

MEN1-Neural Crest : Rôle des cellules de la crête neurale dans la tumorigénèse hypophysaire de la NEM1

Pauline ROMANET¹, Heather ETCHEVERS² et Anne BARLIER¹

¹Aix Marseille Univ, INSERM, APHM, MMG, UMR1251, Marmara Institute, La Conception, Hospital Laboratory of Molecular Biology, Marseille

²Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, UMR1251, Marmara Institute, Marseille

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est une maladie rare prédisposant à la survenue de plusieurs tumeurs du système endocrine, due à des mutations inactivatrices du gène *MEN1*. Notre hypothèse est que l'inactivation de *Men1* dans des cellules multipotentes dérivées de la crête neurale (CCN) **promeut la tumorigénèse dans les sites endocriniens avoisinants**. Nous avons mis en évidence dans un modèle murin, la présence de CCN dans l'adénohypophyse, au contact des cellules hormono-sécrétrices et endothéliales, dont la caractérisation par snRNAseq semble indiquer qu'il s'agit de fibroblastes spécialisés. Notre objectif est de développer et de caractériser de modèles murins présentant une inactivation mono- ou bi-allélique du gène *Men1* dans ces CCN à différents moments de leur différenciation pré- et post-natale, afin de déterminer le rôle des CCN dans le développement des tumeurs hypophysaires. Nous utiliserons des modèles de souris *PO-Cre;RdT* et *Sox10-Cre^{ERT2};RdT*, afin d'induire l'expression de la Cre recombinase et d'un marqueur fluorescent dans des dérivés des CCN. Ces souris seront croisées avec des souris floxées *Men1*, développées au CHU de Lyon, afin d'obtenir des lignées *Men1*-déficientes dans les tissus cibles. Nous déterminerons le phénotype macro- et microscopique des animaux à différents temps de vie, et analyserons par snRNAseq le transcriptome hypophysaire afin de mettre en évidence des facteurs juxtacrines ou paracrines impliqués dans la prolifération et l'hypersécrétion hypophysaire et d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques translationnelles et actionnables. La recherche de lésions extrahypophysaires permettra de mieux connaître le rôle des CCN dans l'expressivité variable de la NEM1.