



**ANALYSE DU TRANSCRIPTOME
POUR CLASSER ET DETERMINER
L 'ORIGINE DES TUMEURS DE LA
THYROÏDE CHEZ L 'HOMME**

TUMEURS EPITHELIALES DE LA THYROÏDE



Depuis plus de 20 ans, l'incidence des cancers de la thyroïde augmente de 6-8% par an

Adénomes folliculaires:

25% patients âgés de moins de 50 ans

50 % patients âgés de plus de 50 ans

Carcinomes (folliculaires et papillaires):

4 - 5,2 / 100 000

Adénomes folliculaires et carcinomes folliculaires radio-induits dès 0,02 Gy (enfance)

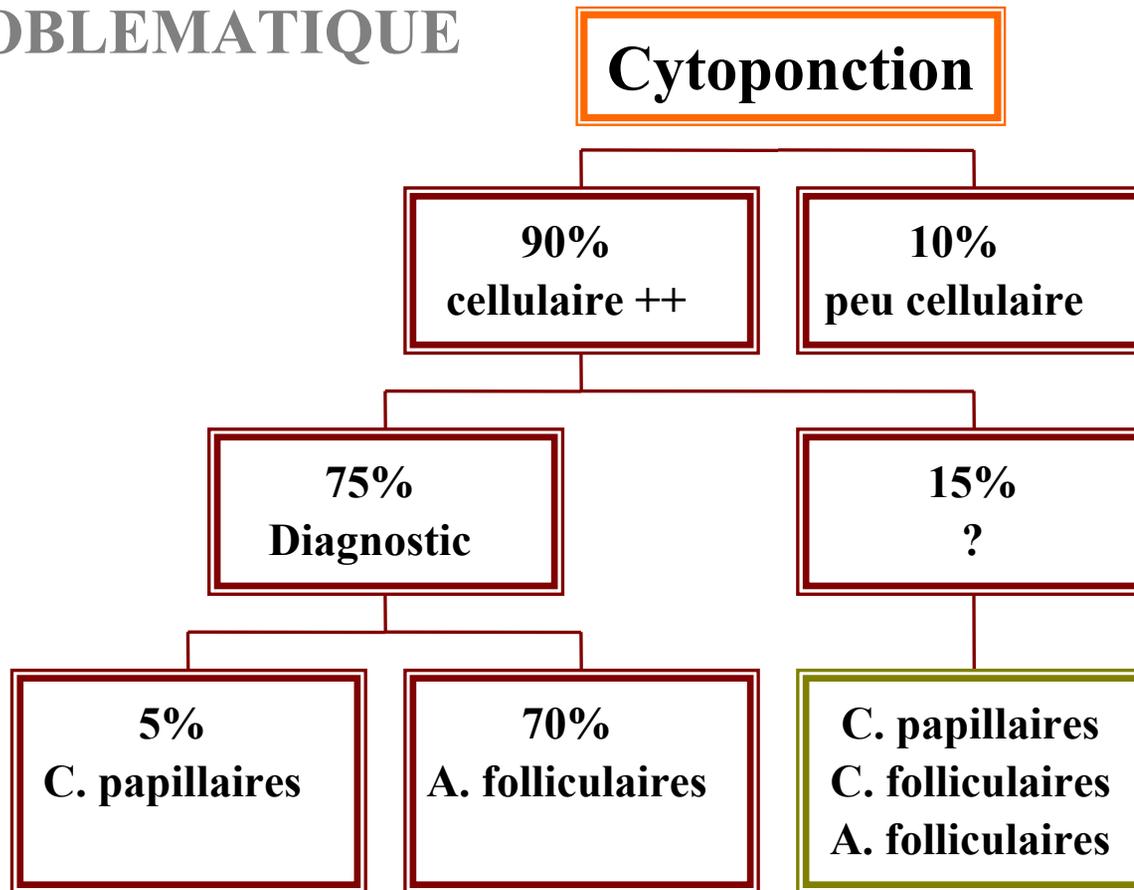


Bien qu'antérieure à l'accident de Tchernobyl, cette augmentation est souvent perçue comme une de ses conséquences

Il s'en suit une attitude irrationnelle conduisant au dépistage systématique des tumeurs de la thyroïde par échographie et cytoponction

A l'autopsie, 15% des personnes âgées de plus de 65 ans ont un cancer de la thyroïde, qui n'avait jamais été diagnostiqué car n'entraînant pas de pathologie particulière : réservoir important

PROBLEMATIQUE



Aide au diagnostic

Quelles sont les tumeurs sporadiques / radioinduites?

ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DANS LES TUMEURS DE LA THYROÏDE



Activation du proto-oncogène RET par remaniement avec H4 (RET-PTC1), ssu RI alpha PKA (RET-PTC2), ELE-1 (RET-PTC3 et 4) et RFG5 (RET-PTC5)...

- **2-35% des K papillaires spontanés, même fréquence pour RET-PTC1 et -PTC2: 45%**
- **5-30 ou 60-80% des K papillaires radio-induits Tchernobyl, RET-PTC3 le plus fréquent?**
- **60% des K papillaires radio-induits radiothérapie, RET-PTC1 le plus fréquent**

ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DANS LES TUMEURS EPITHELIALES DE LA THYROÏDE

Activation du proto-oncogène TRK:

10-15% des cancers

**Activation de RAS: dans 30% des tumeurs malignes et
bénignes**

**Activation de la voie AMPc: mutations du gène codant
pour la ssu alpha de la protéine Gs (oncogène gsp) ou
du TSHr dans 5 à 30% adénomes et cancers**

Diagnostic moléculaire des tumeurs de la thyroïde par l'analyse du transcriptome

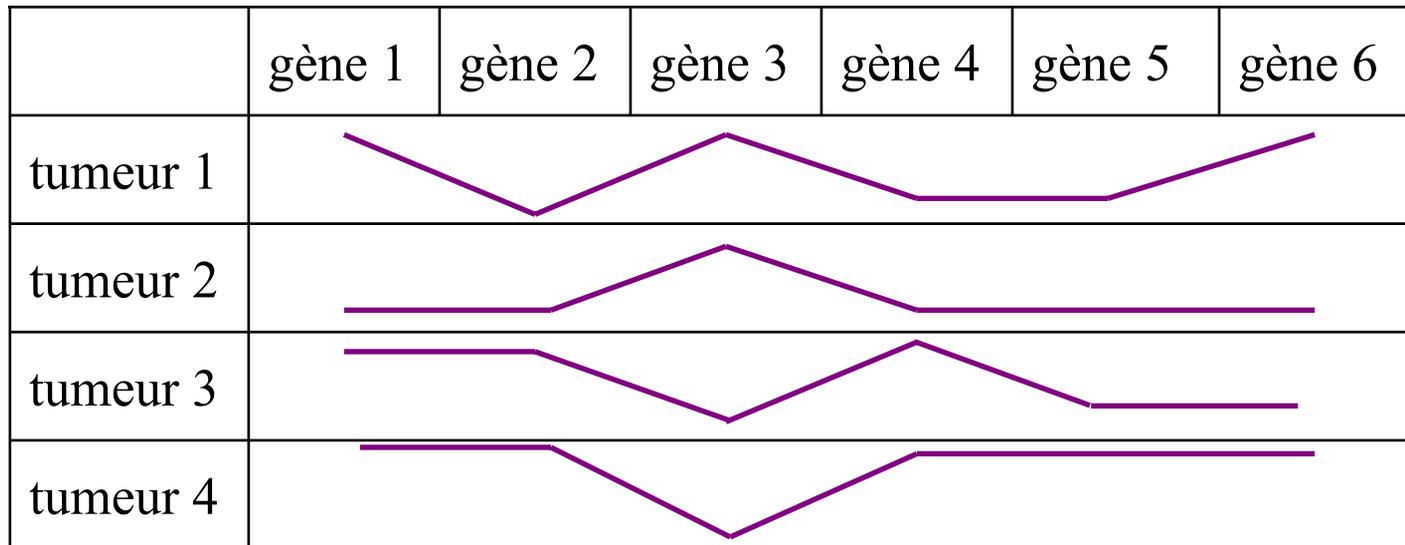


Puces à ADN comprenant 8000 spots pour environ 6000 gènes (CEA, Evry)

Tumeurs de la thyroïde

- **5 adénomes folliculaires (AF)**
- **3 carcinomes folliculaires (CF)**
- **5 carcinomes papillaires (CP)**

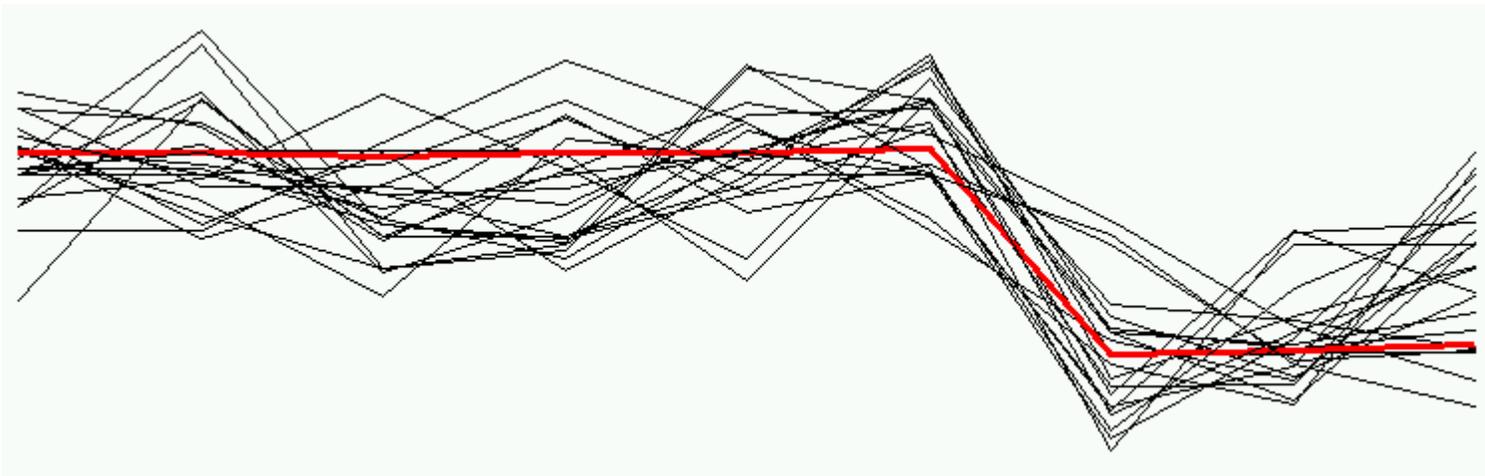
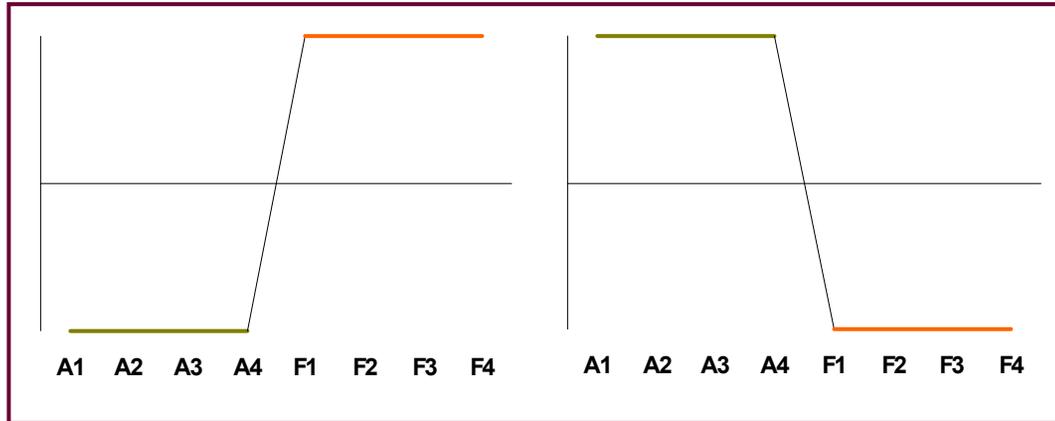
Analyse de l'expression des 6000 gènes dans chacune des tumeurs

