

## La tumorigenèse épithéliale thyroïdienne associée aux radiations

Horacio G. Suárez

Les tumeurs thyroïdiennes associées aux radiations ont été observées chez les survivants d'explosions atomiques, dans les populations contaminées lors d'essais ou d'accidents nucléaires et chez des patients traités par irradiation. A ce jour, l'irradiation est le seul agent étiologique définitivement reconnu de la cancérogenèse thyroïdienne chez l'homme. L'état actuel des recherches a établi la participation de six gènes dans le processus de tumorigenèse épithéliale thyroïdienne « spontanée » : *RAS*, *GSP*, *RET*, *TRK*, *P53* et *TSH-R* ainsi que le rôle clé des réarrangements du proto-oncogène *ret*, de type *RET/PTC 1* ou *RET/PTC3*. De plus, les gènes lésés, *RAS*, *GSP* ou *RET*, pourraient collaborer avec un (ou plusieurs) autre(s) gène(s) pour déclencher une croissance anarchique du thyrocyte. Une meilleure connaissance du mécanisme de transformation cellulaire induite par les radiations ionisantes et des altérations génétiques responsables de son déclenchement devrait permettre une amélioration du traitement mais aussi probablement une prévention plus efficace.

La glande thyroïdienne est particulièrement vulnérable à l'action tumorigène des radiations ionisantes. Cependant, alors que les rayons X ont été découverts par Roentgen il y a environ 100 ans, la première étude, reliant de façon significative le développement de tumeurs thyroïdiennes chez l'enfant à une irradiation externe antérieure, date seulement de la fin des années 1940. Depuis cette date, l'apparition de tumeurs thyroïdiennes associées aux radiations a été mise en évidence dans des populations incluant des

survivants des explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki [1], des habitants de régions dans lesquelles ont été effectués des essais atomiques [2], des patients ayant subi une irradiation à but curatif de la tête, du cou et/ou du thorax [3, 4] et, récemment, chez des enfants contaminés à la suite de l'accident de Tchernobyl [5]. Dans cet article, nous présenterons les connaissances actuelles concernant la tumorigenèse épithéliale thyroïdienne consécutive à une irradiation externe d'origine thérapeutique ou accidentelle.

### ADRESSE

H.G. Suárez: directeur de recherche au Cnrs, Institut de recherches sur le cancer, IFR 1221 Cnrs, Laboratoire de génétique moléculaire, Cnrs UPR 42, 7, rue Guy-Môquet, BP n° 8, 94801 Villejuif Cedex, France.

## Sources d'irradiation associées à la tumorigenèse thyroïdienne et épidémiologie

Le *Tableau I* présente une liste des différentes sources d'irradiation qui ont été associées (ou pourraient l'être) au développement de tumeurs de la thyroïde chez l'homme.

L'utilisation des radiations pour soigner des maladies bénignes, surtout chez l'enfant, a pris son essor à partir des années 1920. Cependant, c'est seulement à partir des années 1940 que l'augmentation de l'incidence de tumeurs de la thyroïde associées aux irradiations a été mise en évidence par différentes études épidémiologiques. En 1970, Winship et Rosvoll [6] ont montré qu'aux États-Unis 75 % des enfants atteints d'une tumeur thyroïdienne présentaient des antécédents d'irradiation effectuée pour traiter une maladie, dans la plupart des cas bénigne. Ce pourcentage était de 10 % chez les enfants européens, grâce à une utilisation moins fréquente de la radiothérapie pour soigner les mêmes maladies [7]. Les doses d'irradiation reçues par la thyroïde pendant le traitement d'affections malignes sont nettement supérieures à celles reçues après le traitement d'affections bénignes.

Paradoxalement, pour des doses élevées (plus de 15-20 Gy), le risque de développer une tumeur thyroïdienne semble être moins important que dans le cas d'utilisation de doses d'irradiation plus faibles. Cette observation serait liée à l'intervention des mécanismes de mort cellulaire [8].

L'utilisation de l'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) à visée médicale permet d'analyser le risque de cancer de la thyroïde après irradiation à faible débit de dose, puisque  $^{131}\text{I}$  a une période effective dans la thyroïde de 6 à 7 jours. Le risque de cancer de la thyroïde a été étudié chez des sujets recevant de  $^{131}\text{I}$  pour une hyperthyroïdie ou explorés pour une anomalie morphologique. Dans ces études, aucun excès de risque de cancer de la thyroïde n'a été rapporté, mais il faut souligner que la plupart de ces patients avaient été exposés à  $^{131}\text{I}$  à l'âge adulte [7].

Dans le cas d'accidents et/ou d'essais atomiques, la contamination des populations est notamment due à l'inhalation des produits de fission répandus dans l'atmosphère (en particulier  $^{131}\text{I}$ ). Les études épidémiologiques, concernant l'apparition de tumeurs radio-induites de la thyroïde parmi ces populations ont donné des résultats très variables. Ainsi, par exemple, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de cancers de la

thyroïde chez les individus contaminés à la suite des explosions atomiques du Nevada et des accidents des centrales nucléaires de Sellafield et de Three Miles Island [7]. En revanche, à la suite des essais nucléaires des îles Marshall en 1954 et de l'accident de Tchernobyl en 1986, une augmentation significative de ce type de tumeurs est apparue. Ces augmentations étaient de l'ordre de 10 fois (jusqu'à 1992) dans les îles Marshall, et de 50 fois (jusqu'à 1994) dans le Sud du Bélarus et le Nord de l'Ukraine, après l'accident de Tchernobyl [7, 9].

Enfin, lors des explosions nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki, la dose reçue par l'organisme a été essentiellement due à l'irradiation externe. La contamination par les isotopes radioactifs de l'iode ne semble pas avoir été importante. Les études épidémiologiques ont montré que, parmi les 79 972 survivants des explosions, encore en vie et sans cancer au 1<sup>er</sup> janvier 1958, et pour lesquels les estimations de dose reçue étaient disponibles, 225 ont développé un cancer de la thyroïde dans les vingt années suivantes [10]. La dose reçue par la thyroïde, chez les patients développant un cancer, était  $\geq 0,50$  Gy.

## Aspects cliniques des tumeurs thyroïdiennes associées aux radiations

Les tumeurs thyroïdiennes développées à partir des cellules folliculaires (ou épithéliales), survenant après irradiation externe, sont les tumeurs radio-induites les plus fréquentes dans l'espèce humaine. Chez l'homme, l'irradiation externe augmente le risque de développement de tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde, en particulier chez les individus irradiés avant l'âge de 15 ans. Il a été calculé qu'à la suite d'une dose de 1 Gy reçue par la thyroïde pendant l'enfance, 80 % des tumeurs thyroïdiennes diagnostiquées chez ces patients peuvent être attribuées aux radiations ionisantes [11]. L'irradiation représente également une méthode expérimentale traditionnellement utilisée pour induire des tumeurs thyroïdiennes chez les rongeurs [12].

