

dans les cellules endocrines ante-hypophysaires

J. Beauvy^a, R. Bonnavion^b, G. Fonteneau^c, D. Ripoche^b, M. Chanal^c, C. Auger^c, P. Bertolino^b, A. Vasiljevic^a, C. Zhang^b, G. Raverot^a

^aCHU Lyon, ^bCRCL Inserm U1052, ^cInserm U1028

Les adénomes hypophysaires s'intégrant dans la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type I sont plus fréquemment des macro-adénomes invasifs et résistant aux traitement médicaux. L'étude de la tumorigénèse dans ce modèle permettrait de caractériser des mécanismes associés avec l'agressivité de tumeurs sporadiques.

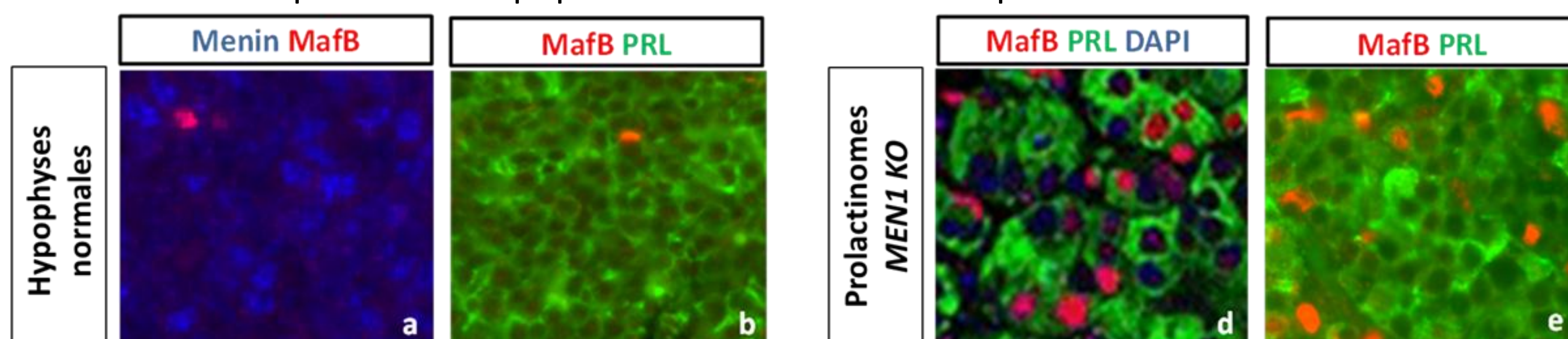
Dans les insulinomes de souris « MEN1Knock out » il a été démontré qu'une expression ectopique de MafB est responsable de la prolifération cellulaire.

OBJECTIF principal: Analyser l'expression de MafB dans l'hypophyse normale et tumorale, chez la souris puis chez l'humain.

MATERIEL: Nous avons effectué des analyses par immunofluorescence sur des hypophyses normales et chez 20 prolactinomes de souris « MEN1 knock-out », ainsi que des analyses par immunohistochimie sur 11 hypophyses normales et 15 adénomes hypophysaires sporadiques humains (laboratoire d'anatomie pathologiques, CHU de Lyon-Est).

RESULTATS:

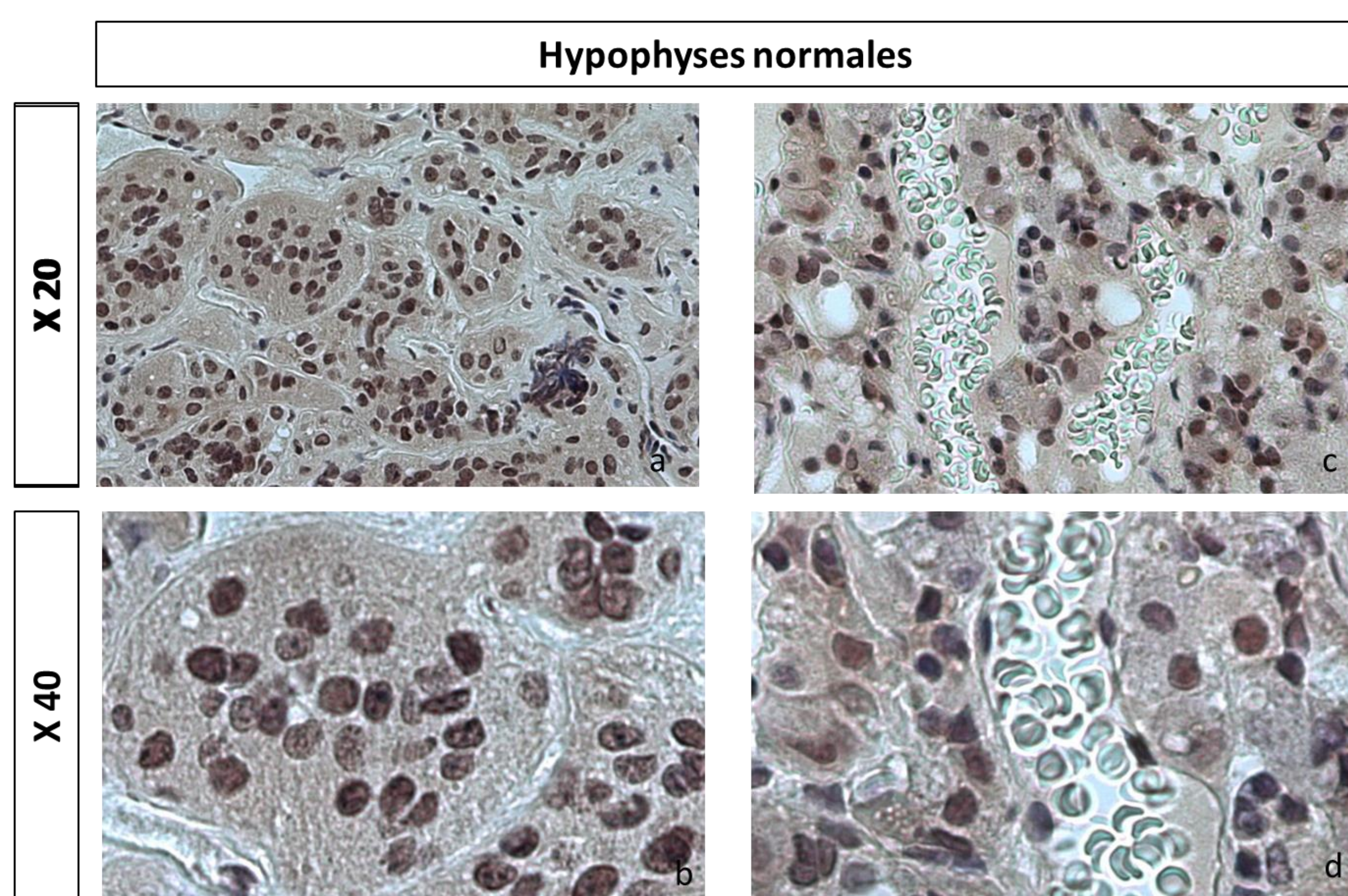
Nous avons révélé une expression ectopique de MafB dans 25% des prolactinomes de souris « MEN1 knock-out ».



Résultats préliminaires: immunofluorescence: faible expression de MafB dans l'hypophyse normale (a,b) et expression importante de MafB dans le prolactinome de souris « MEN1 knock-out » (c, d).

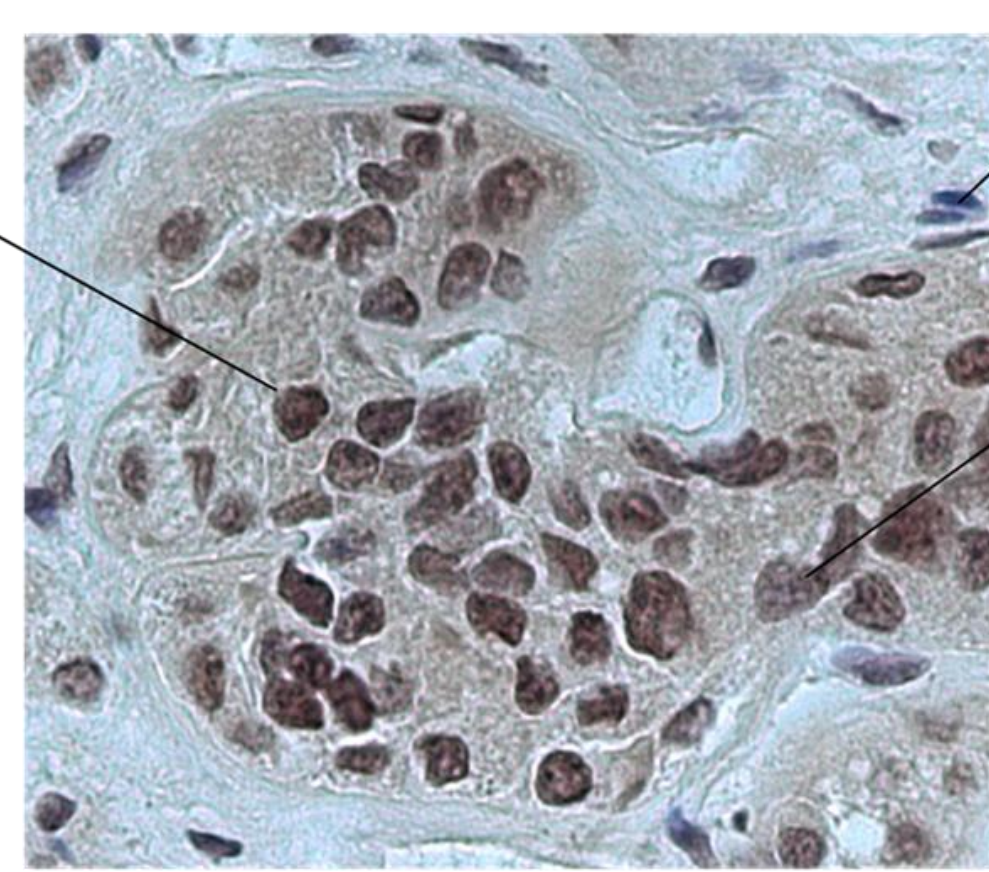
Hypophyses normales humaines:

82% expriment fortement MafB dans la majorité des cellules endocrines.



IHC: hypophyses normales humaines avec l'AC anti hMafB: expression nucléaire et intense de MafB dans les cellules endocrines hypophysaires

Cellule endocrine exprimant fortement MafB, signal nucléaire

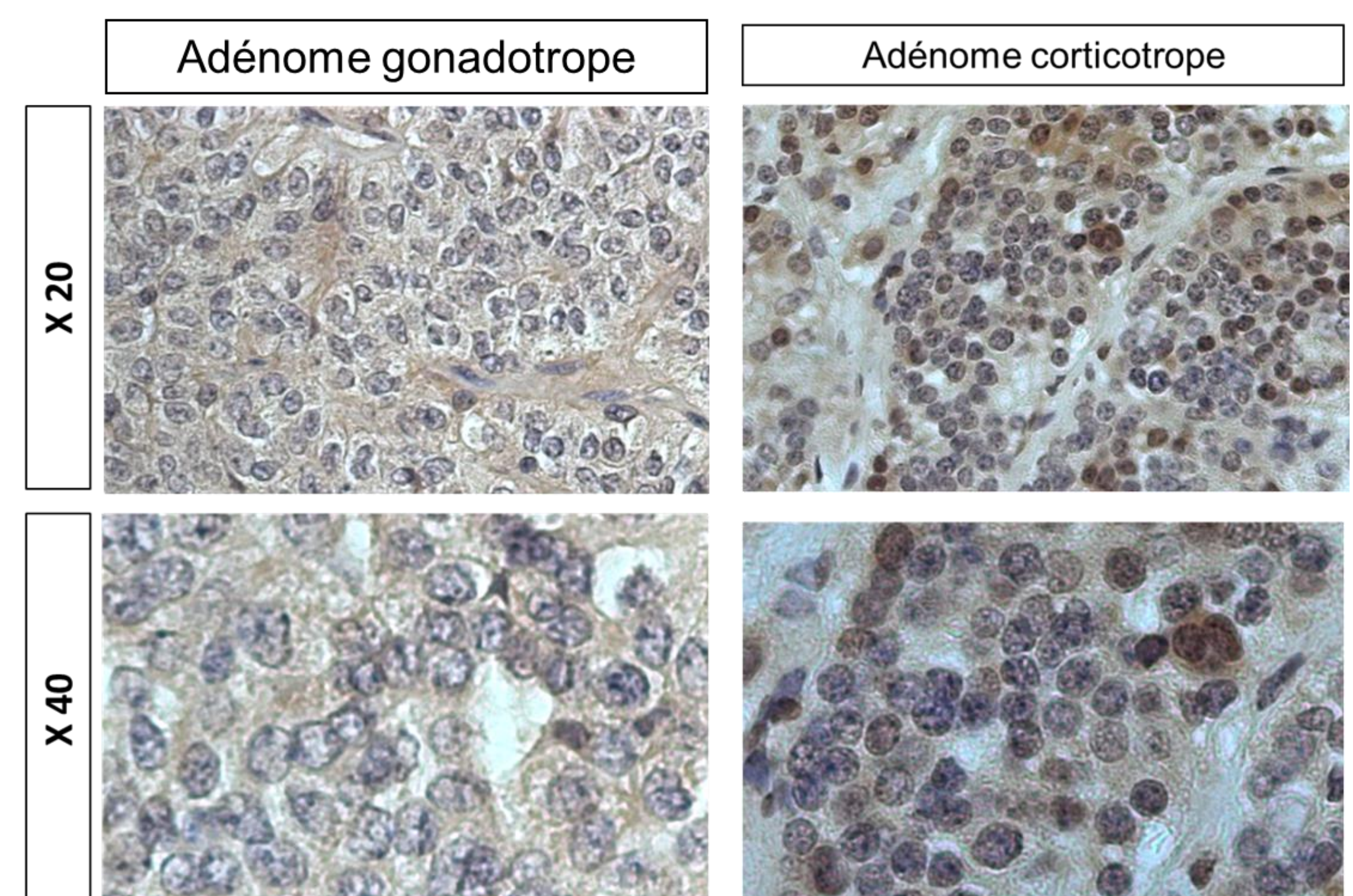


IHC X 40 avec l'AC anti hMafB: cellules anté-hypophysaires en cordon, hypophyse normale