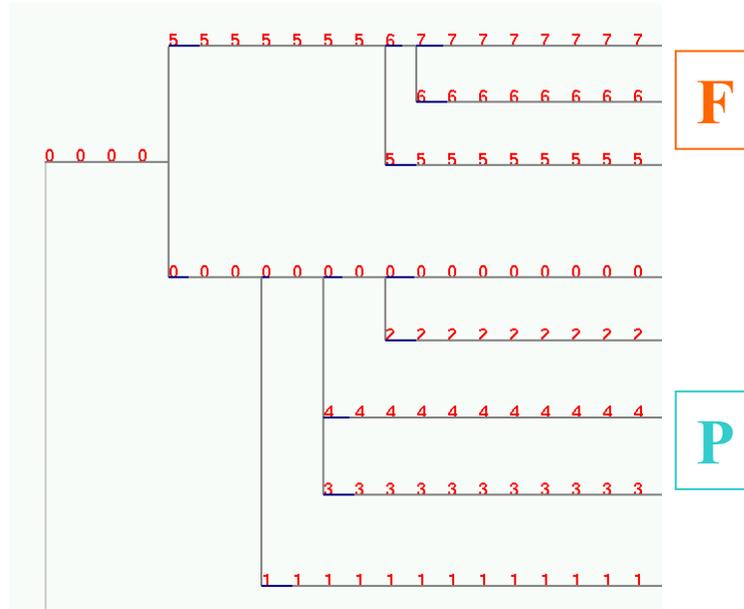




- **Au sein de chaque groupe histopathologique, recherche des gènes dont l'expression est constante d'une tumeur à l'autre**
- **Recherche des gènes différenciellement exprimés entre 2 groupes histopathologiques signature moléculaire**

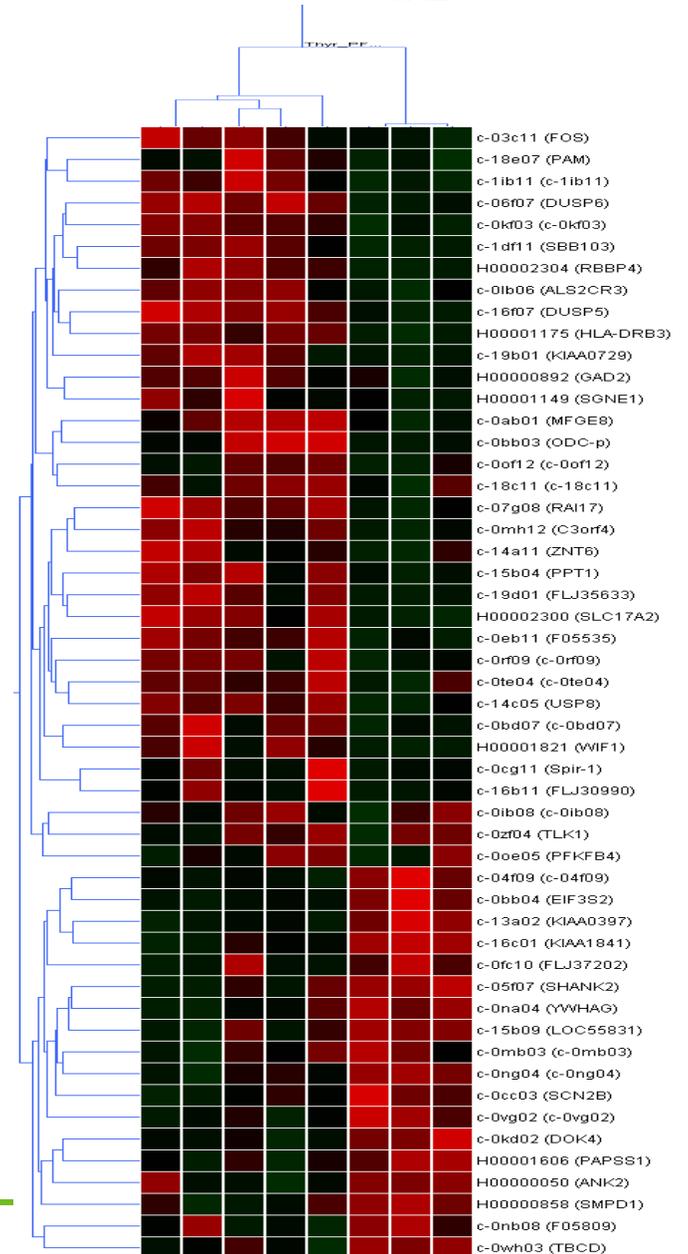
Exemples de profils d'expression recherchés

