

**ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-FONCTION
DES RECEPTEURS AUX HORMONES GLYCOPROTEIQUES
ET DE LEURS APPLICATIONS MEDICALES**

par M^{me} le D^r Sabine COSTAGLIOLA (U.L.B.)

Messieurs, Mesdames, et Membres de l'Académie royale de Médecine, permettez moi de vous remercier tout d'abord pour l'honneur que vous me faites en m'accordant ce Prix. Si l'Italie reste mon pays de sang, et la France mon pays de naissance, c'est bel et bien la Belgique qui m'a permis d'assouvir ma plus grande passion, à savoir la recherche fondamentale. Mais si mon parcours est un peu atypique, j'espère vous démontrer durant ces minutes de parole qui me sont offertes, que mon parcours scientifique, un brin monomaniacal par moments, reste très cohérent.

Durant toutes ces années de recherche, et déjà durant ma thèse en France, je me suis intéressée à comprendre le fonctionnement d'un drôle de couple, à savoir celui formé par une hormone, la TSH, et son récepteur, le récepteur à la TSH, exprimé au niveau de la glande thyroïde.

La glande thyroïde sécrète des hormones essentielles à la vie qui ont de nombreux effets sur le métabolisme, la croissance et le développement de l'organisme. Lorsque le taux sanguin d'hormones thyroïdiennes s'abaisse, l'hypophyse sécrète de la TSH. L'augmentation du taux de TSH stimule à son tour la production d'hormones thyroïdiennes, ce qui rétablit le taux sanguin normal d'hormones thyroïdiennes. La TSH agit ainsi sur la thyroïde en se liant à son récepteur, présent à la surface de la cellule thyroïdienne.

Ainsi par une analogie simple, on pourrait comparer ce couple à celui formé par une clef, l'hormone TSH, et une serrure, le récepteur.

Toutefois dans certaines pathologies thyroïdiennes, ce récepteur peut être activé, en l'absence de toute liaison avec la TSH. Ainsi, dans la maladie de Basedow, appelée aussi maladie de Graves, ce sont des autoanticorps qui sont responsables de l'activation du récepteur et de l'hyperthyroïdie subséquente. Les signes cliniques de la maladie de Basedow sont nervosité, insomnies et une perte de poids rapide. Si la maladie n'est pas traitée à temps, des troubles de l'appareil cardio-vasculaire irréversibles et mettant la vie en danger, subsistent. D'autre part, une orbitopathie endocrinienne est étroitement associée à la maladie de Basedow ; c'est une inflammation du muscle oculaire qui n'est toujours pas dépistée à temps par les examens sanguins et pour laquelle les cliniciens n'ont que peu de solutions à apporter au patient.

Toujours par analogie avec le couple clef-serrure, la maladie de Basedow nous indique donc, sur le plan fondamental, que la serrure-récepteur TSH peut être actionnée par plus d'une clef, qui plus est, bien différentes sur le plan structurel, à savoir, une hormone et un anticorps.

Enfin, tout aussi intéressant, une autre pathologie thyroïdienne impliquant le récepteur à la TSH, montre que suite à une mutation ponctuelle, ce récepteur peut être actif en l'absence de tout contact avec l'hormone. Nous sommes ici dans la situation présentée par les adénomes autonomes solitaires et les goîtres multinodulaires qui sont les deux manifestations majeures d'autonomie thyroïdienne dans les pays comme le notre où l'apport iodé est limité.

Dans ce cas de figure-ci et, toujours pour reprendre notre analogie, la serrure-récepteur de la TSH n'a plus besoin de clef pour être actionnée !

Trois événements totalement différents, à savoir la liaison d'une hormone, la liaison d'un anticorps ou le changement d'un acide aminé, peuvent donc conduire à un seul et même résultat : l'activation du récepteur à TSH.

Mon travail a donc consisté à étudier, et si possible comprendre, le mécanisme conduisant à l'activation de ce récepteur. Je marque une pause pour dire que ce travail fut une œuvre collective, car de nombreux étudiants et chercheurs postdoctoraux, ont participé au sein de mon groupe à l'ensemble de ces travaux et en tant que chercheur Académique, ce prix leur appartient aussi.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la maladie de Basedow. Un modèle animal a été développé chez la souris afin de mieux décortiquer les séquences physiopathologiques de la maladie et de l'orbitopathie associée. Puis des anticorps monoclonaux ont été dérivés de ses souris. Ceux-ci se sont avérés capables d'entièrement reproduire les effets obtenus avec les autoanticorps de patients atteints de cette maladie, et ainsi de mieux comprendre leur mécanisme d'action sur le récepteur. D'autre part, ces anticorps ont permis de développer de nouveaux outils de dépistage de la maladie, utilisés maintenant en routine hospitalière.

En effet, pour le dépistage et le traitement du Basedow, la mesure de la concentration des anticorps anti-récepteurs de la TSH est déterminante. Jusqu'ici, les anticorps étaient mesurés à l'aide de récepteurs TSH provenant de glandes thyroïdes porcines. Cependant, ce procédé ne reconnaissait correctement qu'environ 70% des patients atteints par la maladie de Basedow. Grâce aux anticorps monoclonaux développés dans notre laboratoire, un procédé a été développé, qui dépiste presque infailliblement tous les patients atteints de la maladie, permettant ainsi de proposer un traitement plus précoce.

