AXE 'STRESS MITOCHONDRIAL ET APOPTOSE'

Ces dernières années, notre travail a porté principalement sur l'étude de l'apoptose induite par deux protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 chez la drosophile. Plus récemment, dans la continuité des travaux réalisés par le groupe de Jean-Luc Vayssière sur la protéine Rb de mammifères, nous avons recentré nos activités sur l'étude des fonctions de Rbf1, l'homologue de drosophile de la protéine suppresseur de tumeur Rb de mammifères, vis-à-vis de l'apoptose et de l'homéostasie tissulaire.

L'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs constitue une des étapes fondamentales de la transformation tumorale. Les protéines codées par ces gènes permettent le plus souvent de limiter la prolifération des cellules et/ou d'activer la mort par apoptose des cellules potentiellement néfastes pour l'organisme. Le gène *rb* fut le premier gène suppresseur de tumeur identifié, en 1987. La protéine oncosuppressive Rb est un régulateur du cycle cellulaire qui permet, en liant les facteurs de la famille E2F, un arrêt du cycle cellulaire indispensable à la différenciation de nombreux types cellulaires.

Si ces propriétés de régulateur négatif du cycle cellulaire soit en accord avec le rôle de suppresseur de tumeur de Rb, de façon surprenante, certains travaux suggèrent un rôle anti-apoptotique de Rb. Néanmoins, l'activité pro- ou anti-apoptotique de Rb semble dépendre du contexte cellulaire (Godefroy *et al*, 2006) et des travaux récents mettent en évidence un rôle direct de Rb dans l'apoptose induite à la suite d'un stress génotoxique (Ianari *et al*., 2009 ; Ianari *et al*., 2013).

Afin de mieux comprendre le(s) rôle(s) physiologique(s) de Rb dans la régulation de l'homéostasie tissulaire (apoptose et prolifération), nous utilisons le modèle de la drosophile chez qui la voie Rb/E2F est conservée avec toutefois une complexité génétique moindre (Chen *et al*., 2009 ; van den Heuvel & Dyson, 2008). Nous avons notamment montré que suivant l'état prolifératif des cellules, Rbf1, l'homologue de Rb chez la drosophile, peut avoir des fonctions pro- ou anti- apoptotiques (Milet *et al*. 2010) (commentaire : (Ianari & Gulino, 2010).

Des modifications post traductionnelles telles que les phosphorylations de Rb sont déterminantes pour la régulation de ses activités. Le clivage de Rb par des caspases pourrait aussi moduler ses propriétés vis-à-vis de l'apoptose (Chau *et al*., 2002 ; LeFoch *et al*., 2010, Lemaire *et al*., 2005), probablement en modifiant les interactions de Rb avec ses multiples partenaires (membres de la famille E2F, facteurs de remodelage de la chromatine, cyclines, facteurs de différenciation...). De plus, nos résultats indiquent que Rbf1 est clivée au cours du développement et que certaines formes de Rbf1 présentent des propriétés différentes de Rbf1 vis-à-vis de l'apoptose et peuvent avoir des effets sur le devenir des cellules avoisinantes (effet non-autonome cellulaire) (Milet et *al*, 2014).

Nous avons également montré que Rbf1 coopère avec E2F2 et des membres du complexe dREAM pour réprimer les gènes anti-apoptotiques *buffy* et *diap1* pour promouvoir la mort cellulaire dans un tissu en prolifération (Clavier *et al*., 2014). En aval de Buffy, Debcl s'associe à la protéine de fission Drp1, ce qui provoque une fragmentation du réseau mitochondrial et une accumulation d'espèces activées de l'oxygène qui finalement activent la voie Jun kinase et la mort cellulaire (Clavier *et al*. 2015). Enfin, nous avons montré que deux activateurs différents de la voie JNK sont requis pour activer l'apoptose ou la prolifération compensatoire en réponse à RBF (Clavier *et al*. 2016b)
Nos projets devraient permettre d'appréhender la complexité des fonctions de Rbf1, et potentiellement de son homologue mammalien Rb, dans le contrôle du devenir cellulaire.