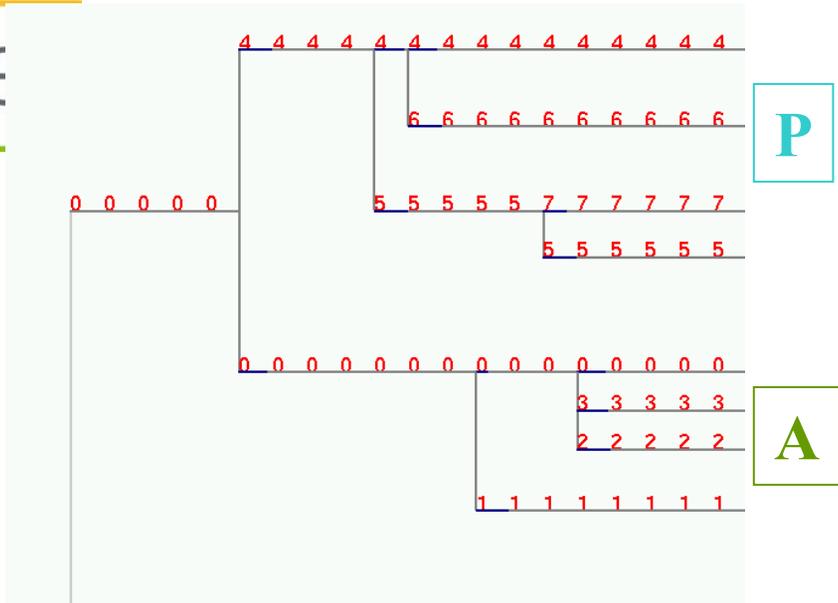




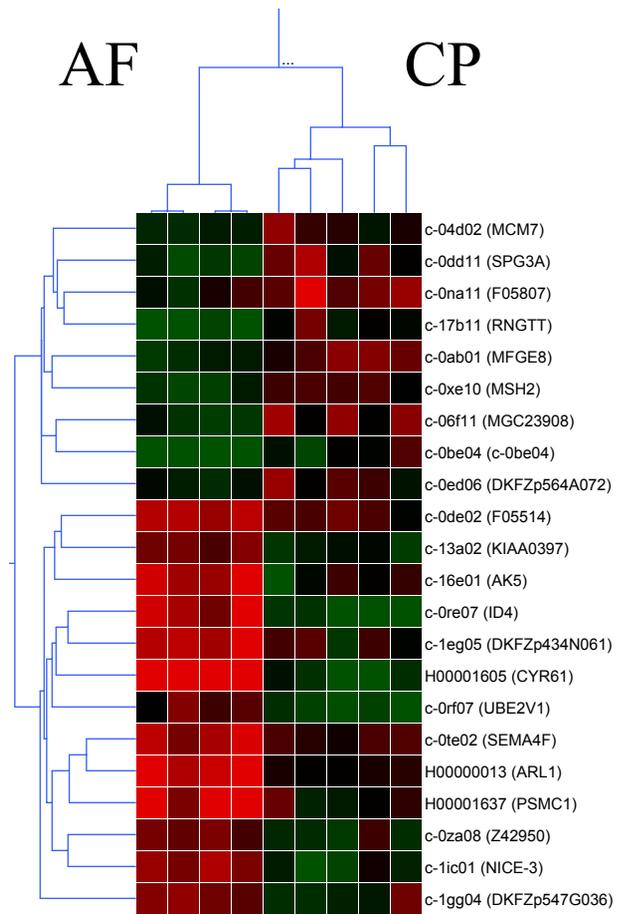
**52 gènes
différentiellement exprimés**

