

# LGBC

## Laboratoire de génét et biologie cellu

**"RECHERCHE DES CIBLES DE RBF1  
IMPLIQUÉES DANS SES ACTIVITÉS PRO  
ET ANTI-APOPTOTIQUES CHEZ LA  
DROSOPHILE" PAR MARION HOAREAU**

**Discipline : Sciences de la vie et de la santé**

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

30 Mars 2023, 9h

Amphithéâtre VIII du bâtiment Vauban,  
Université Versailles-Saint-Quentin-en-  
Yvelines,  
47 boulevard Vauban,  
78280 Guyancourt.

## Résumé

---

Le gène suppresseur de tumeurs RB1 code la protéine pRb, dont l'activité est altérée dans la plupart des cancers humains. pRb est un co-facteur de transcription.

Généralement décrit

comme régulateur du cycle cellulaire, il est également impliqué dans d'autres processus comme l'apoptose. Cependant, ce rôle est moins bien caractérisé. Nous utilisons Rbf1, l'homologue de pRb chez la drosophile, pour étudier son rôle dans l'apoptose. Rbf1 induit l'apoptose quand il est surexprimé dans le disque imaginal d'aile larvaire mais protège de l'apoptose induite par le pro-apoptotique p53 dans les neurones. Son activité pro-apoptotique implique un contrôle transcriptionnel de régulateurs de l'apoptose dépendant du complexe dREAM qui comprend entre autres Rbf1 et le facteur de transcription dE2F2. L'activité anti-apoptotique de Rbf1 est bien moins caractérisée. Elle pourrait impliquer des régulateurs différents au sein du complexe dREAM et des gènes cibles différents. La compréhension des mécanismes de régulation médiés par ce complexe hautement conservé est possible notamment grâce aux études portant sur les organismes modèles, dont la drosophile. Ce projet de thèse visait à identifier les cibles directes de Rbf1 dans un tissu dans lequel il est pro-apoptotique, et dans un tissu dans lequel il est anti-apoptotique. Afin de déterminer les régulations transcriptionnelles pouvant expliquer ce rôle opposé vis-à-vis de l'apoptose, nous avons utilisé des approches de CHIP-seq et de RNA-seq. J'ai mis au point les outils nécessaires pour ces approches. Notamment, un protocole d'isolement en masse des disques imaginaires d'aile, permettant de s'affranchir de la dissection et de la variabilité qu'elle induit, a été mis au point et publié. Bien que des difficultés techniques ne m'aient pas permis d'identifier de gène régulé différentiellement dans ces deux tissus, je me suis formée à l'analyse bio-informatique de données de séquençage et j'ai réalisé ces traitements et analyses.

## Abstract

---

The RB1 tumor suppressor gene encodes the pRb protein, whose activity is altered in most human cancers. pRb is a transcriptional cofactor. Generally described as a cell cycle regulator, it is also involved in other vital processes, such as apoptosis. However, this role is less well characterized. We use Rbf1, the *Drosophila* homolog of pRb, to study its role in apoptosis. Rbf1 induces apoptosis when overexpressed in the larval wing imaginal disc but protects against apoptosis induced by the pro-apoptotic p53 in neurons. Its pro-apoptotic activity involves transcriptional control of dREAM complex-dependent

apoptosis regulators, including Rbf1 and the transcription factor dE2F2. The anti-apoptotic activity of Rbf1 is much less characterized. It may involve different regulators within the dREAM complex and different target genes. Understanding the regulatory mechanisms mediated by this highly conserved complex is possible especially through studies in model organisms, including *Drosophila*. This thesis project aimed to identify the direct targets of Rbf1 in a tissue in which it is pro-apoptotic and in a tissue in which it is anti-apoptotic. We used CHIP-seq and RNA-seq approaches to determine the transcriptional regulations that could explain this opposite role towards apoptosis. I developed the necessary tools to these techniques. In particular, a protocol for mass isolation of wing imaginal discs, allowing to avoid dissection and the variability it induces, has been developed and published. Although technical difficulties did not allow me to identify differentially regulated genes in these two tissues, I trained myself in bioinformatics analysis of sequencing data and performed these treatments and investigations.

## Membres du jury

---

- M. Sébastien BLOYER ( Professeur, Université Paris-Saclay), Président
- Mme Sophie LOUVET-VALLÉE (Professeure, Sorbonne Université), Rapporteur
- Mme Véronique MONNIER (Maîtresse de conférences, Université Paris-Cité), Rapporteur
- Mme Elisabeth PETIT-TEIXEIRA (Professeure, UEVE/Université Paris-Saclay), Examinatrice

## Encadrement

---

- Mme Isabelle GUENAL (Professeure, UVSQ/Université Paris-Saclay), Directrice de thèse
- Mme Jessie COLIN (Maîtresse de conférences, EPHE/Université PSL), Co-encadrante