

**ETUDE DES CASCADES DE SIGNALISATION IMPLIQUÉES  
DANS LA PROLIFÉRATION ET LA DIFFÉRENCIATION  
DES CELLULES THYROÏDIENNES NORMALES ET TUMORALES  
PROFILS D'EXPRESSION GÉNÉRIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES  
HUMAINES ET DE LEURS MODÈLES EXPÉRIMENTAUX *IN VITRO***

par M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CARINE MAENHAUT (U.L.B.)

Les tumeurs thyroïdiennes constituent les tumeurs endocrines les plus fréquentes, en particulier chez les femmes. Parmi celles-ci, on peut distinguer les adénomes, tumeurs bénignes et encapsulées, et les carcinomes, tumeurs malignes. Ces derniers sont eux-mêmes subdivisés en carcinomes folliculaires ou papillaires, qui conservent certaines caractéristiques de différenciation des cellules thyroïdiennes initiales dont ils dérivent, et qui peuvent évoluer en carcinomes anaplasiques, totalement dédifférenciés, très agressifs et de pronostic rapidement létal. La coexistence des différents types de tumeurs résulte de la perversion de différentes cascades mitogéniques. L'incidence des adénomes thyroïdiens au sein de la population est élevée (plus de 40% parmi la population âgée de 60 ans et plus), et parmi ceux-ci, les 5% de lésions malignes sont difficiles à diagnostiquer, ce qui conduit fréquemment à un traitement chirurgical inutile. Ceci souligne donc l'importance de pouvoir établir un diagnostic fiable pour les différents sous-types de tumeurs.

Le but de nos recherches est la définition, par la méthode des puces à ADN (microarrays), des profils d'expression des ARNm des différentes tumeurs thyroïdiennes et de leurs modèles expérimentaux *in vitro*. Cette expression devrait permettre la caractérisation moléculaire de ces tumeurs, donner des indications sur leur pathogenèse, affiner leur diagnostic et leur pronostic, et pourrait mettre en évidence de nouveaux marqueurs moléculaires tumoraux spécifiques, ainsi que de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. Les profils d'expression génique ont ainsi été établis pour les adénomes autonomes hyperfonctionnels et les carcinomes papillaires. L'expression génique au sein des adénomes et carcinomes folliculaires est actuellement à l'étude, et les carcinomes anaplasiques seront investigués très prochainement.

**1. Expression génique des cancers papillaires de la thyroïde  
(sporadiques et issus de Tchernobyl)**

La principale conséquence médicale de l'accident nucléaire de Tchernobyl (1986) est l'apparition de nombreux cancers thyroïdiens dans les populations des régions affectées par des retombées radioactives. Il s'agit le plus souvent de carcinomes papillaires présentant des réarrangements chromosomiques RET/PTC. Afin de déterminer si ces cancers papillaires post-Tchernobyl peuvent être distingués des cancers papillaires sporadiques, nous avons recherché la présence éventuelle d'une signature d'expression

génique liée à l'irradiation, en comparant leurs profils d'expression par microarray. Dans une première étude, les profils d'expression de 8 carcinomes papillaires sporadiques et de 12 carcinomes papillaires post-Tchernobyl ont été définis. Un clustering hiérarchique, non-supervisé, des échantillons montre que les échantillons de cancers papillaires sporadiques ne peuvent pas être distingués des échantillons de cancers papillaires post-Tchernobyl. En revanche, lorsque l'on intègre dans ce clustering les données obtenues sur les adénomes autonomes hyperfonctionnels, on peut observer une séparation évidente entre ces derniers et les cancers papillaires. Nos résultats montrent ainsi que les profils d'expression des cancers papillaires sporadiques et post-Tchernobyl ne révèlent pas de signature particulière pour l'une ou l'autre de ces tumeurs, c'est-à-dire suggèrent que ces deux types de tumeurs représentent en fait la même maladie. Il n'y aurait pas de signature liée à l'irradiation dans les tumeurs post-Tchernobyl. Le phénotype des cancers papillaires ne serait donc pas influencé par l'événement initial (réarrangement RET/PTC, mutation BRAF...), mais résulterait de la cascade de signalisation activée de manière constitutive: la cascade RET/PTC-RAS-BRAF-MAP kinase.

## 2. Expression génique des adénomes thyroïdiens autonomes et des thyrocytes humains en culture primaire stimulés par la TSH

Les adénomes thyroïdiens autonomes sont des tumeurs bénignes, qui apparaissent hyperfonctionnels par rapport au tissu sain adjacent: ils grandissent, métabolisent l'iodure et sécrètent des hormones thyroïdiennes indépendamment du contrôle normal exercé par la thyrotropine (TSH), stimulus principal contrôlant la prolifération et la fonction de la glande thyroïde. Nous avons utilisé la technologie des microarrays pour définir les profils d'expression génique de ces adénomes thyroïdiens autonomes et relier les résultats obtenus à la physiopathologie de ces tumeurs. Des thyrocytes humains en culture primaire ont ensuite été stimulés par la TSH pour différents temps, et leurs profils d'expression génique ont été comparés à celui des adénomes autonomes et des carcinomes papillaires. L'analyse des résultats de cette étude cinétique par clustering hiérarchique montre une séparation claire entre les gènes régulés précocement (1.5h, 3h, essentiellement des facteurs de transcription), et ceux régulés plus tardivement (16h, 24h, 48h, essentiellement des protéines fonctionnelles, de structure et de transduction des signaux) par la TSH. Ceci suggère une évolution progressive et séquentielle au cours du temps, conduisant à un changement du programme cellulaire. Le profil d'expression génique des cellules stimulées pour les temps longs ressemble à celui des adénomes autonomes, mais pas à celui des cancers papillaires. Le phénotype moléculaire des adénomes confirme donc le rôle de la stimulation à long terme de la cascade TSH/AMPC dans la pathologie. La TSH induit la surexpression de différents modulateurs impliqués dans le rétro-contrôle négatif de la cascade de l'AMPC. Certains sont non régulés ou sous-exprimés dans les adénomes, suggérant donc une perte du rétrocontrôle négatif dans les tumeurs, responsable de la progression tumorale. Ces résultats suggèrent que dans la tumorigénèse, l'activation de cascades de prolifération serait complémentée

par la suppression de multiples rétro-contrôles négatifs correspondants, c'est-à-dire de suppresseurs spécifiques de tumeur.

(Applaudissements)

\*  
\* \*