

### Titre du projet (en français)

Etude de l'impact du défaut de fonction de CFTR dans le développement de l'ostéoporose (MucOstéoporose)

### Noms, coordonnées téléphoniques et adresses mail des encadrants – Adresse de l'Unité de recherche

- Directeur de thèse : Dr Frédéric VELARD, 03 26 91 80 10, [frederic.velard@univ-reims.fr](mailto:frederic.velard@univ-reims.fr)
- Co-encadrante de thèse : Dr Marie-Laure Jourdain, [marie-laure.jourdain@univ-reims.fr](mailto:marie-laure.jourdain@univ-reims.fr)
- EA 4691 « Biomatériaux et inflammation en site osseux » (BIOS, [www.bios-reims.fr](http://www.bios-reims.fr)), Pôle Santé, 51 rue Cognacq Jay, 51097 Reims Cedex, France

### Résumé du projet

La pathologie osseuse liée à la mucoviscidose (CFBD) touche près de 50% des patient(e)s, parfois dès l'enfance. Le programme **MucOstéoporose** propose de s'intéresser à l'hypothèse d'une dérégulation de l'adiposité médullaire osseuse en lien avec la perte de fonction de CFTR dans la mucoviscidose (CF). En effet, les adipocytes, acteurs majeurs du maintien de l'homéostasie osseuse, dérivent des cellules souches mésenchymateuses (CSM), précurseurs partagés avec les cellules chondrocytaires mais également ostéoformatrices, les ostéoblastes, dont la fonction et la maturation sont altérées dans la mucoviscidose. Nos données préliminaires mettent en évidence un impact du blocage pharmacologique de CFTR sur l'adipogenèse *in vitro* et, *in vivo*, chez de jeunes souris CF F508del-CFTR.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, les questions de l'adipogenèse et du phénotype adipocytaire seront abordées *in vitro* via l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) CF, et non-CF traitées ou non par l'inhibiteur pharmacologique de CFTR (collaboration avec The Lundquist Institute at UCLA, Los Angeles, USA). La caractérisation des adipocytes formés comprendra notamment des approches d'imagerie (immunomarquages, colorations spécifiques) et d'analyses d'images permettant d'objectiver de façon quantitative les observations, biologie moléculaire (recherche des marqueurs des lignages ostéoblastiques, chondrocytaires et adipocytaires), et par analyse chimiométrique (collaboration BioSpecT EA 7506, Reims).

Afin de pouvoir identifier un impact *in situ* de CFTR sur l'adiposité médullaire, nous utiliserons deux approches d'induction de l'ostéoporose, en plus de la caractérisation du défaut intrinsèque lié au modèle murin F508del-CFTR. Nous induirons ainsi, d'une part chez des animaux femelles, une ostéoporose liée à une chute du taux d'œstrogène (modèle d'ovariectomie), qui se veut mimétique de l'ostéoporose post-ménopause, et d'autre part chez les animaux des deux sexes, nous utiliserons le modèle d'ostéoporose spontanée liée au vieillissement. Les animaux seront longitudinalement suivis par microtomographie à rayons X et des analyses fines en histologie et immunohistochimie seront réalisées en point final. En lien avec la quantification de l'adiposité médullaire (collaboration avec MABLab ULR 4490, Boulogne-sur-Mer), la quantification de la réponse mécanique permettra d'explicitier l'effet des modifications de l'activité adipocytaire sur les propriétés des structures osseuses (collaboration LEM3 UMR CNRS 7239, Metz).

Ces modèles permettront d'identifier l'impact aggravant ou mélioratif du défaut de fonction de CFTR, et de mieux cibler les thérapies non seulement pour les patient(e)s souffrant de mucoviscidose, mais aussi d'autres patient(e)s dans la population générale.