Tableau I

### SOURCES ÉVENTUELLES D'IRRADIATION ASSOCIÉES À LA TUMORIGENÈSE ÉPITHÉLIALE THYROÏDIENNE\*

- **Irradiation à visée médicale à cause d'une maladie bénigne ou maligne affectant**

- Thymus
- Pharynx et amygdales
- Ganglion cervical
- Bronches
- Peau (hémangiome, acné)
- Poumon
- Tête (teigne)
- Trompes d'Eustache
- Différentes maladies malignes de la tête, du cou et de la poitrine

- **Irradiation de type accidentel**

- Bombes ou essais atomiques (Hiroshima, Nagasaki, Îles Marshall, etc.)
- Accidents de centrales atomiques (Tchernobyl)

- **Écologique**

- Professionnel
- Terrestre
- D'altitude

\* Les valeurs exprimées en mSv (milliSievert) de l'exposition humaine à certaines des sources citées dans ce tableau, peuvent être consultées dans [46].

Les deux tiers des tumeurs de la thyroïde associées aux radiations externes apparaissant chez l'adulte sont bénignes alors qu'un tiers sont des carcinomes, le plus souvent de type papillaire. Leur pronostic favorable est identique à celui des cancers survenant en l'absence d'irradiation. Ainsi, seule l'incidence (et non la mortalité) permet l'étude du risque de tumeur de la thyroïde après irradiation externe [7, 13].

Le tableau clinique des tumeurs thyroïdiennes, survenues chez le jeune enfant après une irradiation externe de type thérapeutique ou accidentelle, est en général différent de celui de l'adulte. Les tumeurs, pour la plupart à type de carcinome papillaire, sont plus agressives et induisent fréquemment des métastases pulmonaires. Il est vraisemblable que ces différences sont dues au stade de développement de la glande lors de l'irradiation. En effet, des recherches effectuées sur du matériel humain et/ou animal, *in vivo* et *in vitro*, ont montré que le tissu thyroïdien immature était beaucoup plus sensible aux effets carcinogènes des radiations ionisantes que celui de l'adulte [7, 8]. Chez le jeune enfant, la cible des radiations est constituée par une population cellulaire immature et très active du point de vue mitotique (*voir plus loin*), contrastant sur ce point avec celle, mûre et quiescente, de la thyroïde adulte (une division cellulaire environ tous les 8 ans) [7, 11].

Les tumeurs de la thyroïde induites par une irradiation à visée médicale de la tête et/ou du cou sont associées assez fréquemment à des tumeurs qui se développent dans des sites extrathyroïdiens, cibles de l'irradiation. Nous pouvons citer : des tumeurs nerveuses bénignes telles que des neurinomes de l'acoustique, des tumeurs des glandes salivaires, des tumeurs parathyroïdiennes bénignes et des tumeurs du cerveau et du sein. Le développement de multiples tumeurs après irradiation semble être, chez certains sujets, le fait d'une sensibilité accrue aux radiations [7, 14]. La possibilité de l'existence d'une instabilité génomique chez ces patients est actuellement à l'étude (*voir plus loin*).

## Aspects moléculaires de la tumorigenèse épithéliale thyroïdienne associée aux radiations

### Hypothèses sur l'effet promoteur des radiations

Les recherches de différents laboratoires ont établi, d'une façon définitive, la participation de six gènes dans le processus de tumorigenèse épithéliale thyroïdienne « spontanée » : *RAS*, *GSP*, *RET*, *TRK*, *p53* et *TSH-R* (récepteur de la TSH, *thyroid stimulating hormone*) [15, 16] (*figure 1*). Cependant, nous connaissons très peu les bases moléculaires de l'effet promoteur des radiations sur la prolifération du thyrocyte chez l'enfant et chez l'adulte. Plusieurs scénarios peuvent être envisagés.

- Le potentiel élevé de prolifération de la cellule cible immature pourrait s'ajouter à l'action d'un oncogène activé par les radiations. Cela conduirait, chez l'enfant, à un effet transformant plus puissant et plus rapide que celui observé chez l'adulte avec le même oncogène muté dans une cellule mûre quiescente.
- L'action des radiations sur la cinétique proliférative élevée de la cellule immature pourrait accélérer le déroulement des différentes étapes de formation d'une tumeur et ainsi favoriser l'action de certains oncogènes. Ce scénario, nous le retrouverions dans la sélection différente de phénomènes

génétiques initiateurs, qui auraient lieu dans la tumorigenèse thyroïdienne « spontanée » (c'est-à-dire principalement l'altération des oncogènes *RAS*) et associée aux radiations (c'est-à-dire l'altération prédominante de l'oncogène *RET*) (*voir plus loin*).

- La capacité proliférative élevée de la cellule cible pourrait résider dans sa capacité de développement simultané, après irradiation, de plus d'un événement moléculaire. Il est aujourd'hui définitivement admis que plus d'une altération génétique soit nécessaire pour transformer une cellule (c'est-à-dire : *RAS* + *MYC*) [16]. Nous ne pouvons pas écarter la combinaison de ces hypothèses.

### Questions posées

Les études moléculaires effectuées jusqu'à présent sur les tumeurs thyroïdiennes radio-induites ont concerné en priorité quelques-uns des gènes cités plus haut et qui participent à la tumorigenèse épithéliale thyroïdienne « spontanée ». Elles ont suivi les questions que se sont posées les chercheurs.

- A quel moment une tumeur de la thyroïde doit-elle être considérée comme associée aux radiations ?
- Existe-t-il une identité entre les anomalies génétiques observées dans les tumeurs « spontanées » et celles éventuellement trouvées dans les tumeurs associées aux radiations ?
- Existe-t-il, chez les patients développant une tumeur associée aux radia-

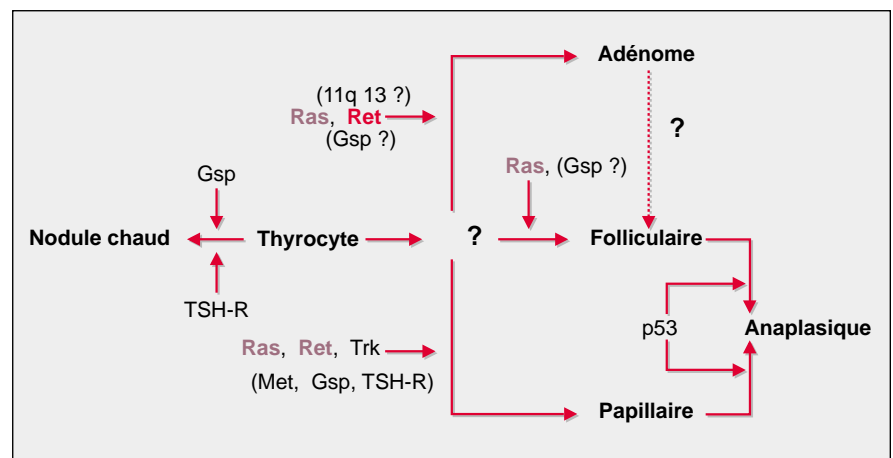


Figure 1. **Altérations génétiques dans la tumorigenèse épithéliale thyroïdienne « spontanée » et radio-induite.** En noir : gènes altérés seulement dans les tumeurs thyroïdiennes « spontanées » ; bistre : gènes altérés dans les tumeurs « spontanées » et radio-induites ; en rouge : gène altéré exclusivement dans les tumeurs radio-induites.

tions, une susceptibilité individuelle ou familiale (altération de gènes de prédisposition) ?

