

LGB

Laboratoire de génét et biologie cellu

"ETUDE DES MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'APOPTOSE DÉPENDANTE DE P53 PAR LES CASPASES ET LE FACTEUR DE CROISSANCE DES FIBROBLASTES-1" PAR FLORE RENAUD

Discipline: Biologie Cellulaire

Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC

vendredi 7 février à 14h

UFR des sciences de la santé Simone Veil

Amphi 3 - bâtiment Simone Veil

2 avenue de la Source de la Bièvre

78180 Montigny-Le-Bretonneux

Résumé

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique indispensable au développement et à la survie des organismes pluricellulaires. De nombreuses pathologies sont associées à un défaut ou un excès d'apoptose (cancers, maladies neurodégénératives, maladies auto-immunes, ...). L'apoptose est un processus complexe finement régulé. Sous l'action de différents stimuli (stress génotoxique, activation d'oncosuppresseur, privation en facteur de croissance, addition ou activation de facteurs pro-apoptotiques, stress oxydant, ...) plusieurs voies d'apoptose peuvent être induites. Les deux voies principales d'apoptose, la voie intrinsèque (ou voie mitochondriale) et la voie extrinsèque (ou voie des récepteurs à domaine de mort) permettent l'activation de la cascade des caspases qui conduit à la mort des cellules. Bien que ces voies soient largement décrites dans la littérature, les mécanismes de régulation de l'apoptose sont loin d'être complètement élucidés. De plus, les interactions entre les voies de signalisation de l'apoptose et les voies de signalisation de processus cellulaires physiologiques ou pathologiques comme la prolifération, la différenciation, la transformation tumorale sont encore mal caractérisés.

Au laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire (LGBC), nous étudions les mécanismes de régulation de la voie mitochondriale de l'apoptose, en particulier l'apoptose induite par la protéine oncosuppressive p53, et aux interactions entre cette voie d'apoptose et la signalisation des facteurs de croissance, en particulier le facteur de croissance des fibroblastes-1 (FGF1). Dans plusieurs modèles cellulaires (fibroblastes, cellules de type neuronal), le FGF1 protège les cellules de l'apoptose dépendante de p53. L'activité protectrice du FGF1 est médiée par une voie intracrine qui requiert sa nucléarisation. Une interaction entre le FGF1 et la protéine p53 a été détectée par immunoprécipitation, ce qui suggère l'existence de nouveaux mécanismes de régulation de la protéine p53 par les facteurs de croissance.

Notre étude a pour objectif d'identifier ces nouveaux mécanismes, de déterminer si les complexes p53/FGF1 sont intégrés dans des complexes plus larges (avec des co-facteurs de transcription, des régulateurs de l'apoptose, des kinases) et si le FGF1 peut agir comme un facteur ou cofacteur de transcription en association ou indépendamment de p53. Ce projet vise également à mesurer l'impact de cette interaction à la fois sur les activités transcriptionnelles et pro-apoptotique de p53 et sur les activités neurotrophique et anti-apoptotique du FGF1. La caractérisation de cette nouvelle voie d'action nucléaire des facteurs de croissance devrait permettre le développement de nouvelles thérapies anti-tumorales.

Abstract

Apoptosis, or programmed cell death, is a physiological process essential for the

development and survival of multicellular organisms. Many diseases are associated with a defect or an excess of apoptosis (cancers, neurodegenerative diseases, autoimmune diseases,...). Apoptosis is a complex process finely regulated. After different stimuli (genotoxic stress, activation of oncosuppresseur, deprivation of growth factors, addition or activation of pro-apoptotic factors, oxidative stress,...) several pathways of apoptosis can be induced. The two major apoptotic pathways, the intrinsic pathway (or mitochondrial pathway) and the extrinsic pathway (or death domain receptor pathway) allow activation of the caspases cascade that leads to the death of cells. Although these pathways are widely described in the literature, regulation of apoptosis mechanisms are far from being completely understood. In addition, the interactions between apoptotic pathways and signaling pathways of physiological or pathological cellular processes such as proliferation, differentiation, tumor transformation are still poorly characterized.

At the Laboratory of Genetics and Cell Biology (LGBC), we study the mechanisms of regulation of the mitochondrial apoptotic pathway, particularly apoptosis induced by oncosuppressive p53 protein, and interactions between this apoptotic pathway and growth factors signaling pathways, in particular the fibroblast growth factor-1 (FGF1). In several cellular models (fibroblasts, neurons), the FGF1 protects cells from p53 dependent apoptosis. The protective activity of the FGF1 is mediated by an intracrine pathway that requires its nuclearization. Interaction between the FGF1 and p53 protein was detected by immunoprecipitation, which suggests the existence of new regulatory mechanisms of p53 by growth factors.

The goal of our project is to identify these new mechanisms, to determine if the p53 /FGF1 complexes are integrated into larger complexes (with transcriptional co-factors, apoptosis regulators, kinases) and if FGF1 can act as a factor or cofactor of transcription in association or independently of p53. This project also aims to measure the impact of this interaction both on p53 transcriptional and pro-apoptotic activities and on FGF1 neurotrophic and anti-apoptotic activities. The characterization of this new nuclear pathway induced by growth factors would allow the development of new anti-tumor therapies.

Membres du jury :

Monsieur David Hicks, Directeur de Recherche, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg - Rapporteur

Monsieur Bruno Blondel, Directeur de Recherche, Institut Pasteur, Paris - Rapporteur

Madame Alicia Torriglia, Directrice de Recherche, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris - Examineur

Monsieur Ali Bettaieb, Directeur d'Etudes, Laboratoire Immunologie et Immunothérapie des Cancers, Dijon - Examineur

Monsieur Gilles Chiocchia, Directeur de Recherche, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

Monsieur Bernard Mignotte, Professeur des Universités, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur