

FINANCEMENT DE PROJETS DE RECHERCHE PAR L'AIRG-SUISSE

1. Titre du projet – Investigateur principal :

“Role of Memo in modulating mineral metabolism” - O. Bonny

2. Montant alloué par l'AIRG-Suisse : 90'000 CHF

3. Début du projet : 1.4.2016

4. Etat des recherches au 31 décembre 2017 :

Le projet soutenu vise à élucider le rôle d'un gène unique dans le génome (Memo1), dont l'invalidation dans la souris a mis en évidence un rôle dans le métabolisme minéral. En effet, les souris invalidées pour Memo1 dans tout leur corps présentent une calcémie élevée, des taux de vitamine D élevés et une hypercalciurie. A relever que ces souris développent aussi un vieillissement précoce, une atrophie cutanée, une alopecie, une insuffisance rénale et meurent précocement (à l'âge d'environ 2 mois) (Haenzi B, Bonny O et al, FASEB Journal, 2013). Les anomalies du métabolisme minéral et le phénotype osseux n'ont toutefois pas été étudiés jusqu'ici.

Pour ce projet, nous avons étudié le squelette de ces souris par micro-CT, histomorphométrie et analysé de nombreux marqueurs de l'os. Les cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes) ont été étudiées ex vivo.

Nous avons pu montrer que le squelette de ces souris était anormal, avec une raréfaction de l'os spongieux aux extrémités, mais un épaissement de l'os cortical. Il y avait une tendance à la déminéralisation osseuse. Les ostéoblastes et ostéoclastes se comportaient normalement ex vivo, ne permettant pas d'expliquer ce phénomène. Par contre, et de manière très intéressante, l'activité de la phosphatase alcaline (PAL) dans le sang et dans l'os était nettement diminuée imitant une maladie rare humaine, l'hypophosphatasie. Nous avons pu montrer que cela était dû à l'impossibilité pour les molécules de PAL de s'assembler et de fonctionner correctement. Memo étant une protéine impliquée dans le contrôle de l'état redox des cellules, nous avons montré que chez les souris invalidées pour Memo l'état redox était perturbé dans l'os et que cela interférait directement avec l'assemblage des molécules de PAL. Le rôle de Memo dans d'autres voies de signalisation intracellulaire (la voie FGF en particulier) explique probablement le reste du phénotype osseux.

L'hypophosphatasie est une maladie rare qui engendre des anomalies osseuses sévères et qui est due à des mutations dans le gène codant pour la PAL. Ainsi, les travaux financés par l'AIRG ont permis de mettre en évidence un nouveau mécanisme d'hypophosphatasie,

indépendant de mutations dans le gène PAL et indiquent que le gène MEMO pourrait être impliqué dans cette pathologie.

Ces travaux ont été publiés dans le Journal of Bone and Mineral Research – Plus (JBMR-PLUS), un journal de la société américaine de la recherche sur l'os (American Society for Bone and Mineral Research).

Nos travaux se poursuivent actuellement pour élucider d'autres rôles de Memo dans le rein, dans le contrôle des mécanismes de calcification et dans les voies de signalisation FGF.

5. Difficultés rencontrées :

Les recherches se sont déroulées selon le plan prévu, avec un léger retard sur le projet des voies de signalisation dû à une grande variabilité dans les résultats et la nécessité de répéter les expériences à plusieurs reprises.

6. Collaborateurs-trices impliqué(e)s dans le travail :

-Dr Matthias Moor, qui a obtenu son MD-PhD en 2016

-Madame Fanny Durussel, technicienne.

7. Plan des recherches pour la 2e période avec date de fin probable du projet :

Durant la deuxième période du projet soutenu par l'AIRG, nous allons étudier d'autres fonctions méconnues de la protéine MEMO et d'autres aspects du phénotype complexe des souris invalidées pour Memo1.

Premièrement, les souris Memo1 knockout présentent une hypercalcémie et les transporteurs de calcium dans les reins ont une expression augmentée. Cela suggère que Memo joue un rôle prépondérant dans la régulation de ces transporteurs rénaux de calcium, mais le mécanisme en est inconnu et l'effet sur la calcémie n'est pas connu. Nous avons développé un modèle de souris dans lequel Memo1 ne peut être inactivé de manière inductible que dans les tubules rénaux et nous nous proposons d'étudier si ces souris expriment toujours des transporteurs du calcium à un niveau plus important que les souris non-invalidées. Ceci nous permettra de déterminer si Memo est directement impliqué dans la régulation de ces transporteurs rénaux. Le rôle de la vitamine D dans ce mécanisme sera recherché en exposant les souris à une diète sans vitamine D.

Deuxièmement, nous proposons d'étudier le risque de calcification des souris Memo1-KO. En effet, des données préliminaires montrent que malgré le fait que ces souris aient un niveau de calcium et de vitamine D plasmatique élevés, elles ne présentent pas de calcifications aortiques ou tissulaires. Nous avons mis en évidence que leur taux élevés de magnésium plasmatique les protège des précipitations tissulaires. Nous souhaitons étudier ce mécanisme de protection plus avant, en mesurant la propension à calcifier du sérum de ces souris.

Ces deux volets de la recherche sur le rôle de Memo viennent compléter harmonieusement le travail initial sur le phénotype osseux et sont plus centrés sur les reins. Il faut relever que ces travaux ont été/seront menés en grande partie par le Dr Moor

sous ma supervision. Ces projets devraient lui permettre d'appliquer ensuite à des fonds en vue de lancer ses propres recherches, de manière indépendante.

8. Présentation des travaux en cours à des réunions scientifiques nationales ou internationales, avec résumé(s) publié(s) :

- Congrès annuel, Société Suisse de Néphrologie, 2016 : Moor MB : Hypophosphatasia in mice deficient for the redox protein MEMO.

- Congrès annuel, Société Américaine de Néphrologie, 2016 : Moor MB : MEMO1 deletion in mice causes a mineral disorder resembling hypophosphatasia.

9. Publication(s) éventuelle(s):

1. Moor MB et al, JBMR-Plus-2018. *In press (joint).*

2. Moor MB, Haenzi B, Legrand F, Koesters R, Hynes NE and Bonny O. Renal Memo1 differentially regulates the expression of vitamin D3-dependent distal renal tubular calcium transporters. *In preparation for Frontiers in Physiology.*

3. Moor MB, Legrand F, Bachtler M, Pasch A, and Bonny O. Disturbed magnesium homeostasis lowers serum calcification propensity of Memo-deficient mice. *In preparation.*

10. Date et signature

Lausanne, le 8.3.2018

O. Bonny, professeur associé