- L'apparition de tumeurs associées aux radiations, uniquement chez certains patients, peut-elle être la conséquence d'une instabilité génomique (c'est-à-dire d'une altération du processus de réparation de l'ADN) ?

Des études épidémiologiques ont permis de répondre à la première de ces questions. En effet, différents critères ont été admis pour pouvoir considérer une tumeur thyroïdienne comme résultant d'une irradiation externe (thérapeutique ou accidentelle) [4, 13]. Ces critères sont les suivants :

- la plupart des patients ont été irradiés à un jeune âge (moins de 15 ans) ;
- la plupart des patients développant une tumeur thyroïdienne radio-induite sont des femmes ;
- les deux tiers des tumeurs sont bénignes mais, quand la tumeur est un carcinome, celui-ci est de type papillaire ;
- la plupart des tumeurs sont diagnostiquées 10 ans, ou plus, après l'irradiation.

Ces critères ne sont bien sûr pas absolus.

Pour les trois autres questions, les expériences déjà effectuées dans différents laboratoires (dont le nôtre), n'ont pas encore fourni de réponse définitive.

### Biologie moléculaire des tumeurs radio-induites de la thyroïde

Jusqu'à présent, l'étude moléculaire de la tumorigenèse thyroïdienne radio-induite a concerné les oncogènes *RAS*, *GSP* et *RET* et le gène onco-suppresseur *P53*.

- Oncogènes *ras*

Les proto-oncogènes *RAS* sont des gènes transducteurs de signaux [16-17]. L'activité des trois petites protéines G (de poids moléculaire 21 000) appartenant à cette famille (Ha-, Ki- et N-Ras), est réglée par un *switch* moléculaire oscillant entre la fixation du GDP (état basal) et celle du GTP (état actif). Des mutations affectant les codons 12/13 ou 61 (codons « critiques ») activent la protéine en supprimant sa capacité

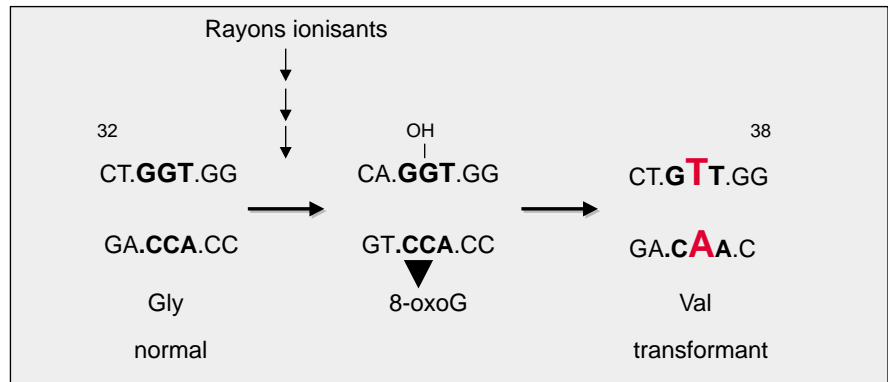


Figure 2. **Modèle du mécanisme d'activation par mutation ponctuelle de type 8-oxoG au niveau du codon 12 des proto-oncogènes RAS, le plus fréquemment observé dans les tumeurs thyroïdiennes radio-induites.** Les rayons ionisants induisent des lésions du codon 12 (CC). Un défaut de réparation de l'ADN produit une mutation ponctuelle additionnée d'un mésappariement en face de cette lésion, conduisant à une modification du code génétique. Les chiffres correspondent à la numérotation des bases dans l'exon 1 du gène Ki-ras 2.

GTPasique. Il est probable que les protéines Ras assurent la transmission des signaux de divers récepteurs à activité tyrosine kinase vers des kinases à sérine/thréonine [18].

Chez le rat, Lemoine *et al.* [12] ont montré que l'oncogène *ras* activé n'était pas le même dans les tumeurs induites par radiation ( $^{131}\text{I}$ ) et dans celles induites par un carcinogène chimique (MNU). Dans les tumeurs associées aux radiations, les mutations activatrices étaient présentes exclusivement dans l'oncogène *Ki-ras* (fréquence : ~ 60 %), alors que, dans celles induites par la MNU, ces mutations ont été retrouvées uniquement dans l'oncogène *Ha-ras* (fréquence : ~ 85 %). Une spécificité semblable, concernant l'activation du gène *Ki-ras*, a été trouvée, chez le rat, dans des tumeurs apparues après irradiation de la peau et du thymus.

Une telle spécificité de ciblage ne semble pas être le cas chez l'homme. L'analyse de séries différentes de tumeurs thyroïdiennes, apparues après une irradiation externe à visée médicale de la tête, du cou et/ou du thorax, a donné des résultats contradictoires entre le groupe de Cardiff [19] et celui de Villejuif [20] concernant les oncogènes *RAS*. A Cardiff, après l'étude d'une série de 11 tumeurs, l'oncogène le plus fréquemment muté était *Ki-RAS* (fréquence : ~ 65 %). Dans notre laboratoire, après l'étude d'une série de 33 tumeurs, les résultats obtenus [20]

ont montré que dans les tumeurs de la thyroïde associées aux radiations : (1) la fréquence d'activation des oncogènes *RAS* était semblable à celle trouvée dans les tumeurs « spontanées » (~ 30 %) ; (2) en contradiction avec les résultats du groupe de Cardiff, les trois oncogènes *RAS* étaient mutés avec la même fréquence. Le même type de résultat avait été obtenu dans les tumeurs « spontanées » ; (3) aucun des codons « critiques » des gènes *RAS*, ou les bases qui les composent, n'étaient mutés d'une façon préférentielle ; et (4) comme dans les tumeurs « spontanées », la mutation des gènes *RAS* constituait un événement précoce du processus de tumorigenèse [16, 20]. Cependant, il semblerait exister une différence entre les mécanismes par lesquels les mutations se produisent dans les tumeurs radio-induites et dans les tumeurs « spontanées ». Alors que, dans les tumeurs associées aux radiations, nous n'avons trouvé que des transversions, nous avons observé, dans les tumeurs spontanées, des transversions et des transitions [16, 20]. Les transversions retrouvées dans les tumeurs radio-induites étaient constituées dans 60 % des cas par la substitution d'un G par un T (figure 2). Ces lésions pourraient être la conséquence d'un mécanisme radicalaire d'oxydation induit par les radiations ionisantes, et produisant des 8-OXO-dG, lesquelles peuvent s'apparier avec des adénines pendant la répllication de l'ADN [20].

Enfin, Nikiforov *et al.* [21] ont étudié l'activation des oncogènes *RAS*, dans une série de 41 tumeurs prélevées chez des enfants irradiés pendant l'accident de Tchernobyl. Ces auteurs ont trouvé des mutations ponctuelles dans les oncogènes *ras*, dans des carcinomes et des adénomes folliculaires, mais ils n'ont pas trouvé de lésion affectant ces gènes dans 33 carcinomes papillaires. Ils en ont conclu que les gènes de la famille *ras*, n'auraient pas un rôle prépondérant dans le développement des carcinomes papillaires apparus après l'accident de Tchernobyl.