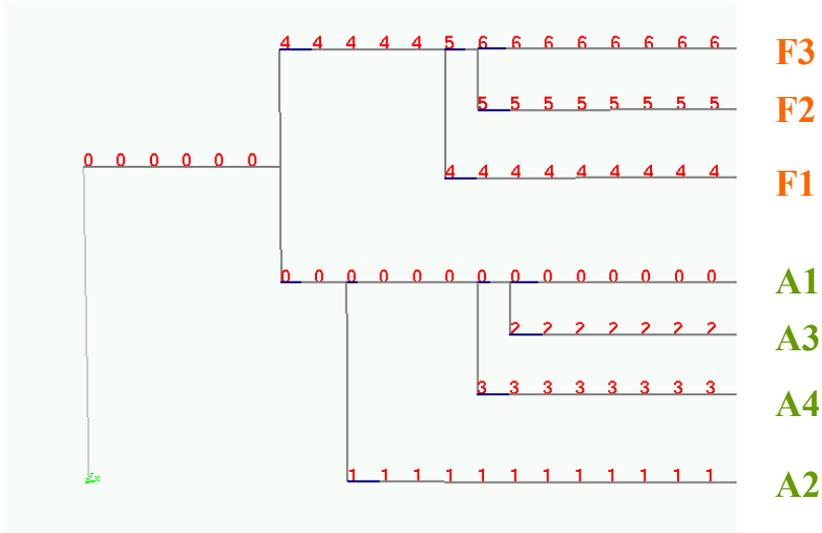
CP **CF**



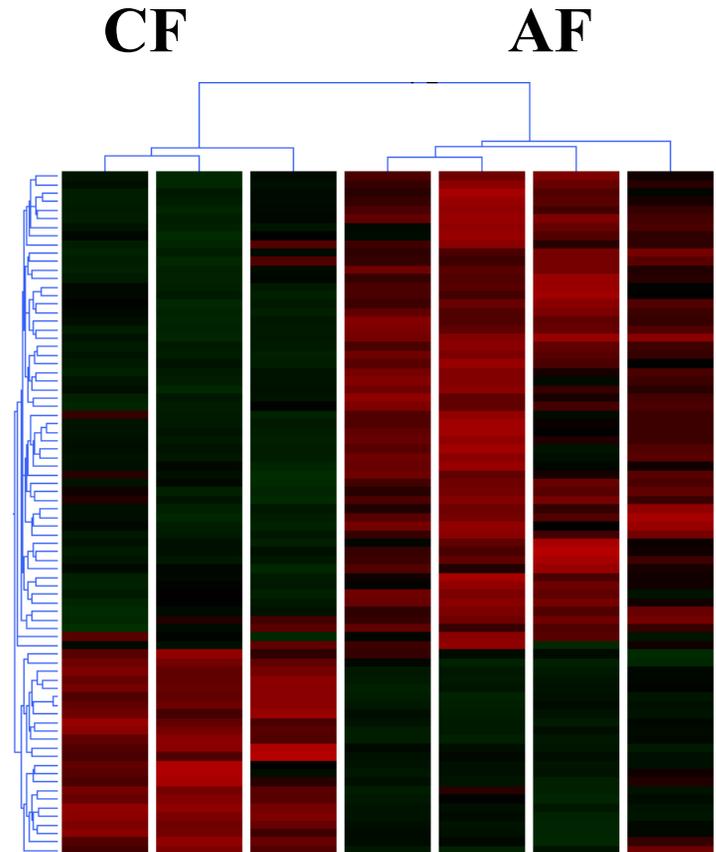


23 gènes
Différentiellement exprimés



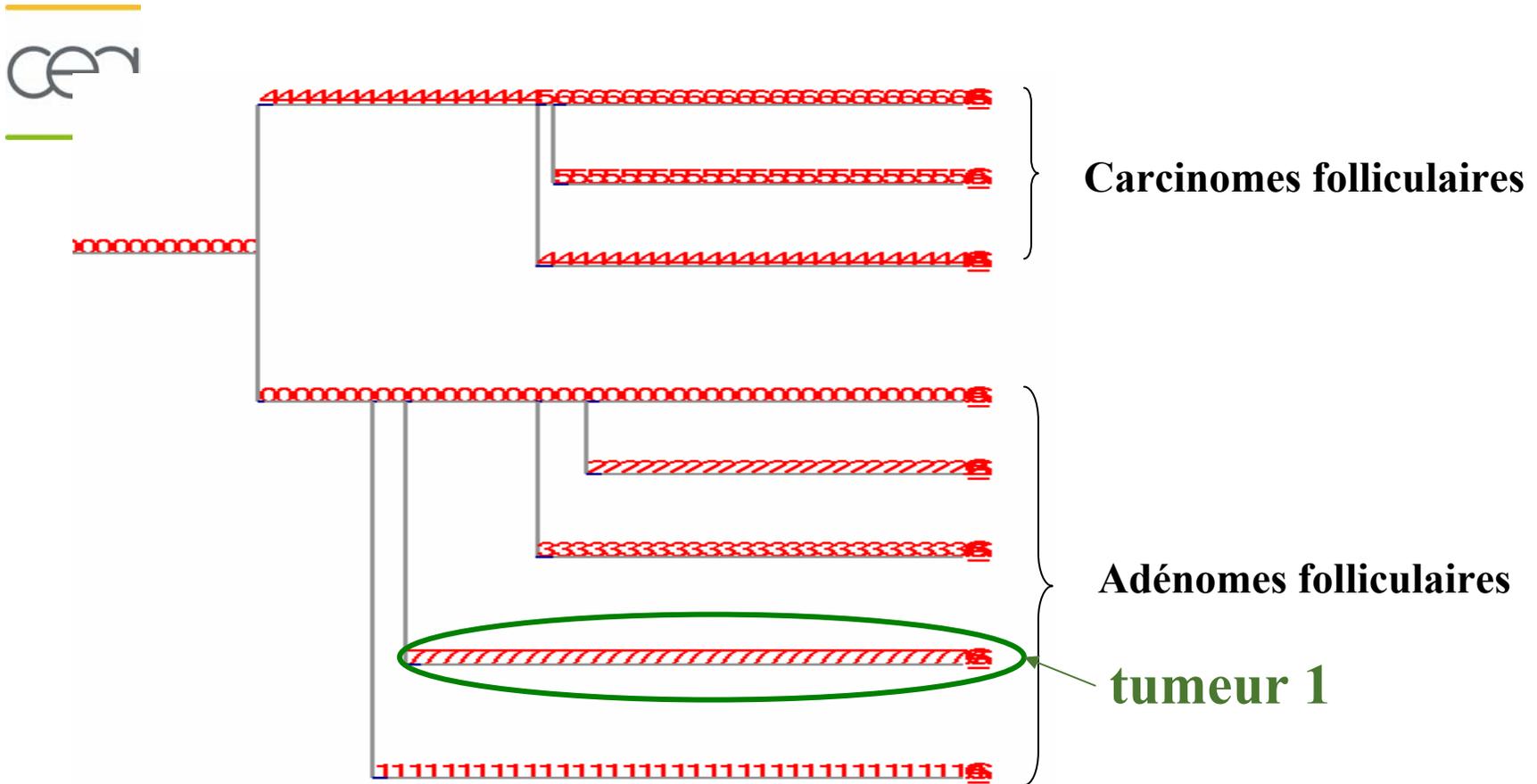


**80 gènes
différentiellement exprimés**

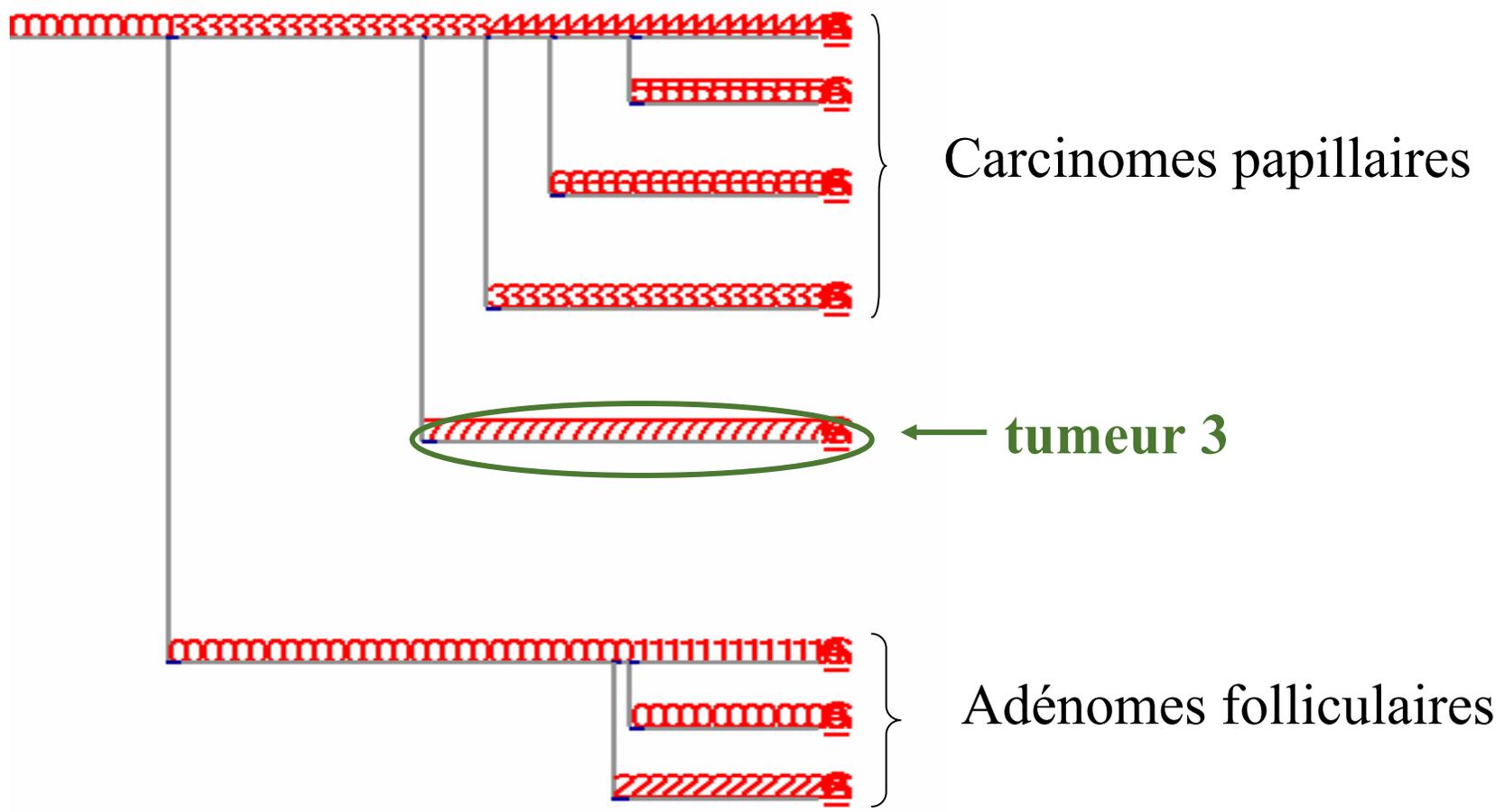


VALIDATION DES SIGNATURES

Diagnostic en « aveugle » d'une série de 8 tumeurs de la thyroïde



La tumeur 1 se positionne dans le groupe des Adénomes folliculaires



La tumeur 3 se positionne entre les adénomes et les papillaires

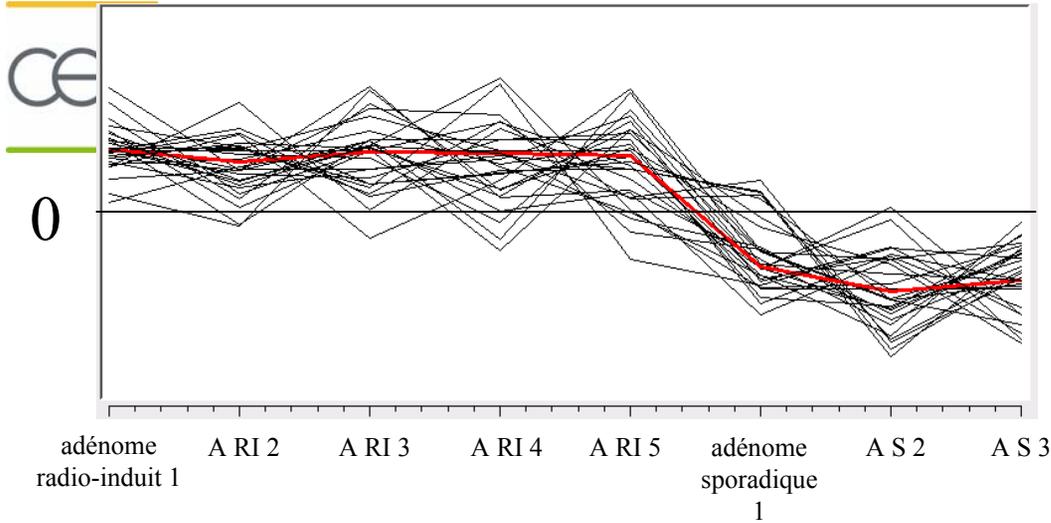
Analyse du transcriptome de tumeurs de la thyroïde radioinduites

Échantillonnage

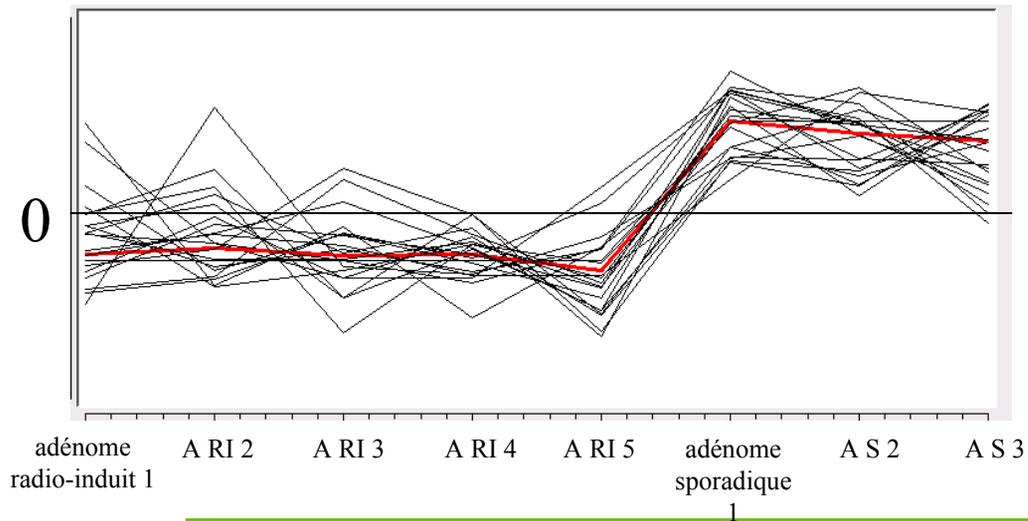
- ➔ 3 adénomes sporadiques
- ➔ 6 adénomes radio-induits (radiothérapie)

- ➔ 4 carcinomes papillaires sporadiques
- ➔ 3 carcinomes papillaires radio-induits (radiothérapie)

