

Caractérisation génétique et fonctionnelle d'une phosphodiésterase nouvellement impliquée dans la tumorigénèse cortico-surrénalienne

L'hyperplasie primitive macronodulaire bilatérale des surrénales (PBMAH), responsable de syndrome de Cushing, est fréquemment de cause génétique. L'équipe d'accueil qui a déjà découvert 2 gènes de prédisposition, *ARMC5* et *KDM1A*, a récemment identifié 7 variants constitutifs affectant un membre de la famille des phosphodiésterases (PDEs), nommé ici PDEx, chez des patients PBMAH. La présence d'un variant nonsense et des résultats préliminaires encourageants obtenus *in vitro* sur 6 autres variants missense, suggèrent un effet délétère de ces variants sur la fonction de PDEx. Le but de ce projet est donc de déterminer si l'inactivation de *Pdex* est suffisante pour induire le développement de tumeurs corticosurrénales sécrétrices de glucocorticoïdes et de mieux appréhender le rôle de *Pdex* dans l'homéostasie cortico-surrénalienne. Pour cela, nous analyserons les conséquences de l'absence de *PDEx/Pdex* sur la fonction cortico-surrénalienne dans un modèle murin et des lignées cellulaires. De plus, nous établirons la fréquence des altérations de *PDEx* et celle d'autres gènes candidats dans une large cohorte de PBMAH, grâce à l'analyse des résultats d'une puce de next generation sequencing (NGS). Ceci permettra une meilleure connaissance physiopathologique du rôle et de l'importance de PDEx dans le PBMAH.