### 5 mots-clés

ovariectomie ; mucoviscidose ; imagerie préclinique ; adiposité médullaire ; différenciation cellulaire

### Profil candidat

Détenteur(rice) de bases solides en biologie cellulaire, vous faites preuve d'une aptitude particulière pour les domaines de la physiopathologie osseuse et des maladies rares. Motivé(e) par les approches translationnelles, vous projetez de faire de la recherche votre métier et êtes désireux(se) d'évoluer dans un environnement multi-disciplinaire et dynamique pour réaliser votre doctorat. Si vous vous reconnaissez dans la description ci-dessus, merci d'adresser CV et lettres de motivation et recommandation.

**Project Title**

Study of CFTR defective function impact on osteoporosis development (MucOstéoporose)

**Names, supervisors contact details – adress of the lab**

- Supervisor : Frédéric VELARD, PhD, +33 3 26 91 80 10, [frederic.velard@univ-reims.fr](mailto:frederic.velard@univ-reims.fr)
- Co-supervisor : Marie-Laure Jourdain, PhD, Dental Surgeon, [marie-laure.jourdain@univ-reims.fr](mailto:marie-laure.jourdain@univ-reims.fr)
- EA 4691 « Biomatériaux et inflammation en site osseux » (BIOS, [www.bios-reims.fr](http://www.bios-reims.fr)), Pôle Santé, 51 rue Cognacq Jay, 51097 Reims Cedex, France

**Summary of the project**

Cystic fibrosis-related bone disease (CFBD) affects nearly 50% of patients, sometimes from childhood. The MucOstéoporose program proposes to study the hypothesis of bone marrow adipose tissue dysregulation in line with the loss of CFTR function in cystic fibrosis (CF). Indeed, adipocytes, key players in bone homeostasis process, derive from mesenchymal stem cells (MSC). These precursors are shared with chondrocytes and bone forming osteoblasts, whose function and maturation are altered in cystic fibrosis. Our preliminary data demonstrate an impact of pharmacological blocking of CFTR on adipogenesis in vitro and, in vivo in young CF F508del-CFTR mice.

As part of this thesis work, the questions of adipogenesis and the adipocyte phenotype will be addressed in vitro thanks to the use of induced pluripotent stem cells (iPSC) CF, and non-CF treated or not by the pharmacological inhibitor of CFTR (collaboration with The Lundquist Institute at UCLA, Los Angeles, USA). The characterization of the adipocytes formed will include imaging approaches (immunostaining, specific staining) and image analysis allowing quantitative analyses, molecular biology (osteoblastic, chondrocyte and adipocyte lineages markers), and chemometric analyzes (collaboration with BioSpecT EA 7506, Reims).

In order to be able to identify an in situ impact of CFTR on bone marrow adipose tissue, we will use two osteoporosis induction approaches, in addition to the characterization of the intrinsic defect due to the F508del-CFTR mouse model. We will thus induce, on the one hand in female animals, an osteoporosis (ovariectomy model) which is intended to mimic post-menopausal osteoporosis, and on the other hand in animals of both sexes, we will use the model of spontaneous osteoporosis linked to aging. The animals will be longitudinally followed by X-ray microtomography and more in depth analyzes (histology and immunohistochemistry) will be carried out at end-point. In addition of the bone marrow adipose tissue quantification (collaboration with MABLab ULR 4490, Boulogne-sur-Mer), bone mechanical response study will make it possible to highlight how changes in adipocyte activity may alter the properties of bones (collaboration LEM3 UMR CNRS 7239, Metz).

These models will help to identify the aggravating or ameliorative impact of the CFTR function defect, and to better target therapies not only for patients suffering from cystic fibrosis, but also for all other patients.

**5 keywords**

Ovariectomy; Cystic Fibrosis; Preclinical Imagery; Bone Marrow Adipose Tissue; Cell Differentiation

**Candidate profile**

With a solid knowledge in cell biology, you demonstrate a peculiar appetite for the fields of bone physiopathology and rare diseases. Motivated by translational approaches, you plan to make research your profession and you are eager to evolve in a multi-disciplinary and dynamic environment to carry out your PhD program. If you recognize yourself in the description above, please send your CV and letters of motivation and recommendation.