Comparaison adénomes radio-induits contre adénomes sporadiques

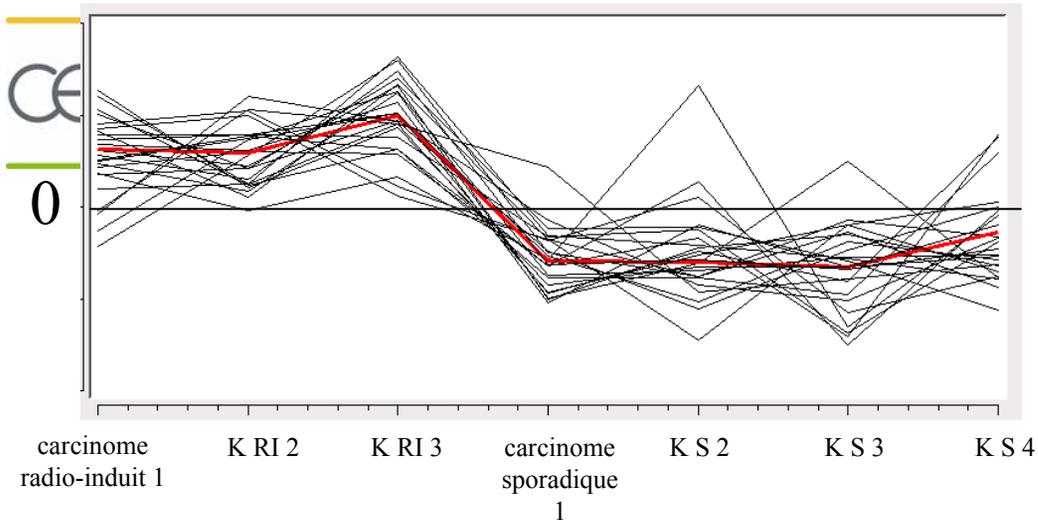


→ 26 gènes suivent ce profil

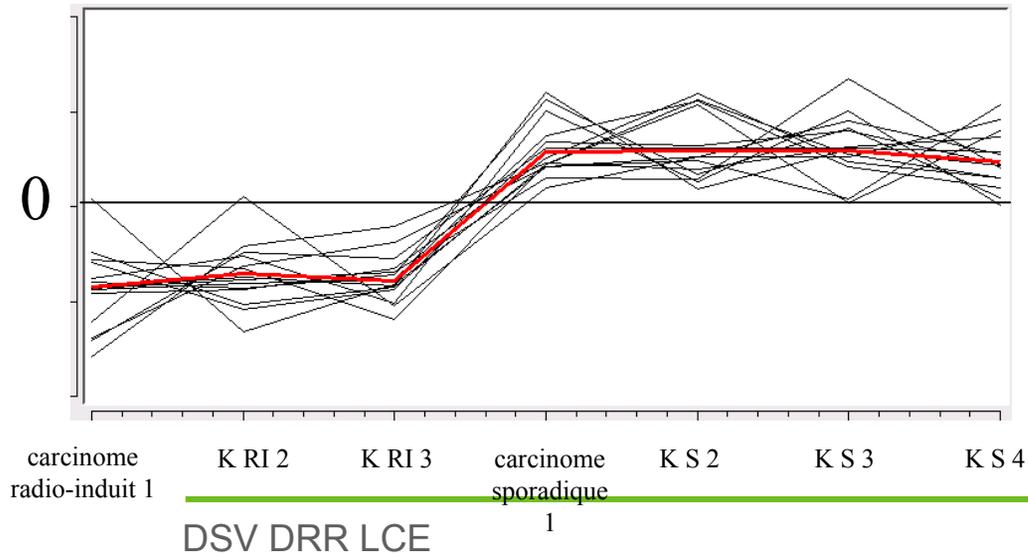


→ 20 gènes suivent ce profil

Comparaison carcinomes radio-induits contre carcinomes sporadiques



→ 22 gènes suivent ce profil



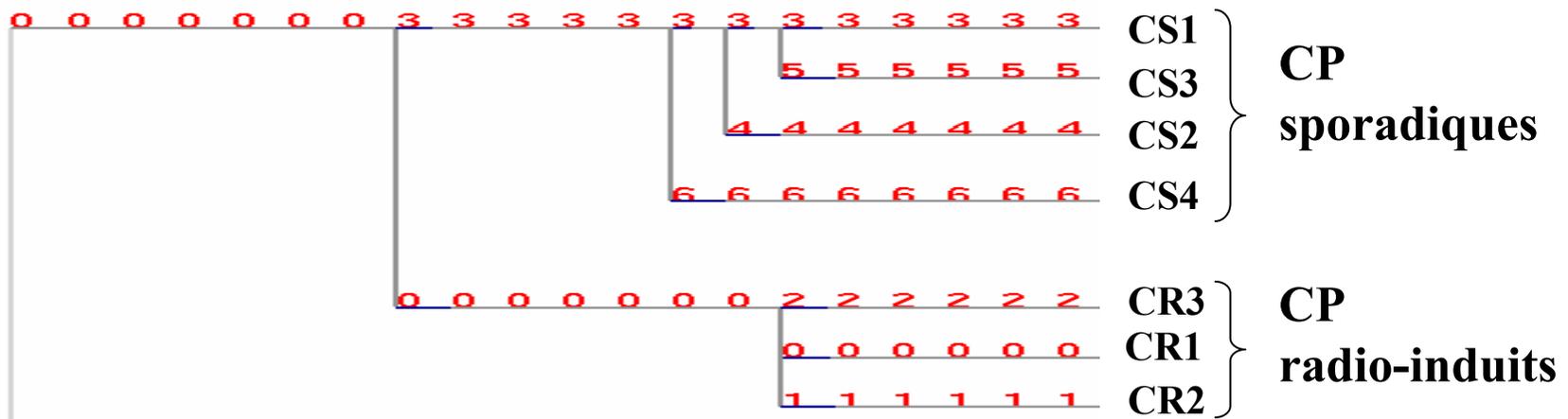
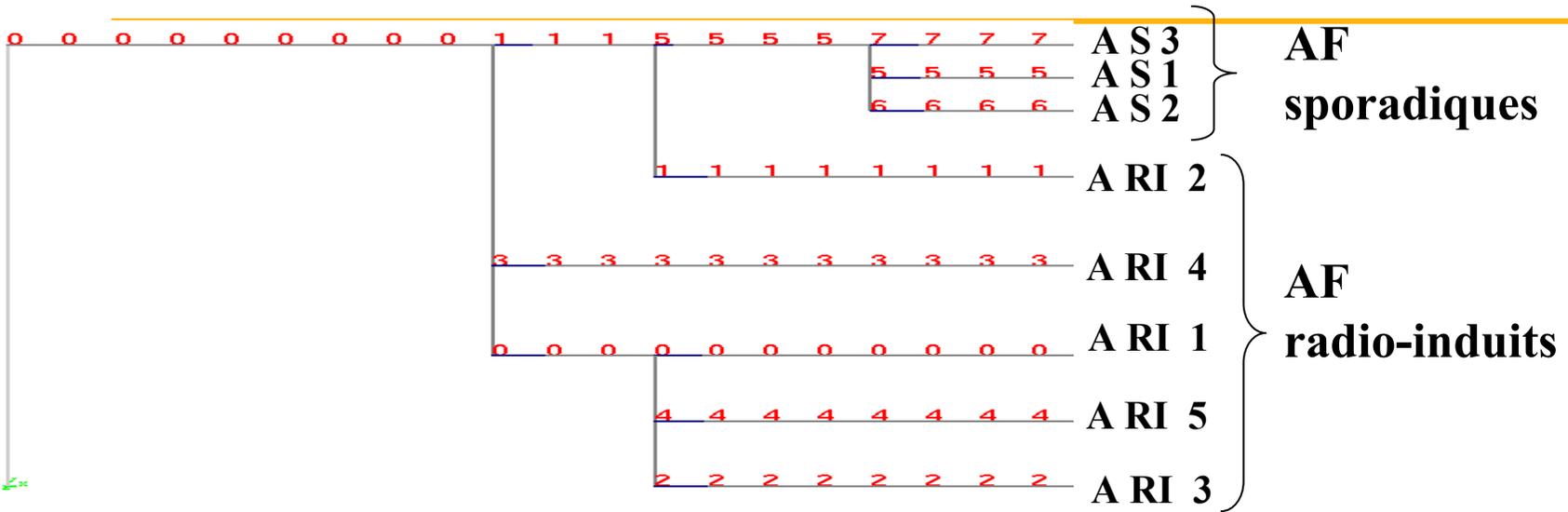
→ 13 gènes suivent ce profil



Comparaison (adénomes+carcinomes) radio-induits contre (adénomes+carcinomes) sporadiques

→ pas de signature trouvée

C



DSV DRR LCE

CONCLUSIONS

CE Nous disposons d'un ensemble de gènes permettant de réaliser le diagnostic différentiel des cancers de la thyroïde
Validation sur des produits de cytoponction

Signature des tumeurs radioinduites de la thyroïde après radiothérapie

- validation de la signature
- sarcomes radioinduits (hétérogénéité)
- applications médico-légales?

Tumeurs de la thyroïde radioinduites après contamination externe

T Pourcher (CEA)
F de Vathaire (IGR)

Collaborations



Prélèvements

A El Naggar (MD Anderson, houston)

M Schlumberger (IGR)

Bioinformatique

N Ugolin

Biologistes

K Ory, C Levalois, B Lectard

Puces à ADN

X Gidrol, P Soularue (Plateforme CEA Evry)