Cellule sanguine à noyau aplati n'exprimant pas MafB
Cellule endocrine exprimant plus faiblement MafB, signal nucléaire

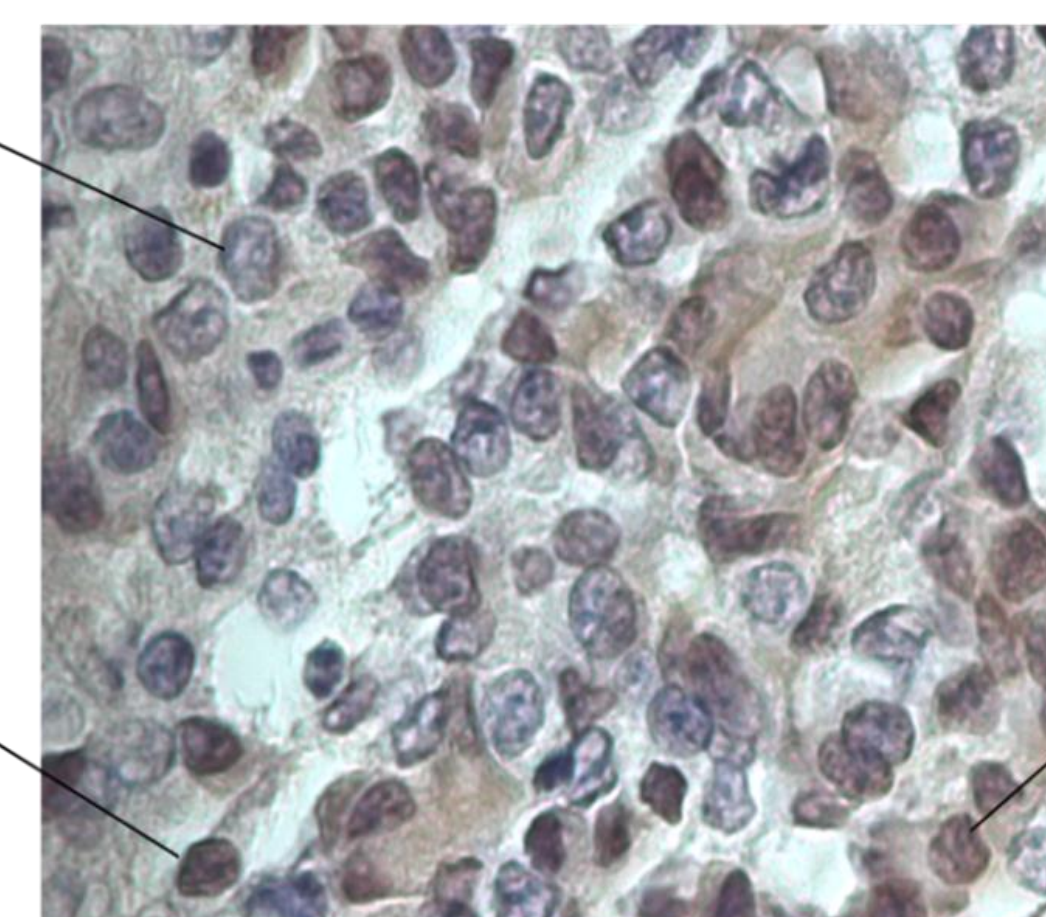
Adénomes hypophysaires humains:

87% ont une expression diminuée et hétérogène de MafB.



IHC de deux adénomes hypophysaires: perte d'expression nucléaire de MafB dans l'adénome gonadotrope, et expression hétérogène de MafB dans l'adénome corticotrope

Perte d'expression nucléaire de MafB



Expression nucléaire de MafB intense et conservée

Expression nucléaire de MafB diminuée

IHC X 40 avec l'AC anti hMafB: prolactinome: expression hétérogène de MafB dans les cellules tumorales

CONCLUSION: Notre étude est la première à caractériser l'expression de MafB dans l'hypophyse humaine, probablement un facteur clé de différenciation des cellules antéhypophysaires. MafB aurait d'ailleurs un rôle dans le développement de précurseurs neuroendocrines, décrit dans la littérature. La perte d'expression dans de nombreuses tumeurs hypophysaires pourrait être un marqueur de dédifférenciation tumorale.

Nos résultats sont encourageants et un travail prospectif sur une plus grande cohorte est en cours