

Titre : Rôle de la prolactine dans la tumorigenèse du prolactinome

Mots clés : prolactine, récepteur de la prolactine, prolactinome, tumorigenèse hypophysaire

Résumé : Nous avons souhaité, dans ce travail de Thèse, préciser le rôle de l'hormone prolactine (PRL) dans la tumorigenèse des prolactinomes. Nous avons tout d'abord décrit l'histoire naturelle et moléculaire des tumeurs lactotropes développées par le modèle de souris *Prlr*^{-/-}, invalidé de façon globale pour le récepteur de la PRL (PRLR). Les femelles *Prlr*^{-/-} développent des prolactinomes avec 100% de pénétrance à 12 mois. Ces tumeurs sont très sécrétantes, invasives et prolifératives. L'analyse transcriptomique comparative des hypophyses de souris *Prlr*^{+/+} et *Prlr*^{-/-} nous a permis de mettre en évidence de nouvelles voies de signalisation impliquées dans la survenue de ces tumeurs.

Ces nouveaux gènes candidats seront à rechercher chez l'Homme. Par ailleurs, l'étude d'un autre modèle murin développé dans le cadre de ce travail, invalidé de façon spécifique dans la cellule lactotrope, a permis de démontrer pour la première fois *in vivo* que la PRL exerçait un rétrocontrôle autocrine sur la sécrétion et la prolifération des cellules lactotropes. Bien que nous n'ayons pas retrouvé de mutation germinale du *PRLR* dans une large cohorte de patients atteints de prolactinome sporadique, nos résultats suggèrent que des mutations somatiques de ce gène ne sont pas à exclure et pourraient contribuer à la survenue de la pathologie humaine.

Title: Prolactin role in prolactinoma tumorigenesis

Keywords: prolactin, prolactin receptor, prolactinoma, pituitary tumorigenesis

Abstract : In this work, we investigated the role of prolactin (PRL) in prolactinoma tumorigenesis. We first described the natural and molecular history of lactotroph cell tumors developed by the *Prlr*^{-/-} mouse model, globally invalidated for the PRL receptor (PRLR). The *Prlr*^{-/-} females develop prolactinomas with 100% penetrance at 12 months of age. These tumors are highly secreting, invasive and proliferative. The comparative transcriptomic analysis of pituitaries from *Prlr*^{+/+} and *Prlr*^{-/-} mice suggested new signaling pathways involved in lactotroph adenoma development in this mouse model.

The role of these novel candidate genes remains to be demonstrated in Humans. Furthermore, by studying another mouse model developed during this work, deleted for *Prlr* only in lactotroph cells, we demonstrated for the first time that PRL exerts an autocrine feedback on lactotroph cell secretion and proliferation *in vivo*. Although we did not find any germline mutation of *PRLR* in a large cohort of patients with sporadic prolactinoma, our results suggest that somatic mutations of this gene cannot be excluded and may contribute to the onset of the human pathology.

Laboratoire où la thèse a été effectuée :

Inserm U1185, Signalisation Hormonale, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique

Faculté de Médecine Paris Sud, 63, rue Gabriel Péri, 94276, Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France

Directeur : Dr Marc Lombès

Université Paris-Saclay

Espace Technologique / Immeuble Discovery

Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France

