

# LGBC

## Laboratoire de génétique et biologie cellulaire

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

**Discipline: Génétique cellulaire et moléculaire**

**Laboratoire: Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC - EA 4589**

#### 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 Boyer**, Professeur des Universités, Institut de Biologie Intégrative de la Cellule, Gif-sur-Yvette – Examineur

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