

Hyperplasie thyroïdienne et thyrotoxicose chez des souris transgéniques avec expression inappropriée du récepteur A₂ de l'adénosine

Parmi les très nombreux récepteurs orphelins de la famille des récepteurs couplés aux protéines G et possédant sept portions trans-membranaires que l'équipe de G. Vassart et de J.E. Dumont ont identifiés, nous avons rapporté, en 1991, l'identification des récepteurs A₁ et A₂ de l'adénosine (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 634). Le récepteur A₂ est couplé à l'adénylate cyclase par une protéine G_s. L'adénosine est un composé largement distribué, si bien que ces récepteurs semblent, pour une part, fonctionner constitutivement. C. Ledent *et al.*, dans le groupe de M. Parmenier (laboratoire de G. Vassart, Université libre de Bruxelles, Belgique), viennent maintenant de créer des souris transgéniques dans lesquelles l'ADN complémentaire codant pour le récepteur canin A₂ de l'adénosine a été placé sous le contrôle des séquences régulatrices du gène bovin de la thyroglobuline [1]. La construction comportait, en outre, un intron de globine, la présence d'un intron semblant, non spécifiquement, importante pour l'obtention d'un niveau correct d'expression d'un transgène. Tous les animaux transgéniques présentent, peu après la naissance, une symptomatologie complète d'hyperthyroïdie aboutissant à la mort entre le 6^e et le 10^e mois par insuffisance cardiaque secondaire à la thyrotoxicose. La glande thyroïde est hyperplasique, comme dans le cas de maladie de Basedow. Le mécanisme de ces anomalies est la stimulation de l'adénylate cyclase des cellules thyroïdiennes sous l'effet de l'hyper-expression du récepteur A₂ couplé à la protéine G_s. Le récepteur de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) est, lui aussi, couplé à la protéine G_s et agit par l'intermédiaire d'une activation de l'adénylate cyclase, ce qui explique la symptomatologie de la maladie de Basedow, qui est due à l'activation de ce récepteur par des auto-anticorps. Le modèle de souris transgéniques développant une endocrinopathie par synthèse exagérée

de l'AMP cyclique renvoie au modèle présenté dans ces colonnes où un adénome hypophysaire somatotrope était provoqué par l'expression ciblée du transgène codant pour la toxine de *Vibrio cholerae* catalysant l'ADP ribosylation de la sous-unité α_s de la protéine G_s (*m/s* n° 5, vol. 7, p. 514). Il est à noter, cependant, que dans ces deux cas d'activation inappropriée de l'adénylate cyclase dans les cellules thyroïdiennes et dans l'hypophyse, l'hyperplasie observée n'est pas tumorale. Dans des tumeurs sécrétantes et métastatisantes de l'hypophyse, de la thyroïde, des surrénales et des ovaires, des mutations des sous-unités α_s (hypophyse et thyroïde) et α_i (surrénales et ovaires) ont également été observées (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 812 ; n° 6, vol. 7, p. 640). La mutation activatrice de cette même sous-unité α_s dans le syndrome de McCune-Albright (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 184) provoque, elle aussi, des hyperplasies avec endocrinopathie, mais sans développement tumoral habituel. Tous ces résultats indiquent que l'hyperactivité de l'adénylate cyclase, suffisante pour provoquer une hyperplasie et une hypersécrétion hormonale, n'induit cependant pas à elle seule de tumeur invasive et métastatisante. Le rôle d'une mutation de la sous-unité α_{i2} , identique à celle notée dans des tumeurs surrénales et ovariennes, a été récemment testé directement par transfert d'un vecteur d'expression commandant la synthèse de la protéine mutée dans des lignées de fibroblastes de rats et de souris. Des chercheurs de Denver (CO, USA) ont ainsi montré que cet « oncogène » (désigné *gip2*) induisait, dans certaines lignées, des signes phénotypiques d'une transformation cancéreuse qui n'était, cependant, pas complète [2]. Cet effet pourrait être relié au possible rôle de la protéine G_i dans la transduction du signal mitogénique de la thrombine ou de la bombésine. Les protéines G_s et G_i mutées semblent donc être, par elles-mêmes des « onco-

gènes » incomplets. Des études ultérieures détermineront si, dans certaines tumeurs, ils peuvent coopérer avec d'autres anomalies géniques pour aboutir à des cancers plus invasifs.

A.K.

1. Ledent C, Dumont J, Vassart G, Parmenier M. Thyroid expression of an A₂ adenosine receptor transgene induces thyroid hyperplasia and hyperthyroidism. *EMBO J* 1992 ; 11 : 537-42.
2. Gupta SK, Gallego C, Lowndes, *et al.* Analysis of the fibroblast transformation potential of GTPase-deficient *gip2* oncogenes. *Mol Cell Biol* 1992 ; 12 : 190-7.