



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 octobre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **UCHUYA CASTILLO Luis**

Titre de la thèse : « Etude du signal véhiculé par les hormones thyroïdiennes dans la physiopathologie intestinale »



Résumé

L'épithélium intestinal est caractérisé par un renouvellement et une différenciation continus dépendant des cellules souches somatiques situées au fond des cryptes. Le renouvellement rapide est assuré par plusieurs réseaux de voies de signalisation dont la dérégulation peut être à l'origine de l'initiation et/ou de la progression tumorale. Mon laboratoire d'accueil a décrit l'implication des hormones thyroïdiennes et de leur récepteur nucléaire TRα1 dans le contrôle de l'homéostasie de l'épithélium intestinal via la régulation de la voie Wnt/b-caténine d'une part et l'implication de TRα1 dans l'induction de tumeurs intestinales grâce à des souris surexprimant TRα1 d'autre part. De plus, dans un contexte APC muté, l'expression transgénique de TRα1 accélère la progression tumorale et favorise la dissémination métastatique. Des analyses transcriptomiques mettent en évidence une forte activation de la voie Wnt par TRα1. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme en étudiant la régulation de la voie Wnt par TRα1 dans des carcinomes colorectaux (CRC). Nous avons confirmé la surexpression de TRα1 dans les tumeurs humaines et validé son impact sur la voie Wnt tant dans les tumeurs humaines que dans des lignées cellulaires et sur leur agressivité. L'ensemble des données montre une forte implication de TRα1 dans la tumorigenèse chez la souris et chez l'homme et ouvrent des portes pour des recherches visant TRα1 comme cible de traitement thérapeutique contre le cancer.

Résumé en anglais :

The intestinal epithelium is characterized by constant renewal and differentiation due to the presence of stem cells located at the bottom of the crypts. This permanent renewal depends on the crosstalk between several signaling pathways whose alteration can lead to tumor initiation and progression. Our team demonstrated the implication of the thyroid hormones and their nuclear receptor TRα1 in the control of the intestinal epithelium homeostasis through the regulation of the Wnt pathway. Moreover, the overexpression of TRα1 in the intestinal epithelium of mice is sufficient to promote tumor initiation, and in an APC loss of function context, it accelerates tumor progression highlighting its oncogenic potential. Through gene expression profiling, we highlighted an activation of the Wnt pathway activity by TRα1 during

tumor progression. We next confirm these results in human patient samples by demonstrating that high TRa1 expression in tumors invariably is associated with an increased Wnt pathway activity. In addition, in CRC cell lines, TRa1-associated WNT pathway activation enhances their aggressiveness. Altogether these results showed the implication of TRa1 in intestinal carcinogenesis and open avenues for new therapeutic treatment against TRa1 targeting TRa1.