• Oncogène *GSP*

Le gène *GSP* code pour la sous-unité  $\alpha_s$  de la protéine G (poids moléculaire 45 000), qui transmet le signal du récepteur de la TSH vers l'adénylyl cyclase. En l'absence de la TSH,  $G\alpha_s$  fixe le GDP et adopte une conformation inactive. Le récepteur stimulé interagit avec  $G\alpha_s$ , induit un échange du GDP par le GTP et une transition vers l'état actif. Normalement, le signal se termine spontanément, au moment de l'hydrolyse du GTP, par l'activité GTPasique intrinsèque de la protéine [15, 22]. Des mutations ponctuelles spécifiques (au niveau des codons 201 et 227 du gène *GSP*) peuvent supprimer cette activité GTPasique, activant constitutivement la voie de l'AMP cyclique dans les « adénomes toxiques » qui présentent une surexpression des fonctions différenciées thyroïdiennes, et dans certaines tumeurs moins différenciées de type « spontané » de cette glande [15, 16, 23]. Challeton *et al.* [20] ont recherché des mutations de *GSP* dans 33 tumeurs thyroïdiennes associées aux radiations (la même série que celle étudiée pour *ras*). La fréquence de ces mutations – des transversions substituant un G à un T – était semblable à celle trouvée dans les tumeurs « spontanées » [20].

• Oncogène *RET*

Le proto-oncogène *RET*, localisé dans le chromosome 10q11.2, code pour une protéine dont la structure est celle d'un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase [24, 25] (figure 3). Cette protéine-récepteur de deux ligands, le GDNF (*glial-cell-line derived neurotrophic factor*) et la neurturine, est exprimée dans des cellules de la lignée neuronale, dans

les cellules C de la thyroïde, ainsi que dans le rein et le système nerveux entérique [26, 27]. Le gène *RET* activé a été isolé pour la première fois par transfection de cellules NIH-3T3 avec de l'ADN d'un lymphome humain de type T [24]. Des mutations germinales de *RET*, ont été trouvées chez des patients porteurs des syndromes NEM2A et NEM2B (néoplasies endocriniennes multiples), dans la maladie de Hirschsprung et dans des carcinomes de la thyroïde de type médullaire (sporadiques ou familiaux), suggérant un rôle de ce gène dans ces maladies [25].

Cinq formes activées du proto-oncogène *RET* ont été identifiées (figure 3). Ces oncogènes, nommés *RET/PTC1* à *RET/PTC5*, sont la conséquence de réarrangements fusionnant la séquence codant pour le domaine tyrosine kinase de *RET* à la partie 5' de quatre gènes étrangers, lesquels, agissant comme promoteurs, stimulent en permanence l'activité tyrosine kinase de la protéine chimérique menant à la transformation cellulaire. *RET/PTC1* est formé par

un réarrangement intrachromosomique fusionnant la séquence codant pour le domaine tyrosine kinase de *RET* avec un gène nommé *H4* (D10S170), dont la fonction est inconnue [28]. Tandis que, dans le produit de *RET/PTC2*, le domaine catalytique de Ret est fusionné à la sous-unité  $Ri\alpha$  de la protéine-kinase A (PKA) codée par la partie 5' du gène, localisé dans le chromosome 17 [29]; dans *RET/PTC3*, *RET* est fusionné avec le gène *ELE1*, localisé dans le chromosome 10 [30]. Enfin, *RET/PTC4* (une variante de *RET/PTC3*) et *RET/PTC5*, trouvés récemment dans les tumeurs de Tchernobyl sont la conséquence de la fusion de la séquence codant pour le domaine tyrosine kinase de *RET* avec, respectivement, *ELE1* et un gène encore inconnu appelé *RET fused gene 5* (RFG5) [31, 32].

Dans les tumeurs « spontanées » de la thyroïde, les gènes *RET/PTC1*, *PTC2* et *PTC3*, semblent être spécifiques des carcinomes papillaires et leur fréquence dans ce type de tumeurs varie selon les études de 2,5 % à 34 % [33].

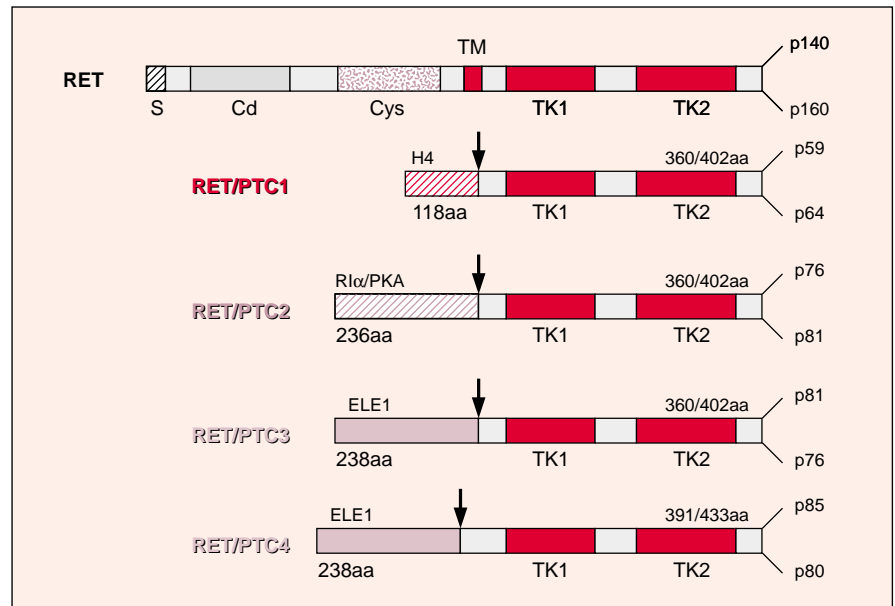


Figure 3. La protéine Ret normale (récepteur du GDNF et de la neurturine) et les différentes formes issues des réarrangements RET/PTC. La protéine chimérique *RET/PTC5* n'est pas présentée parce que le gène est encore en cours de caractérisation. S: séquence signal; Cd: domaine cadherin-like; Cys: domaine riche en cystéines; TM: domaine transmembranaire; TK: domaine(s) tyrosine kinase. Le récepteur Ret existe sous la forme de deux glycoprotéines transmembranaires de 140 et 160 kDa [24, 25] qui diffèrent entre elles par leur extrémité carboxy-terminale: deux isoformes de 1114 et 1072 acides aminés, conséquence d'un processus d'épissage alternatif. Flèche: point de cassure.

