« ETUDE DE LA VOIE D'ACTION INTRACRINE ET NUCLEAIRE DU FIBROBLAST GROWTH FACTOR 1 DANS DES CELLULES DE TYPE NEURONAL» PAR CAROLINE PIROU

Discipline : sciences de la vie et de la santé ,Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC

Résumé

Le FGF1 est un facteur de croissance non sécrété, localisé dans le cytosol et le noyau. Il induit la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires. Il est également impliqué dans la progression tumorale et peut conférer une chimiorésistance aux tumeurs qui le surexpriment. Notre équipe s'intéresse depuis plusieurs années aux activités intracrines du FGF1 en tant que régulateur de la différenciation et de la survie cellulaires. L'équipe a ainsi montré que le FGF1 intracellulaire a une activité anti-apoptotique dans plusieurs modèles cellulaires : cellules REtsAF (fibroblastes de rat), PC12 (phéochromocytome de rat), SH-SY5Y (neuroblastome humain) suite à l'induction de l'apoptose dépendante de p53 via un stress génotoxique. Dans les cellules PC12, un modèle d'étude de la différenciation neuronale, le FGF1 possède également une activité neurotrophique. À l' aide de différentes formes mutantes du FGF1, nous avons cherché à mieux caractériser les mécanismes régulant son activité anti-apoptotique dans les cellules PC12 et SH-SY5Y, ainsi que son activité neurotrophique dans les cellules PC12. Nous avons pu montrer que le domaine C-terminal du FGF1 ainsi que ses modifications post-traductionnelles sont importants pour la régulation de ses activités intracellulaires ; et que la phosphorylation du FGF1 inhibe son activité anti-apoptotique dans les cellules PC12 et SH-SY5Y mais ne régule pas son activité de différenciation dans les cellules PC12.Nos

résultats montrent donc pour la première fois le rôle de la phosphorylation dans la régulation des activités du FGF1 et ce dans deux modèles cellulaires de rat et humain.

Abstract

FGF1 is a non-secreted cytosolic and nuclear growth factor, inducing cell proliferation, differentiation and survival. FGF1 is also involved in tumor progression and can induce chemoresistance in FGF1 overexpressing tumors. Our team has focused for several years on the FGF1 intracrine neurotrophic and survival activities. The team has shown that intracellular FGF1 is an anti-apoptotic factor in several cell lines : REtsAF (rat fibroblasts), PC12 (derived from a rat pheochromocytoma) and SH-SY5Y cells (derived from a human neuroblastoma) following the induction of p53-dependent apoptosis via a genotoxic stress. In PC12 cells, a model of neuronal differentiation, FGF1 is also a neurotrophic factor. We aimed to better characterize the mechanisms regulating the anti-apoptotic activity of FGF1 by expressing various mutant forms of FGF1 in PC12 and SH-SY5Y cell lines. We have shown that FGF1 C-terminal domain and its post-translational modifications are important for the regulation of its intracellular activities ; and that FGF1 phosphorylation inhibits its anti-apoptotic activities in both PC12 and SH-SY5Y cell lines, but does not affect its differentiation activity in PC12 cells. Thus, our results showed for the first time the crucial role of FGF1 phosphorylation in the regulation of its intracrine anti-apoptotic activity in both rat and human cellular models.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Mme Flore RENAUD PAITRA, Maître de conférences HDR, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, FRANCE - Directeur de these
Mme Alicia TORRIGLIA, Directeur de recherche, INSERM, FRANCE - Rapporteur
M. Hervé PRATS, Directeur de recherche, INSERM, FRANCE - Rapporteur
Mme Claude CARON DE FROMENTEL, Directeur de recherche, INSERM, FRANCE - Examinateur
M. Henri-Jean GARCHON, Professeur des universités – praticien hospitalier, INSERM, FRANCE - Examinateur

Contact : DREDVAL - Service SFED : theses@uvsq.fr