

LGBC

Laboratoire de génét et biologie cellu

"ETUDE DU MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE TISSULAIRE APRÈS INDUCTION D'UN STRESS CHRONIQUE DU RE" PAR YOHAN DEMAY

Discipline: Biologie Cellulaire

Laboratoire: Laboratoire de Génétique Et Biologie Cellulaire - LGBC - EA 4589

Résumé

Le réticulum endoplasmique (RE) joue un rôle majeur dans la conformation des protéines. L'accumulation de protéines non- ou mal-conformées dans le RE induit un stress qui peut être résolu par la réponse aux protéines mal-conformées (UPR). Un stress chronique du RE entraîne une apoptose dépendante de l'UPR et se traduit par un déséquilibre de l'homéostasie tissulaire. Bien que l'apoptose dépendante d'un stress du RE soit observée et à l'origine d'un grand nombre de maladies humaines, les mécanismes pro-apoptotiques ainsi que ceux favorisant l'homéostasie tissulaire en

réponse à un stress chronique du RE restent à ce jour méconnus. Cette thèse apporte une meilleure compréhension de ces mécanismes grâce à un nouveau modèle d'induction de stress du RE chez la drosophile basé sur la surexpression de la préséniline. L'apoptose observée dans ce modèle dépend d'une répression au moins transcriptionnelle du gène anti-apoptotique diap1 par la branche PERK/ATF4 de l'UPR, alors que les voies pro-apoptotiques classiquement impliquées dans l'apoptose en réponse à un stress du RE chez les mammifères ne semblent pas être impliquées. Par ailleurs, la branche PERK/ATF4 active la voie JNK par l'intermédiaire de la petite GTPase Rac1 et de la MAP3K Slipper qui sont activées dans les cellules apoptotiques. Cette activation aboutit à l'expression de Dilp8, un peptide ressemblant à l'insuline qui cause un retard de développement et permet ainsi de remplacer partiellement les cellules éliminées par apoptose. Dans notre modèle, les mécanismes classiquement décrits dans le maintien de l'homéostasie tissulaire chez la drosophile tels que la prolifération compensatoire ou la réparation des tissus ne semblent pas avoir de rôle majeur. Ces résultats établissent, une nouvelle voie qui participe à l'homéostasie tissulaire dans un nouveau modèle de stress chronique du RE.

Abstract

The Endoplasmic Reticulum (ER) plays a major role in protein folding. The accumulation of unfolded proteins in the ER induces a stress which can be resolved by the Unfolded Protein Response (UPR). The chronicity of ER-stress leads to UPR-induced apoptosis and in turn to an unbalance of tissue homeostasis. Although ER stress-dependent apoptosis is observed in a great number of devastating human diseases, how cells activate apoptosis and promote tissue homeostasis after chronic ER-stress remains poorly understood. During my thesis we have established of a novel model of chronic ER-stress using the *Drosophila* wing imaginal disc as a model system. We have validated that Presenilin (Psn) overexpression induces chronic ER-stress in *Drosophila* associated to a PERK/ATF4-dependent apoptosis requiring the down-regulation of the anti-apoptotic diap1 gene. Interestingly, the classical pro-apoptotic pathways described in mammals do not seem implicated in Psn-overexpression-dependent apoptosis. PERK/ATF4 also activated the JNK pathway through the small GTPase Rac1 and the MAP3K Slipper activation in apoptotic cells, leading to the expression of Dilp8. This insulin-like peptide caused a developmental delay, which partially allowed the replacement of apoptotic cells. The other mechanisms involved in tissue homeostasis in *Drosophila*, i.e. compensatory homeostasis and wound healing, do not seem to have a major role in our model. These results establish a new pathway that participates in tissue homeostasis thanks to a novel chronic *Drosophila* ER stress model.

Membres du jury :

Madame Frédérique Peronnet, Chargée de Recherche, Université Paris 6 – Rapporteur

Monsieur Julien Colombani, Chargé de Recherche, Institute of Biology Valrose, Nice – Rapporteur

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

Monsieur Sebastien Gaumer, Maître de Conférences, Université de Versailles – Examineur

Madame AnneMarie Pret, Professeur des Universités, Université de Versailles – Examineur

Monsieur Dominique Ferrandon, Directeur de Recherche, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg – Examineur