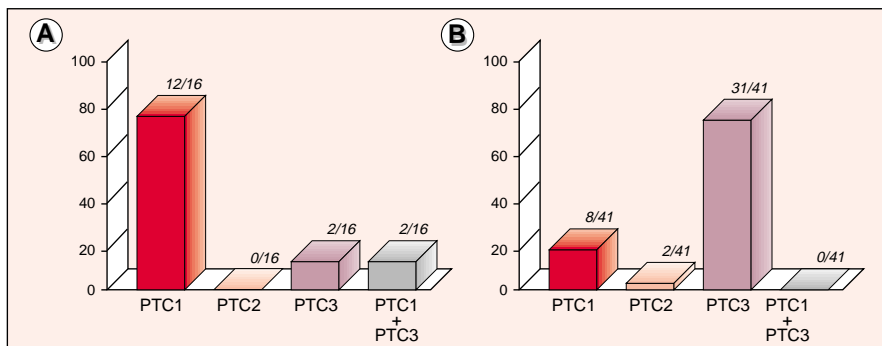


Figure 4. **Fréquence et type de réarrangements RET/PTC observés dans les carcinomes papillaires de la thyroïde.** **A.** Chez des patients ayant subi une irradiation à visée médicale. **B.** Chez des patients contaminés lors de l'accident de Tchernobyl. Les résultats présentés dans **A** sont ceux publiés dans [33]. Les résultats présentés dans **B** sont une moyenne calculée à partir des données publiées dans [34, 35, 37]. Sur chaque colonne représentative d'un oncogène, le nombre de tumeurs positives sur le nombre de tumeurs étudiées est donné.

Il a été montré que, chez l'homme, une irradiation externe de type accidentelle (comme la catastrophe de Tchernobyl) ou à visée médicale, peut être, avec une fréquence très élevée (60-80 %), à l'origine de la formation de réarrangements de type RET/PTC activateurs du proto-oncogène RET [33-37].

En ce qui concerne les tumeurs thyroïdiennes prélevées chez des patients irradiés pendant et/ou après l'accident de Tchernobyl, Ito *et al.* [36] ont montré la présence de réarrangements RET/PTC dans 57 % des carcinomes papillaires. Dans ces expériences, les gènes chimères n'ont pas été caractérisés. Trois autres études sur ce type de tumeurs ont permis de déceler des réarrangements RET/PTC dans 55-85 % des échantillons [34, 35, 37]. RET/PTC3 était l'oncogène le plus fréquemment trouvé (~ 70 %), suivi dans l'ordre de RET/PTC1 et RET/PTC2 (figure 4).

Dans notre laboratoire, nous avons étudié une série de 39 tumeurs thyroïdiennes (19 carcinomes papillaires et 20 adénomes), prélevées chez des patients qui avaient été irradiés, pour la plupart d'entre eux pendant l'enfance, pour des maladies bénignes ou malignes [33]. La fréquence absolue de réarrangements RET/PTC, n'était pas significativement différente de celle observée dans les tumeurs de Tchernobyl (~ 64 %) mais, en revanche, le gène chimère le plus fréquemment trouvé

dans nos séries de carcinomes papillaires était RET/PTC1 (~ 80 %). Les tumeurs porteuses d'un gène RET/PTC3 étaient minoritaires (~ 20 %) et RET/PTC2 n'a jamais été observé (figure 4). Notre étude a aussi montré que 45 % des adénomes folliculaires associés aux radiations thérapeutiques présentaient un gène RET/PTC1 [33].

La localisation des points de cassure des gènes RET/PTC1 et RET/PTC3 a été effectuée dans un nombre limité de tumeurs « spontanées » et associées aux radiations [30, 33, 38, 39]. Dans le gène RET, les différents points de cassure ont été localisés dans l'intron 11, lequel est situé en aval du domaine transmembranaire et proche de l'extrémité 5' du domaine tyrosine kinase. La seule exception est constituée par le réarrangement du gène RET/PTC4, dans lequel le point de cassure est situé dans l'exon 11 de RET. Nous trouvons le même type de situation pour les gènes activateurs de RET, avec concentration des points de cassure dans un seul intron : i 1 pour H4 et i 5 pour ELE 1 (figure 5). Le regroupement des différents points de cassure dans des domaines spécifiques de ret et des gènes activateurs suggère que les différents gènes chimères pourraient résulter d'un mécanisme commun de recombinaison. Jusqu'à présent, il n'y a pas eu d'études concernant les points de cassure RET/PTC2 au niveau génomique. Enfin, la caractérisation par séquen-

çage des points de cassure des gènes RET/PTC dans les tumeurs radio-induites montre, dans la majorité des cas, leur localisation dans des régions présentant les caractéristiques d'une région « fragile », riche en séquences Alu et, parfois, en répétitions AT [33, 39, 44]. La fréquence élevée de réarrangements RET/PTC dans les tumeurs radio-induites pourrait être due au fait que ces régions constituent une cible préférentielle des radiations.

Dans les tumeurs de Tchernobyl, et dans celles consécutives à une irradiation externe à visée médicale, les réarrangements RET/PTC le plus fréquemment retrouvés – PTC1 et PTC3 – sont différents. Cette différence est-elle la conséquence du fait que les types de radiations reçues par les patients ne sont pas les mêmes ( $\gamma$  dans la contamination par inhalation d'isotopes d'iode radioactif dans l'accident de Tchernobyl et  $\beta$  lors des radiothérapies dans nos tumeurs) ou, alternativement, les réarrangements RET/PTC1 ou RET/PTC3 seraient-ils associés à un degré d'agressivité différente des tumeurs ? Nous ne pouvons pas exclure une combinaison de ces deux hypothèses. Un début de réponse semble provenir des résultats de Bounacer *et al.* [33] et de Nikiforov *et al.* [34], suggérant que les carcinomes papillaires radio-induits, porteurs d'un réarrangement RET/PTC3, ont un comportement très agressif et présentent une histologie particulière (« tumeurs solides »), tandis que ceux porteurs de RET/PTC1 montrent des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques semblables à celles des tumeurs « spontanées » avec un pronostic favorable.

Dans les tumeurs consécutives à une irradiation de type thérapeutique, l'apparition de réarrangements activateurs de RET ne semble pas dépendre de l'âge au moment du traitement ni de la dose de radiation reçue par la thyroïde [33].

#### • Gènes onco-suppresseurs

A la différence de nos connaissances assez avancées concernant le déclenchement de la néoplasie dans la thyroïde, les gènes impliqués dans la progression tumorale (de l'adénome vésiculaire au cancer vésiculaire et du carcinome papillaire occulte au carci-