Plus récemment, le travail de mon groupe s'est orienté sur l'identification des points de contact précis entre l'hormone ou les autoanticorps et le récepteur. Une véritable cartographie des surfaces de contact a été réalisée et, sans entrer dans des détails trop techniques, je tiens à souligner que ce travail de biologie moléculaire et de biochimie pure, réalisé avec beaucoup d'abnégation par un de mes étudiants, s'est avéré entièrement confirmé lors de la publication, deux années plus tard, des données cristallographiques décrivant la structure du complexe hormone-récepteur d'un couple apparenté, à savoir la FSH et son récepteur.

Ceci me permet de réorienter mon propos sur la série de travaux qui constitue à l'heure actuelle, l'essentiel de notre étude. Le récepteur de la TSH est un des trois membres de la famille des récepteurs aux hormones glycoprotéiques, complétée par les récepteurs à la LH et le récepteur à la FSH. Ces deux récepteurs nous éloignent de notre modèle thyroïdien, puisqu'ils sont exprimés dans l'ovaire et le testicule, et sont donc impliqués dans des processus liés aux fonctions reproductrices. Le récepteur à la FSH est activé par l'hormone hypophysaire FSH et le récepteur LH par l'hormone hypophysaire LH et lors de la grossesse par l'hormone hCG produite par le placenta. Ces trois récepteurs partagent plus de 40% d'homologie de séquence dans leur domaine de liaison à l'hormone. De même, les hormones partagent entre elles aussi environ 40% d'homologie. En ce sens, il est remarquable de constater combien, malgré cela, l'évolution darwinienne a réussi à étancher le système, à savoir éviter une activation illicite d'un récepteur par une hormone qui ne serait pas la sienne. Pour reprendre notre analogie, éviter en quelque sorte, que les trois clefs n'ouvrent les trois serrures. Ainsi, aux concentrations physiologiques rencontrées dans le sang, chaque couple hormone-récepteur est parfaitement spécifique : par exemple, la TSH ne stimule pas le récepteur à la LH et la LH ne stimule pas le récepteur à la FSH.

Mais la nature est faillible et lors du premier trimestre de la grossesse, les concentrations sanguines d'hCG (dont le récepteur naturel est le récepteur à la LH) sont si élevées que cette hormone peut briser, sous certaines conditions, la barrière de spécificité et se mettre à stimuler le récepteur à la TSH et/ou le récepteur à la FSH, générant ainsi des situations pathologiques.

Il existe trois pathologies au premier trimestre de la grossesse associée à des taux élevés d'hCG : Les nausées et vomissements de grossesse, l'hyperthyroïdie gestationnelle, et le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Si l'origine des nausées et vomissements de la grossesse, qui touchent 70% des femmes enceintes, reste un mystère, nos travaux ont permis de comprendre la séquence physiopathologique des deux autres pathologies.

Notre groupe a publié en 1998 un cas familial d'hyperthyroïdie gestationnelle sévère dû à une mutation dans le récepteur à la TSH qui le rendait plus sensible à l'hCG que le récepteur normal non-muté. Nous avons ensuite expliqué au niveau moléculaire pourquoi ce récepteur devenait plus sensible à l'hCG et notre travail de cartographie précédemment cité suggère que de nombreuses mutations pourraient rendre le récepteur à la TSH plus sensible à l'hCG.

Plus récemment en 2003, grâce à la découverte d'une mutation chez une patiente présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne spontané, nous avons démontré que cette pathologie serait due à une stimulation aberrante par l'hCG d'un récepteur FSH portant une telle mutation et le rendant plus sensible à l'hCG.

Outre leur intérêt clinique, sur le plan fondamental, ces travaux nous ont permis de mettre à jour toute une série de mécanismes qui permettent de finement contrôler l'activation de chacun de ces trois récepteurs. De plus, nous avons pu mettre en évidence que, bien que très apparentés, les récepteurs à la TSH et à la FSH ont chacun adopté

une stratégie évolutive différente pour se protéger de l'action de l'hCG lors de la grossesse.

C'est ce va et vient perpétuel et sans a priori, entre les données cliniques soutenant des situations pathologiques pointues et notre approche de recherche fondamentale pure, qui a permis d'aboutir à la compréhension de mécanismes physiologiques très complexes.

En permanence replacer la recherche fondamentale au centre du discours, et essayer de bien comprendre un mécanisme afin d'éventuellement pouvoir diagnostiquer, voire prévenir son dysfonctionnement, tel est le message que j'aimerais pouvoir transmettre à mes étudiants. J'ai appris cette leçon de Gilbert Vassart, chez qui les succès scientifiques n'ont jamais altéré cette vision de la recherche.

J'aimerais ainsi terminer mon discours par cette phrase de Levi-Strauss : « Le savant n'est pas l'homme qui fournit les vraies réponses ; c'est celui qui pose les vraies questions ».

(Applaudissements)

*
* *