UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Daniela Cabuzu

Master
Université Paris Descartes, France

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Control of biomineralization: role of the genes *Ecrg4* and *Xpr1*

Directeur·trice de thèse :
Monsieur le Professeur
Dario Diviani

Cette soutenance aura lieu

Vendredi 26 août 2022
à 17h00

Auditoire Jequier Doge, PMU, CHUV, rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

11.08.22

Contrôle de la biominéralisation : rôle des gènes *Ecrg4* et *Xpr1*

La biominéralisation est un processus physiologique dynamique, étroitement régulé par des facteurs cellulaires et hormonaux complexes. Des calculs rénaux ou Des maladies osseuses peuvent résulter d'un dérèglement de ce délicat équilibre. Nous avons évalué ici le rôle respectif de l'Esophagus Cancer Related Gene 4 (Ecrg4) et du Xenotropic and Polytropic Retrovirus Receptor 1 (Xpr1) dans la régulation de deux facteurs essentiels de la biominéralisation : le calcium et le phosphate.

Gène Ecrg4

Nous avons précédemment identifié Ecrg4 comme un gène régulé à la hausse dans le rein d'un modèle de souris hypercalciurique. Les données sont rares sur le rôle d'Ecrg4 dans le tissu rénal. Nous avons émis l'hypothèse que l'expression accrue de l'ARN messager d'Ecrg4 est déclenchée par l'hypercalciurie et pourrait moduler ou prévenir la précipitation calcique intratubulaire. Nous avons constaté que l'expression d'Ecrg4 est principalement limitée à la partie distale du néphron. Les souris KO pour Ecrg4 ont tendance à développer moins d'obstruction tubulaire et moins de dépôts d'oxalate de calcium lorsqu'elles sont soumises à un régime enrichi en calcium et en hydroxyproline, un précurseur de l'oxalate. Nos données montrent que, contrairement à notre hypothèse initiale, l'absence d'Ecrg4 est protectrice contre les dépôts de calcium, du moins dans le contexte particulier d'une charge élevée en calcium et en oxalate.

Gène Xpr1

Tout indique que XPR1 fait partie d'un complexe exportant le phosphate hors des cellules. La délétion constitutive totale de Xpr1 chez les souris est létale et la délétion spécifique de Xpr1 dans les reins conduit à un rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie, suggérant un rôle clé dans l'homéostasie du phosphate. Nous supposons maintenant que XPR1 est également impliqué dans l'homéostasie osseuse et que la délétion de Xpr1 peut induire un dysfonctionnement des ostéoblastes (OB) et des ostéoclastes (OC). Nous avons découvert que les souris Xpr1 KO développent un phénotype de type ostéopétrotique résultant d'une fonction anormale des OC et OB et peut-être d'une sécrétion phosphate-dépendante anormale de FGF23. Ce travail confirme que Xpr1 est un acteur principal de l'homéostasie du phosphate et de la physiologie osseuse.

Conclusion

Nous avons montré que Ecrg4 peut être un modulateur de la cristallisation intrarénale. Cela pourrait ouvrir la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques contre les néphropathies à oxalate de calcium. Nous avons montré que Xpr1 est critique pour la physiologie osseuse et pourrait être une cible à explorer pour de nouvelles thérapies contre l'ostéoporose.

En résumé, cette thèse apporte des données issues de modèles murins sur les mécanismes par lesquels la biominéralisation a lieu et offre des perspectives qui doivent être explorées plus avant chez l'homme.