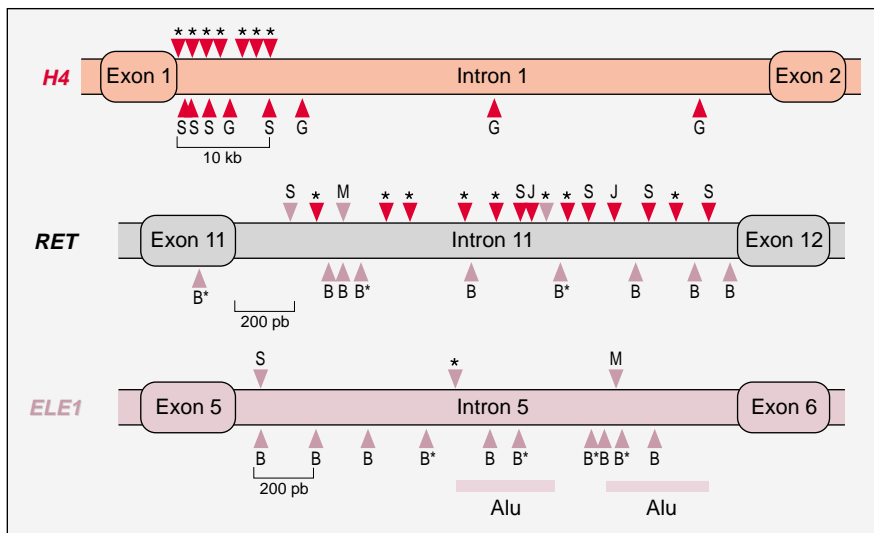


Figure 5. **Position des points de cassure RET/PTC étudiés dans les tumeurs thyroïdiennes dans différents laboratoires.** Triangles rouges: RET/PTC1; triangles bistres: RET/PTC3. Tumeurs « spontanées »: B [29]; S [39]; G [43]; J [44]; M [45]. Tumeurs radio-induites: \* [33]; B\* [38]. Le point de cassure localisé dans l'exon 11 de RET correspond à RET/PTC4, une variante de RET/PTC3 (voir figure 3).

nome papillaire progressif) restent inconnus. Les anomalies génétiques en cause affecteraient un (ou plusieurs) gène(s) codant pour des éléments-clés des voies inhibitrices de la prolifération : des gènes onco-suppresseurs.

Nos études ont permis d'éliminer de la liste de candidats le gène APC (gène de susceptibilité à la poly-adénomatose colique familiale) et le gène RB (gène de susceptibilité au rétinoblastome), aussi bien dans les tumeurs « spontanées » que radio-induites [16].

Le gène P53 a été trouvé muté uniquement dans un faible pourcentage de cancers papillaires radio-induits et dans l'étape la plus avancée du processus de tumorigenèse thyroïdienne « spontanée » (les carcinomes anaplasiques) ([7, 16, 21, 40, 41] et figure 1). Dans les deux cas, les mutations P53 semblent associées à une plus grande agressivité des tumeurs positives et jouent probablement un rôle dans leur survenue et leur différenciation.

**Présence de plus d'une altération génétique dans les tumeurs humaines de la thyroïde associées aux radiations**

La recherche d'une altération simultanée de plusieurs gènes dans la même tumeur thyroïdienne radio-

induite a concerné les oncogènes RAS, GSP et RET [20, 33]. Dans une série de 28 tumeurs étudiées, deux tumeurs présentaient simultanément une mutation ras et un réarrangement RET/PTC1 et une autre, une mutation GSP et un réarrangement RET/PTC1. RAS et GSP n'ont pas été trouvés mutés simultanément dans la même tumeur radio-induite (Tableau II).

Le faible nombre de tumeurs radio-induites dans lesquelles il a été trouvé plus d'une altération génétique (3/28) plaiderait en faveur d'un rôle alternatif de RAS, GSP et RET dans le processus de tumorigenèse épithéliale thyroïdienne associé aux radiations. Le gène RET serait le plus fréquemment concerné ([33-35,

37] et Tableau II). Des résultats similaires ont été obtenus en étudiant les tumeurs thyroïdiennes « spontanées » dans lesquelles, cependant, les altérations génétiques les plus fréquentes étaient les mutations activatrices des oncogènes RAS ([16] et Tableau II). Ces résultats montrent qu'il est possible qu'à un moment donné du développement tumoral puissent être altérés simultanément deux ou plusieurs gènes et une éventuelle coopération entre ces gènes simultanément lésés ne peut pas être exclue. Reste à établir quelle altération génétique a été la première à apparaître.

**Prédisposition génétique et tumorigenèse radio-induite de la thyroïde**

Environ 3% des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde ont un apparenté atteint du même type de cancer et plusieurs données épidémiologiques suggèrent l'existence d'une prédisposition familiale à développer un cancer de la thyroïde après irradiation pendant l'enfance [7].

En collaboration avec l'Institut Curie (Paris, France) et l'Institut Gustave-Roussy (Paris, France), nous avons recherché une éventuelle instabilité génomique chez des individus développant une tumeur thyroïdienne à la suite d'une radiation externe à visée médicale de la tête, du cou et/ou de la poitrine [42]. La technique utilisée a été celle de SCGE (single cell gel electrophoresis), aussi appelée test des « comètes ». Nos résultats ont montré qu'après une dose d'irradiation de 2 ou 5 Gy les lymphocytes des patients porteurs d'une tumeur radio-induite présen-

Tableau II		
RECHERCHE D'ALTÉRATIONS DANS LES ONCOGÈNES RAS, GSP ET RET DANS LA MÊME TUMEUR THYROÏDIENNE HUMAINE « SPONTANÉE » OU ASSOCIÉE AUX RADIATIONS		
Oncogène	Spontanées* (n = 39)	Radio-induites** (n = 28)
RAS [19, 33]	10/39 (25%)	4/28 (14%)
GSP [19, 33]	3/39 (8%)	1/28 (3%)
RET/PTC [33]	3/39 (8%)	18/28 (64%)

\* Une tumeur présentait simultanément une mutation RAS et un réarrangement PTC3.  
 \*\* Deux tumeurs présentaient, dans un cas, une mutation ras et un réarrangement PTC1 et, dans un autre cas, une mutation GSP et un réarrangement PTC1.

taient un pourcentage de lésions résiduelles de l'ADN significativement plus important que celui trouvé dans les lymphocytes des individus des groupes témoins. L'analyse par FACScan de l'apoptose et l'étude de la protéine p53, avant et après irradiation des lymphocytes, n'ont pas montré de corrélation entre ces deux paramètres et la diminution de leur capacité de réparer l'ADN.

Ces expériences suggèrent qu'il pourrait exister chez certains individus une instabilité génétique se traduisant par un défaut du mécanisme de la réparation de l'ADN. Ce défaut, observé en l'absence de certaines maladies telles que le xeroderma pigmentosum et l'ataxie télangiectasie, dont il est l'une des caractéristiques principales, pourrait constituer un facteur prédisposant au développement de tumeurs associées aux radiations, notamment dans la thyroïde [42].

## Conclusions et perspectives

Les résultats présentés dans cet article montrent et/ou suggèrent: (1) le rôle très important joué par les radiations ionisantes (d'origine thérapeutique ou accidentelle) dans le développement d'une partie des tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde diagnostiquées chez l'homme; ces radiations sont moins tumorigènes quand elles sont administrées après la fin de la croissance; (2) que les oncogènes *RET*, *RAS* et *GSP* sont altérés dans les tumeurs thyroïdiennes radio-induites, et que ces gènes interviendraient de façon alternative dans la mise en route et/ou la progression du processus de tumorigénèse (figure 1 et Tableau II); (3) que les réarrangements du proto-oncogène *RET*, notamment intrachromosomiques de type *RET/PTC1* ou *RET/PTC3*, jouent un rôle-clé dans le développement des tumeurs de la thyroïde associées aux radiations ionisantes; et (4) que les gènes *RAS*, *GSP* ou *RET* lésés pourraient collaborer avec un (ou plusieurs) autre(s) gène(s) (voire entre eux) pour déclencher une croissance anarchique du thyrocyte. La participation éventuelle d'autres gènes dans la mise en route ou dans la progression de la tumorigénèse radio-induite

de la thyroïde ne doit pas être négligée [16, 40].

