



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **7 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Maryline GOMES**

Titre de la thèse : « Événements moléculaires spécifiques au cours des adénocarcinomes pulmonaires lépidiques humains et animaux. »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Le cancer est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde avec environ 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés aux cancers selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Le cancer du poumon est le premier cancer diagnostiqué chez l'homme et compte pour 20% du nombre de mort par cancer par an dans le monde. Parmi les cancers pulmonaires, on distingue les cancers à petites cellules et les cancers non à petites cellules. Ce travail a porté sur l'étude des adénocarcinomes pulmonaires à prédominance lépidique, un type de cancer non à petites cellules, chez l'homme et l'animal. Chez l'homme, il fait partie des tumeurs pulmonaires rares, pas ou peu lié au tabagisme. Il est similaire cliniquement, radiologiquement et histologiquement à l'adénocarcinome pulmonaire ovin, un cancer du poumon induit par le β -rétrovirus JSRV (Jaagsiekte Sheep RetroVirus) affectant les petits ruminants domestiques. JSRV transforme les cellules épithéliales du parenchyme via son enveloppe oncogénique. Ces tumeurs humaines et animales ne sont pas associées au développement de métastases extra thoraciques ou pleurales. Le but de notre travail a été d'étudier les événements moléculaires spécifiques des adénocarcinomes lépidiques humains et animaux par i. l'analyse transcriptomique de l'expression des gènes dans ces deux cancers, ii. la caractérisation de l'adénocarcinome pulmonaire ovin par l'expression des mucines et iii. l'étude d'un rôle putatif des séquences rétrovirales endogènes dans l'induction de l'adénocarcinome lépidique humain.

Premièrement, notre étude a porté sur l'analyse en parallèle des mécanismes moléculaires spécifiques des adénocarcinomes lépidiques prédominants par l'analyse des profils d'expression des gènes impliqués dans les voies de signalisation BMI1, NOTCH, Hedgehog et WNT importantes dans le développement du poumon normal et

au cours des cancers pulmonaires et dans la voie de l'angiogénèse, permettant la dissémination des cellules tumorales. L'augmentation de l'expression de CDH1 (E-cadherin), acteur crucial de la voie BMI1, et la diminution de l'expression des ligands et récepteurs activateurs de l'angiogénèse VEGF/VEGFR (Vascular Growth Factor), PDGF/PDGFR (Platelet-derived Growth Factor) et ANGPT/TIE (Angiopoietin/Tyrosine kinase with immunoglobulin like and EGF like domains) ont été observées dans ces deux cancers. Lors de l'analyse de l'expression des ARNm et des protéines, nous avons mis en évidence le blocage de la voie principale de l'angiogénèse dans les cancers lépidiques. En effet, l'absence d'expression du ligand VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor A) et de son récepteur VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) a été observée. Ce blocage n'était pas compensé par l'expression de gènes impliqués dans les voies alternatives d'angiogénèse. Le blocage de la voie de l'angiogénèse explique l'absence de métastases extra thoraciques dans les adénocarcinomes lépidiques chez l'homme et l'animal.

Deuxièmement, les adénocarcinomes pulmonaires lépidiques chez l'homme sont subdivisés en deux entités majoritaires : les adénocarcinomes lépidiques prédominants non mucineux et les adénocarcinomes mucineux invasifs. Dans le contexte des analogies entre ces cancers humains et l'adénocarcinome induit par le virus JSRV, nous avons analysé l'expression des mucines dans les cancers animaux. Nous avons montré que sur 37 cancers pulmonaires induits par JSRV, 62% étaient non mucineux, qu'ils surexprimaient MUC1 (mucin 1, cell surface associated) et que 50% surexprimaient MUC5B (mucin 5B, oligomeric mucus/gel-forming). Par ces résultats, nous avons montré que les adénocarcinomes pulmonaires ovins se rapprochaient principalement des adénocarcinomes lépidiques prédominants.

Troisièmement, l'induction du cancer ovin par le rétrovirus JSRV interroge sur une possible origine virale des adénocarcinomes lépidiques humains. Par séquençage haut débit des ARN des adénocarcinomes lépidiques humains, nous avons recherché la présence de séquence rétrovirale et de séquences rétrovirales endogènes, liées au développement de cancers, pouvant être potentiellement impliquées dans ces cancers lépidiques. Aucune séquence rétrovirale n'a été détectée dans nos échantillons mais une augmentation de l'expression des HERV-K HML2, un rétrovirus endogène humain, a été observée et a été confirmée par RT-PCR quantitative. La surexpression de cette séquence pourrait avoir un rôle dans les adénocarcinomes lépidiques humains.