du défaut. Notre étude est également utile pour les futures recherches puisque l'outil cellulaire développé présentant certaines mutations spécifiques de *CFTR* a été reprogrammé en cellules semblables au stade embryonnaire et est capable de générer tous les types cellulaires du corps. Puisque l'efficacité

du modèle est démontrée dans notre étude, il pourra être utilisé avec d'autres mutations pour étudier l'impact d'autres comorbidités de la mucoviscidose.

### **Quels sont les travaux réalisés ?**

Nous avons utilisé des cellules souches reprogrammées à partir de différents patients atteints de mucoviscidose et de donneurs sains. A différents temps du processus de différenciation en cellule osseuse, nous avons comparé ces cellules provenant des patients à celles provenant des donneurs sains. Nous avons comparé leur capacité de génération des ostéoblastes : les cellules formatrices de l'os et de leurs progéniteurs ; ainsi que leur fonction sécrétrice de protéines. Cette fonction permet la communication entre cellules et, son altération chez les ostéoblastes peut expliquer les défauts observés chez d'autres types cellulaires comme les ostéoclastes qui résorbent l'os.

### **Quels sont les résultats ?**

Nous avons montré que les cellules progénitrices porteuse d'une mutation de *CFTR* F508del avaient une plus faible capacité de se différencier en cellules formatrices de l'os que celles provenant des donneurs sains. Leur différenciation était retardée. Leur fonction sécrétrice était également impactée, ce qui peut à leur tour générer des altérations chez d'autres cellules formatrices ou résorbatives de l'os.

### **Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?**

Les différences observées en termes de retard de différenciation peuvent être l'impact direct de la mutation de *CFTR* F508del puisqu'elles ont été observées chez les trois patients atteints de mucoviscidose comparés aux trois donneurs sains. Augmenter le nombre de lignées cellulaires (et donc le nombre de patients et de donneurs sains) pourra renforcer nos résultats, de même que l'étude d'autres mutations de *CFTR*.

### **Quelles sont les perspectives ?**

L'étude pourra être refaite avec d'autres lignées reprogrammées provenant de patients porteurs d'autres mutations de *CFTR*, qui mènent soit à l'absence de la protéine ou bien à sa non-fonctionnalité. Cela nous donnera l'indication du phénotype osseux associé à chacun de ces deux cas et à chacune des mutations étudiées. Le mécanisme précis qui conduit à un retard de différenciation osseuse pourra alors être étudié plus profondément. Finalement, des molécules pourront être utilisées pour traiter les cellules en culture et observer une réversion de ce phénotype osseux, donnant de potentiels nouveaux traitements pour les patients.

### **Lien vers le manuscrit original sur PubMed :**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39800643/>