L'irradiation est le seul agent étiologique définitivement reconnu de la cancérogenèse thyroïdienne chez l'homme. Une meilleure connaissance, à la fois du mécanisme de transformation cellulaire induite par les radiations ionisantes et des altérations génétiques responsables du déclenchement de ce mécanisme, pourra permettre non seulement de mieux traiter les patients, mais probablement de prévenir la maladie. Ces buts pourront être atteints si nous sommes capables de mettre en évidence, chez les individus ayant reçu une irradiation (thérapeutique ou accidentelle), l'existence de marqueurs de susceptibilité tels que des altérations régulièrement trouvées dans certains gènes.

Des progrès, bien que modestes, ont déjà été faits dans ce sens par notre équipe et par d'autres. Nous faisons référence à la fréquence élevée de réarrangements *RET/PTC* trouvée dans les tumeurs de la thyroïde associées aux radiations ionisantes accidentelles et/ou thérapeutiques. Si ces altérations génétiques sont des événements précoces que nous pouvons retrouver dans les thyrocytes des personnes irradiées avant l'apparition d'une tumeur, elles pourraient alors être considérées comme la signature de l'action des radiations ionisantes sur le matériel génétique (« marqueurs »).

Enfin, nous ne devons pas négliger l'existence éventuelle, chez les individus développant une tumeur thyroïdienne associée aux radiations, d'une instabilité génomique se traduisant par un défaut du mécanisme de la réparation de l'ADN [42] ■

## Remerciements

L'auteur veut remercier tous les collègues qui ont participé aux expériences effectuées dans son laboratoire et dont les résultats sont présentés dans cet article. Je remercie aussi Mlle Michelle Chaker qui a assuré la dactylographie et la mise en pages du manuscrit. Les résultats personnels mentionnés dans cette revue ont bénéficié du soutien financier du Cnrs, de l'ARC, de l'EDF, de la Ligue Nationale contre le Cancer et de la Fondation de France.

## RÉFÉRENCES

- Schull WJ, Otake M, Neel JV. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. *Science* 1981; 213: 1220-7.
- Conard RA. Late radiation effects in Marshall islanders exposed to fallout 28 years ago. In: Boice, JD, Fraumeni, JF, eds. *Radiation carcinogenesis: epidemiology and biology significance*. New York: Raven Press, 1984: 57-70.
- Shore RE, Woodward E, Hildreth N, et al. Thyroid tumors following thymus irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 1177-84.
- Fragu P, De Vathaire F, François P, Avril MF. Pathologie thyroïdienne morphologique radio-induite par de faibles doses d'irradiation cervicale: apport d'une enquête épidémiologique de cohorte. *Med Sci* 1993; 9: 971-4.
- Kazakov VK, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 395: 21.
- Winship T, Rossoll RV. Thyroid carcinoma in childhood: final report on a 20-year study. *Clin Proc Child Hosp* 1970; 26: 327-34.
- Schlumberger M, Pacini F. Thyroïde et radiations. In: Schlumberger M, Paccini F, eds. *Tumeurs de la thyroïde*. Paris: Éditions Nucléon, 1997: 229-85.
- Tucker MA, Morris Jones PH, Boice JD Jr, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-8.
- Dobyns BM, Hyrmer BA. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall islanders exposed to hydrogen bomb fall out. *World J Surg* 1992; 16: 126-40.
- Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1994; 137: 517-67.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77.
- Lemoine NR, Mayall ES, Williams ED, Thurston V, Wynford-Thomas D. Agent specific ras oncogene activation in rat thyroid tumors. *Oncogene* 1988; 3: 541-4.
- Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 1992; 131: 98-111.
- Perkel VS, Gail MH, Lubin J, et al. Radiation induced thyroid neoplasms: evidence for familial susceptibility factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1316-22.
- Russo D, Arturi F, Wicker R, et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1347-51.
- Saïd S, Schlumberger M, Suárez HG. Oncogenes and anti-oncogenes in human epithelial thyroid tumors. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 371-9.



## RÉFÉRENCES

17. Cox A, Der CJ. Farnesyltransferase inhibitors and cancer treatment: targeting simply Ras? *Bioch Biophys Acta* 1997; 1333: 51-71.
18. Geyer M, Herrman C, Wohlgermuth S, Wittinghoffer A, Kalbitzer RH. Structure of the ras-binding domain of RAL-GEF and implication for ras binding and signaling. *Nat Struct Biol* 1997; 4: 694-9.
19. Wright P, Williams ED, Lemoine NR, Wynford-Thomas D. Radiation associated and « spontaneous » human thyroid carcinomas show different pattern of ras oncogene mutation. *Oncogene* 1991; 6: 471-3.
20. Challeton C, Bounacer A, Du Villard JA, et al. Pattern of ras and gsp oncogene mutations in radiation-associated human thyroid tumors. *Oncogene* 1995; 11: 601-3.
21. Nikiforov YE, Nikiforova MN, Gnepp DR, Fagin JA. Prevalence of mutations of ras and p53 in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after Chernobyl nuclear accident. *Oncogene* 1996; 13: 687-93.
22. Lambright DG, Noel JP, Hamm HE, Sigler PB. Structural determinants for activation of the  $\alpha$ -subunit of a heterotrimeric G protein. *Nature* 1994; 369: 621-8.
23. Suárez HG, Du Villard JA, Caillou B, et al. Gsp mutations in human thyroid tumors. *Oncogene* 1991; 6: 677-9.
24. Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, et al. Cloning and expression of the ret proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene* 1988; 3: 571-8.
25. Chappuis S, Geneste O, Pasini P, Lenoir G, Billaud B. RET et GDNF: un récepteur orphelin trouve une famille nourricière. *Med Sci* 1996; 12: 1408-13.
26. Buj-Bello A, Adu J, Pinon LGP, et al. Neurturin responsiveness requires a GPI-linked receptor and the ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1997; 387: 721-4.
27. Pachnis V, Mankoo B, Constantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development* 1993; 119: 1005-17.
28. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected *in vivo* in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60: 557-63.
29. Bongarzone I, Monzini N, Borrello MG, et al. Molecular characterization of a thyroid tumor-specific transforming sequence formed by the fusion of ret tyrosine kinase and the regulatory subunit R1a of cyclic AMP-dependent protein kinase A. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 358-66.
30. Santoro M, Dathan N, Berlingieri MT, et al. Molecular characterization of RET/PTC3 a novel rearranged version of the RET proto-oncogene in human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene* 1994; 9: 509-16.
31. Fugazzola L, Pierotti MA, Viganò E, et al. Molecular and biochemical analysis of RET/PTC4 a novel oncogenic rearrangement between RET and ELE1 genes, in a post-Chernobyl papillary thyroid cancer. *Oncogene* 1996; 13: 1093-7.
32. Klugbauer S, Dermidchik EP, Lengfelder E, Rabes HM. Detection of a novel type of ret rearrangement (PTC5) in thyroid carcinomas after Chernobyl and analysis of the involved RET-fused gene RFG5. *Cancer Res* 1998; 58: 198-203.
33. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997; 15: 1263-73.
34. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Muñoz H, Fagin J. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57: 1690-4.
35. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, et al. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res* 1995; 55: 5617-20.
36. Ito T, Seyama T, Iwamoto KS, et al. Activated ret oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by Chernobyl accident. *Lancet* 1994; 344: 259.
37. Klugbauer S, Lengfelder E, Demidchik EP, Rabes HM. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene* 1995; 11: 2459-67.
38. Bongarzone I, Butti MG, Fugazzola L, et al. Comparison of the breakpoint regions of ELE1 and ret genes involved in the generation of RET/PTC3 oncogene in sporadic and in radiation-associated papillary thyroid carcinomas. *Genomics* 1997; 42: 252-9.
39. Smanik PA, Furminger TL, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Breakpoint characterization of the ret/PTC oncogene in human papillary thyroid carcinoma. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2313-8.
40. Wynford-Thomas D. Origine et progression des tumeurs épithéliales: vers les mécanismes cellulaires et moléculaires. *Med Sci* 1993; 9: 66-75.
41. Fogelfeld L, Bauer TK, Schneider AB, Swartz JE, Zitman R. p53 gene mutations in radiation-induced thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3039-44.
42. Leprat F, Alapetite C, Rosselli F, et al. Impaired DNA repair as assessed by the « comet » assay in patients with thyroid tumors after a history of radiation therapy: a preliminary study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1019-26.
43. Grieco M, Cerrato A, Santoro M, et al. Cloning and characterization of H4 (D10S170), a gene involved in ret rearrangements *in vivo*. *Oncogene* 1994; 9: 2531-5.
44. Jhiang SM, Caruso DR, Gilmore E, et al. Detection of the PTC/ret<sup>TPC</sup> oncogene in human thyroid cancer. *Oncogene* 1992; 7: 1331-7.
45. Minoletti F, Butti MG, Coronelli S, et al. The two genes generating RET/PTC3 are localized in chromosomal band 10q.11.2. *Genes Chrom Cancer* 1994; 11: 51-7.
46. Dutrillaux B. Peut-on savoir si un cancer est dû à la radioactivité ? *La Recherche* 1998; 308: 68-77.

