

Résumé projet de recherche – L.Martinerie

La corticothérapie est au centre de la prise en charge de nombreuses pathologies de l'adulte et de l'enfant. A l'instar des hormones glucocorticoïdes (GC) endogènes, les GC de synthèse exercent sur l'axe corticotrope un rétrocontrôle négatif pouvant être responsable, chez 13% à 60% des patients, d'une insuffisance corticotrope prolongée. La variabilité inter-individuelle dans la sensibilité et la réponse aux GC a conduit à la découverte du polymorphisme N363S du gène du Récepteur Glucocorticoïde (GR, *NR3C1*), associé à une hypersensibilité aux GC. En clinique, le polymorphisme N363S est associé à une augmentation des effets indésirables des GC, particulièrement au niveau métabolique, mais son effet sur le rétrocontrôle hypophysaire n'a pas été étudié, et les mécanismes moléculaires impliqués sont encore mal connus.

L'objectif de cette recherche est d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans la variabilité inter-individuelle de l'insuffisance corticotrope induite par les GC. Nous utiliserons dans ce but deux approches complémentaires : un modèle de cellules hypophysaires murines, AtT-20/D16v, dans lesquelles ce polymorphisme sera introduit par la technologie CRISPR/Cas 9 (Knock-in) et un modèle murin Knock-In pour ce polymorphisme. Nous étudierons la réponse de l'axe à une exposition courte ou prolongée à différentes doses de GC.

Nous émettons l'hypothèse d'une trans-répression accrue du GR sur le gène de la *POMC* en présence du polymorphisme N363S. Si notre hypothèse se confirme, ce polymorphisme pourra être utilisé comme marqueur prédictif de la réponse aux GC, à la fois pour les effets attendus et les effets secondaires, et permettra une prescription personnalisée.