

Développement d'un modèle d'organoïde dentaire permettant la caractérisation de Variants de Signification Inconnue impliqués dans des maladies rares bucco-dentaires

Eve Suss¹, Isaac Maximiliano Bugueno^{1,2}, Varvara Gribova¹, Alexandra Jimenez Armijo^{1,3}, Gaétan Caravello^{3,4}, Marzena Kawczynski^{1,3}, Youri Arntz^{5,6}, Agnès Bloch-Zupan^{1,3,6}

¹Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch, France. ²Orofacial Development & Regeneration Unit, ZMZ, Faculty of Medicine, University of Zurich, Plattenstrasse 11, Zurich CH-8032, Switzerland. ³Centre de Référence des maladies rares orales et dentaires, CRM-R-O-Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Filière de santé TETECCOU, ERN CRANIO. ⁴Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France. ⁵Laboratoire de Biomatériaux et Bioingénierie, Inserm UMR_S 1121, Strasbourg, France. ⁶Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

L'errance diagnostique représente un véritable défi dans la prise en charge des patients atteints de maladies génétiques rares. Dans le cas des **maladies rares à expressions bucco-dentaires**, les anomalies de nombre, de la forme ou de la structure des dents peuvent survenir de manière isolée ou comme un des éléments du tableau clinique d'un syndrome. Afin de faciliter le diagnostic de ces conditions, un panel de séquençage nouvelle-génération (NGS), **GenoDENT**, a été développé. Ce panel a été utilisé pour analyser une cohorte de patients atteints d'**amélogénèse imparfaite**, un groupe de maladies rares altérant le développement de l'émail dentaire, et a permis d'identifier de nombreuses variations génétiques dans des gènes liés à l'amélogénèse, incluant des **Variants de Signification Inconnue (VSI)**, dont la pathogénicité n'est pas définie, compliquant le diagnostic des patients.

La caractérisation de ces variants est nécessaire pour un diagnostic plus précis. Dans cette optique, notre projet 3DBioDent vise à créer un **modèle d'organoïde dentaire** fiable et reproductible à partir de lignées cellulaires (AM-1 et hDPSC) modifiées via CRISPR/Cas9 pour exprimer ces VSI afin de les caractériser pour définir leur pathogénicité. L'objectif final étant la réduction de l'errance diagnostique et la contribution au développement d'une **médecine personnalisée** plus efficace pour les patients atteints de maladies rares bucco-dentaires.

Approche Expérimentale