## TIRÉS À PART

H.G. Suárez.



## Summary

### The radiation-associated epithelial thyroid tumorigenesis

Studies from different laboratories have firmly established the involvement of 6 genes in the «spontaneous» epithelial thyroid tumorigenic process: *ras*, *gsp*, *ret*, *trk*, *p53* and *TSH-R*. The major hazard from ionizing radiation in man, is the induction of follicular cell thyroid tumors, but not all the patients develop a tumor after external therapeutic radiation for benign or malignant conditions, or after a nuclear accident. The age at the moment of irradiation is a major factor of radiosensitivity. The results concerning the study of the *ras* and *gsp* genes showed: (1) that the overall frequency of *ras* and *gsp* activating mutations, was not significantly different in «spontaneous» and radiation-associated thyroid tumors; (2) that all three *ras* genes are mutated in radiation-associated tumors with similar frequencies, as described for «spontaneous» tumors, and (3) a difference in the mechanism of mutation of *ras* and *gsp* in «spontaneous» and radiation-associated tumors. Indeed, whereas in «spontaneous» tumors, transversions as well as transitions were detected, in radiation-associated tumors, only transversions were present. Five oncogenically activated forms of the *ret* proto-oncogene designated RET/PTC1, PTC2, PTC3, PTC4 and PTC5 have been identified in radiation-associated epithelial thyroid tumors. Two type of radiation-associated thyroid tumors were studied for *ret*: tumors originated in children contaminated by the Chernobyl fallout, and tumors obtained from patients who had received external radiation for benign or malignant conditions. The results of these studies showed that the *ret* proto-oncogene activating rearrangements resulting from a therapeutic or accidental ionizing radiation, plays a crucial role in the development of the thyroid radio-induced tumorigenic process. They also suggested that the *ret* chimeric genes predominantly originated by therapeutic or accidental ionizing radiation, are different (PTC1 and PTC3 respectively). However, in both cases they arise from an intrachromosomal rearrangement and the data indicated that *ret* is a common target for radiation, participating in the pathogenesis of both radiation-associated follicular adenomas and papillary carcinomas, through the formation of similar RET/PTC rearrangements. The simultaneous activation of 2 genes in the same radiation-induced thyroid tumor is a rare event, suggesting an alternative role for *ras*, *gsp*, and *ret* in the initiation and/or progression of the tumorigenic process.

**Autrans  
FRANCE  
January  
27-30  
1999**

Organizing Committee  
COMITÉ D'ORGANISATION  
RATI FOTEDAR Grenoble, France  
JACQUES BAUDIER Grenoble, France  
ARLUN FOTEDAR San Diego, USA  
JUAN-CLAUDE AMISEN Paris, France  
EVELYNE MAY Fontenay-aux-Roses, France

Information  
RENSEIGNEMENTS  
IBS  
41, RUE DES MARTRES  
38227 GRENOBLE CEDEX 1 - FRANCE  
E-mail: [Autrans@ibm.fr](mailto:Autrans@ibm.fr)  
[autrans@ibm.fr](mailto:autrans@ibm.fr)  
TEL +33 4 76 88 96 15  
+33 4 76 88 96 47  
FAX +33 4 76 88 54 94



CEA - COMMISSION INTERNATIONALE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

**dbms**  
Département de Biologie Moléculaire et Structurale  
Institut Pasteur de Grenoble  
150 - 151 - 152 - 153 - 154 - 155

**ibs**  
Institut de Biologie Structurale  
150 - 151 - 152 - 153 - 154 - 155

## Sixth DBMS/IBS Workshop Sixième Rencontre DBMS/IBS de Grenoble

International workshop series

### Programmed cell death La mort cellulaire programmée

- Signalling via death receptors  
Signalisation par les récepteurs de mort
- Regulation of Caspase activity  
Régulation de l'activité Caspase
- Bcl2 gene family  
La famille du gène Bcl2
- Regulation by p53  
Régulation par la protéine p53
- Checkpoints and Cancer  
Points de contrôle et cancer

#### Invited speakers • Conférenciers invités

Juan-Claude Amisen Paris-France • Craig B. Thompson Chicago-USA  
Daniel Caput Leiden-France • Arlun Fotedar San Diego-USA  
Xiaolong Wang Dallas-USA • Andrew H. Wyllie Edinburgh-Scotland  
Rati Fotedar Grenoble-France • Doug Green La Jolla-USA  
Guido Kroemer Villejuif-France • Pierre Golstein Marseille-France  
Michael Karin La Jolla-USA • Anthony Wysham-Boris Bethesda-USA  
Evelyn May Fontenay-aux-Roses-France • John C. Reed La Jolla-USA  
Jacques Baudier Grenoble-France • Shigekazu Nagata Osaka-Japan  
Moshe Oren Ramat-HaShanah-Israel