

# LGBC

## Laboratoire de génét et biologie cellu

**"CARACTÉRISATION DES ÉVÉNEMENTS  
MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE  
L'APOPTOSE INDUITE PAR RBF1,  
L'HOMOLOGUE DE DROSOPHILE DU GÈNE  
SUPPRESSEUR DE TUMEUR RB" PAR  
AMANDINE CLAVIER-ALEXANDRE**

**Discipline: Génétique cellulaire et moléculaire**

**Laboratoire: Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC**

Vendredi 26 juin - 14h

UFR des Sciences de la Santé

Amphithéâtre n°2 – Bât Simone Veil

2, avenue de la Source de la Bièvre

78180 Montigny-le-Bretonneux

<https://theses.fr/api/v1/document/2015VERS025V>

## Résumé

---

L'inactivation du gène de susceptibilité au rétinoblastome (*rb*) est une étape préalable au développement de nombreux cancers. De façon cohérente avec son rôle de suppresseur de tumeur, pRb inhibe la prolifération cellulaire. Le rôle de pRb dans le contrôle de l'apoptose est plus complexe et les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces fonctions sont peu décrits.

La drosophile possède un homologue de *rb*, appelé *rbf1*. Au cours de ma thèse, j'ai caractérisé la voie d'apoptose induite par *Rbf1* dans un tissu prolifératif. J'ai pu montrer que *Rbf1* coopère avec le facteur de transcription *dE2F2* et le complexe *dREAM* pour stimuler la transcription du gène *how* codant pour une protéine de liaison aux ARN capable d'induire la dégradation des transcrits de l'inhibiteur de caspases *diap1*. Par ailleurs, ces protéines répriment la transcription du gène *buffy* (gène anti apoptotique de la famille *Bcl 2*) et ainsi déclenchent une voie de mort mitochondriale dépendante de *debcl* (gène pro apoptotique de la famille *Bcl 2*). La fragmentation du réseau mitochondrial, dépendante de la protéine pro-fission *Drp1*, favorise l'accumulation d'espèces activées de l'oxygène, à l'origine de l'activation de la voie *JNK* et in fine de l'apoptose. Ces travaux précisent le mode d'action des protéines de la famille *Bcl-2* de drosophile. Ils apportent de nouvelles données concernant le rôle pro-apoptotique de *Rbf1* et devraient permettre de mieux comprendre l'activité suppresseur de tumeur de pRb. Enfin, j'ai pu montrer que l'apoptose induite par *Rbf1* conduit à un mécanisme de prolifération compensatoire et caractériser pour la première fois des acteurs spécifiques de la voie *JNK* impliqués dans ce mécanisme.

Mots clés : *Rbf1*, apoptose, prolifération compensatoire, mitochondrie, *JNK*, *Debcl*, complexe *dREAM*, *Drp1*

## Abstract

The inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene (*rb*) is a preliminary step in the development of many cancers. Consistent with its role of tumor suppressor, pRb inhibits

cell proliferation. The role of pRb in apoptosis control is more complex and the molecular mechanisms underlying these functions are poorly described.

rbf1 is the rb Drosophila homologue. During my PhD, I characterized the apoptosis pathway induced by Rbf1 in a proliferative tissue. I showed that Rbf1 cooperates with the dE2F2 transcription factor and with the dREAM complex to stimulate the transcription of how gene coding for a RNA binding protein able to induce the degradation of diap1 caspase inhibitor transcripts. Furthermore, Rbf1/dE2F2 proteins repress the transcription of buffy (anti-apoptotic gene of Bcl-2 family) and thus trigger a mitochondrial death pathway dependent of debcl (pro-apoptotic gene of Bcl-2 family). A mitochondrial fragmentation dependent of the Drp1 pro-fission protein promotes the accumulation of reactive oxygen species, which in turn causes JNK pathway activation, leading ultimately to apoptosis. This work clarifies the mechanism of action of Bcl-2 proteins in drosophila. It brings new data about Rbf1 pro-apoptotic function and should provide a better understanding of pRb tumor suppressor activity. Finally, I showed that Rbf1-induced apoptosis leads to compensatory proliferation and defined for the first time specific actors of the JNK pathway involved in this proliferation.

Key words : Rbf1, apoptosis, compensatory proliferation, mitochondria, JNK, Debcl, dREAM complex, Drp1

## Membres du jury :

---

**Monsieur Bertrand Mollereau**, Professeur des Universités, ENS, Lyon – Rapporteur

**Monsieur Jérôme Estaquier**, Professeur des Universités, Université de Laval, Canada – Rapporteur

**Madame Isabelle Guéna**, Maître de Conférences, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines- Directrice de thèse

**Madame Anne-Marie Pret**, Professeur des Universités, Centre de Génétique Moléculaire, Gif-sur-Yvette – Examineur

**Monsieur Sébastien Bloyer**, Professeur des Universités, Institut de Biologie Intégrative de la Cellule, Gif-sur-Yvette – Examineur

**Madame Allison Bardin**, Directrice de Recherche, CNRS, Paris - Examineur