

Université Joseph Fourier – Grenoble 1

Ecole Doctorale de Chimie et Sciences du Vivant

Doctorat

Biologie Cellulaire et Moléculaire

Tânia Longo MAZZUCO

CONTRIBUTION DE L'EXPRESSION ANORMALE DE
RECEPTEURS COUPLES AUX PROTEINES G
À LA TUMORIGENESE CORTICO-SURRENALIENNE

Thèse dirigée par : Pr. Olivier CHABRE

Co-directeur : Dr. Michaël THOMAS

Le 5 avril 2005

Jury :

Pr. André LACROIX

Pr. Eric CLAUSER

Pr. Duarte PIGNATELLI

Pr. Jacques YOUNG

Dr. Michaël THOMAS

Pr. Olivier CHABRE

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Examineur

Résumé

L'expression anormale de récepteurs hormonaux couplés aux protéines Gs (RCPG) a été mise en évidence dans des tumeurs cortico-surréaliennes. Ces récepteurs contrôlent la sécrétion du cortisol, mais leur rôle dans la formation tumorale n'a pas été démontré. Nous avons utilisé un modèle de tumorigenèse cortico-surrénalienne permettant l'expression des gènes de deux récepteurs, le GIPR et le LHR, dont l'implication dans les manifestations cliniques d'hypercortisolisme a été bien établie. La formation de tissus hyperprolifératifs et hyperfonctionnels, d'aspect tumoral bénin, démontre pour la première fois que l'expression ectopique d'un seul gène de RCPGs (le GIPR ou le LHR) a un rôle initiateur de la tumorigenèse cortico-surrénalienne. Nous avons également caractérisé *in vivo* et *in vitro* un cas clinique de syndrome de Cushing sensible aux catécholamines, secondaire à une hyperplasie surrénalienne où nous avons démontré la surexpression du récepteur β 2-adrénergique. La sécrétion de cortisol était aussi dépendante d'autres médiateurs tels que la 5-HT, l'AVP et l'ACTH sécrété localement de façon ectopique.

En conclusion, l'expression d'un RCPG suffit pour induire la formation d'une tumeur bénigne cortico-surrénalienne. Des anomalies mixtes peuvent être présentes dans ce type de tumeur. Ce modèle permettra d'étudier les étapes de progression tumorale cortico-surrénalienne ainsi que l'effet d'autres types de GPCR et les alternatives thérapeutiques dans ce type de pathologie.

Titre et résumé en anglais :

Contribution of the abnormal expression of G protein coupled receptors in adrenal cortex tumorigenesis

There is evidence for abnormally expression of G protein coupled receptors (GPCR) in adrenocortical tumors. Most of these tumors are benign and associated with cortisol secretion in response to receptor stimulation. However, there was no evidence for a role of GPCRs in adrenal tumorigenesis. To address this question we used an *in vivo* model of adrenal tumorigenesis in which we expressed the genes for the GIP and LH receptors, both involved in clinical hypercortisolism. We obtained hyperproliferative and hyperfunctional adrenocortical tissues characterized as benign tumors. This is evidence that ectopic expression of a single GPCR gene (GIPR or LHR) can initiate adrenocortical tumorigenesis. Furthermore, we studied a clinical case of catecholamines-responsive Cushing's syndrome secondary to an adrenal hyperplasia. We demonstrated *in vitro* the β 2-adrenoceptor abnormal expression in tumoral cells. Other hormones, such as 5-HT, AVP and ACTH (locally secreted), also mediated the cortisol secretion in this case.

In conclusion, a single GPCR expression may induce the development of adrenocortical benign tumors. Some of these tumors might present miscellaneous genetic abnormalities. Our experimental model will allow studying the multistep tumorigenesis, the expression of other GPCRs and the benefit of new therapeutic strategies in these adrenocortical tumors.

Discipline : Biologie **Spécialité de thèse :** Biologie cellulaire et moléculaire

Mot-clés : cortex surrénal, tumorigenèse, proto-oncogènes, récepteurs couplés aux protéines G, GIPR, LHR, récepteur beta-adrénergique, hyperplasie macronodulaire, adénome cortico-surrénalien, xenotransplantation, syndrome de Cushing.

Laboratoire Angiogenèse Hormono-régulée et Angiogenèse Tumorale (LAHAT)
INSERM EMI 0105, CEA/G, 17 rue des Martyrs 38054 Grenoble Cedex 9