



Communiqué de presse, 27-03-13

## **Nouvelles connaissances sur le rôle de l'hormone thyroïdienne dans le développement du cerveau : une avancée pour la compréhension des pathologies thyroïdiennes**

L'équipe Neurodéveloppement de l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon (Ecole normale supérieure de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INRA), dirigée par Frédéric Flamant, a étudié pour la première fois l'action de l'hormone thyroïdienne au niveau du génome entier : elle a identifié les gènes activés les récepteurs de cette hormone. Elle vient de mettre au jour un fait inattendu : une part importante de ces gènes-cibles répond préférentiellement à l'un des récepteurs. Ces résultats ont été publiés dans les comptes-rendus de l'académie des sciences des États-Unis (<http://www.pnas.org/content/110/8/E766.short>).

### **L'hormone thyroïdienne, nécessaire au développement du cerveau.**

L'hormone thyroïdienne est strictement nécessaire au développement du cerveau pendant la vie foetale et les premières années après la naissance. Il est connu depuis longtemps qu'une faible quantité d'hormone thyroïdienne pendant cette période (hypothyroïdie congénitale) provoque des altérations irréversibles du développement cérébral. Une personne sur 3500 à 4000 est concernée par l'hypothyroïdie congénitale. Bien que dépistée et prise en charge de manière efficace et systématique à la naissance en France, l'hypothyroïdie congénitale entraînerait un retard du développement psychique et moteur si aucun traitement n'était proposé. Il était connu que l'hormone thyroïdienne agissait en se liant à des récepteurs nucléaires, appelés TR $\alpha$  et TR $\beta$ , protéines capables d'activer directement l'expression de nombreux gènes, dits gènes-cibles, notamment dans les cellules du système nerveux en cours de développement. Ces gènes sont, à leur tour, responsables de la production des protéines nécessaires à la cellule pour assurer ses fonctions. En revanche, l'identité de ces gènes activés par TR $\alpha$  et TR $\beta$ , probablement très nombreux, était jusqu'alors inconnue.

### **Une étude d'ampleur a permis d'identifier les gènes activés par TR $\alpha$ et TR $\beta$**

Pour la première fois, l'équipe de l'IGFL a effectué un inventaire complet des gènes-cibles de TR $\alpha$  et TR $\beta$ . Pour cela, elle a mis en culture des cellules neurales ne contenant qu'une seule de ces deux protéines réceptrices. Puis elle a utilisé deux méthodes nouvelles reposant sur le séquençage massif d'ADN :

- Le « RNAseq » a permis d'analyser les changements de niveau d'activités des gènes en réponse à une stimulation des cellules par l'hormone thyroïdienne.
- Le « CHIPSeq » qui permet de définir les sites du génome où les récepteurs peuvent se fixer pour activer l'expression des gènes.

### **Cette identification permet d'envisager de futures recherches innovantes permettant la mise au point de nouvelles thérapies/nouveaux médicaments.**

Cette étude, dont l'ampleur constitue une première, élargit considérablement notre connaissance des gènes-cibles des récepteurs TR $\alpha$  et TR $\beta$  et révèle un fait inattendu : une part importante des gènes-cibles répond préférentiellement à l'un des récepteurs. Cette découverte, à confirmer par d'autres



méthodes, change notre compréhension des pathologies thyroïdiennes en général, et notamment celles des maladies génétiques dues à des mutations des gènes encodant les récepteurs.

De plus, jusqu'alors, l'hormone thyroïdienne ne pouvait pas être utilisée comme médicament. En effet si TR $\beta$  régule le métabolisme du glucose et des lipides et est donc très intéressant dans le cadre du traitement du diabète et de l'obésité, TR $\alpha$  augmente le rythme cardiaque, ce qui rend l'usage de l'hormone thyroïdienne impossible pour une thérapie à long terme.

L'identification de l'identité des gènes activés par TR $\alpha$  et TR $\beta$  permet d'envisager de futures recherches innovantes pour des médicaments dont les effets pourraient se concentrer sur un seul récepteur, évitant ainsi les effets secondaires et indésirables.

### **En savoir +**

Consulter la publication : <http://www.pnas.org/content/110/8/E766.short>

L'équipe Neurodéveloppement de l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon :

<http://igfl.ens-lyon.fr/equipes/f.-flamant-neurodevelopment>

### **Contacts presse**

ENS de Lyon : Corinne Badiou, [corinne.badiou@ens-lyon.fr](mailto:corinne.badiou@ens-lyon.fr), 06 22 02 30 69

Université Claude Bernard Lyon 1 : Béatrice Dias, [beatrice.dias@univ-lyon1.fr](mailto:beatrice.dias@univ-lyon1.fr), 06 76 21 00 92

CNRS : Sébastien Buthion, [Sebastien.Buthion@dr7.cnrs.fr](mailto:Sebastien.Buthion@dr7.cnrs.fr), 04 72 44 56 12

Inra : Sabrina Gasser, [sabrina.gasser@clermont.inra.fr](mailto:sabrina.gasser@clermont.inra.fr), 04 73 62 40 35