

Titre : Implications d'AIP (*Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein*) dans la tumorigenèse des adénomes hypophysaires

Mots clés : acromégalie, adénome hypophysaire, tumorigenèse, *AIP*, AhR, AMPc.

Résumé : Nous avons souhaité, dans ce travail de Thèse, préciser l'impact de l'inactivation de *AIP* sur la fonction sécrétoire et la prolifération des cellules somatotropes *in vivo* et explorer *in vitro* les voies de signalisation potentiellement impliquées dans la tumorigenèse hypophysaire AIP-dépendante. L'analyse du phénotype des souris *Aip*^{+/-}, en particulier de la sécrétion pulsatile de GH, montre que, contrairement à l'Homme, les animaux mutés ne développent pas de gigantisme ni d'hypersécrétion de GH et que la pénétrance de la pathologie tumorale hypophysaire est beaucoup plus faible qu'initialement décrit. Les études réalisées sur les fibroblastes de patients mutés pour *AIP* et porteurs d'un adénome hypophysaire ainsi que sur les cellules somatolactotropes de rat GH3

révèlent que les mutations d'*AIP* altèrent l'activité transcriptionnelle d'AhR (*Aryl hydrocarbon Receptor*), mais affectent également la voie de signalisation de l'AMPc. Enfin, des mutations germinales du gène *GPR101*, récemment identifiées dans des cas d'acromégalie sporadique, ont aussi été trouvées chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire sporadique non somatotrope, sans association avec les mutations d'*AIP*. Ce travail a ainsi permis de préciser les conséquences des mutations d'*AIP* sur la fonction somatotrope et la signalisation d'AhR. Le rôle de l'AMPc dans la tumorigenèse hypophysaire AIP-dépendante sera évalué dans un nouveau modèle de souris transgénique.

Title : Role of AIP (*Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein*) in pituitary adenoma tumorigenesis

Keywords : acromegaly, pituitary adenoma, tumorigenesis, *AIP*, AhR, AMPc.

Abstract : In this work, we investigated the effects of AIP deficiency *in vivo* on somatotroph cells, both at the secretory and proliferative levels and explored *in vitro* the signaling pathways potentially involved in AIP-dependent pituitary tumorigenesis. Phenotype analyzes of *Aip*^{+/-} mice, especially of GH pulsatility, show that, unlike humans, mutant mice do not develop gigantism nor GH hypersecretion and present with a much lower penetrance of pituitary adenomas than initially described. *In vitro* studies in fibroblasts of *AIP*-mutation positive patients with pituitary adenomas and in somatolactotroph GH3 cells demonstrate that

AIP mutations alter AhR (*Aryl hydrocarbon Receptor*) transcriptional activity and modify the cAMP pathway. Finally, *GPR101* mutations, recently reported in patients with sporadic acromegaly, have also been identified in a small portion of patients with sporadic non-somatotroph pituitary adenomas, without any association with *AIP* mutations. This research work defines the consequences of *AIP* mutations on somatotroph cell function and AhR transcriptional activity. The role of cAMP signaling in AIP-related pituitary tumorigenesis will be further evaluated in a new transgenic mouse model.