



université PARIS-SACLAY

"ETUDE DES CONSÉQUENCES D'UN STRESS CHRONIQUE DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE (RE) CHEZ DROSOPHILA MELANOGASTER" PAR MADAME JESSICA PEROCHON

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

Résumé

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organite assurant de nombreuses fonctions cellulaires telles que la conformation et des modifications post-traductionnelles des protéines ou le maintien de l'homéostasie calcique. Cet organite est donc un site crucial pour réguler le maintien de l'homéostasie cellulaire et tissulaire des organismes multicellulaires. Des altérations de ses fonctions conduisent à l'accumulation de protéines mal-conformées qui sont observées dans de nombreuses pathologies humaines telles que des cancers ou des maladies inflammatoires chroniques. Ce stress déclenche une réponse adaptative connue sous le nom de réponse aux protéines mal-conformées (UPR) qui permet à la cellule de supprimer ses sources et conséquences. Néanmoins, l'intensité et la chronicité du stress peuvent entraîner une modification de l'UPR qui conduit alors à l'élimination de la cellule par apoptose. A ce jour, les processus

moléculaires qui permettent à l'UPR d'induire l'apoptose restent flous. De plus, l'implication de l'UPR dans la régulation de processus compensatoires n'a jamais été étudiée. Mes travaux de thèse apportent une meilleure compréhension de ces mécanismes à travers l'étude comparative de différents modèles de stress chronique du RE, qui dépendent d'une dérégulation de l'homéostasie protéique et/ou calcique. Ils soulignent également le rôle essentiel de la branche PERK/ATF4 de l'UPR dans l'induction de deux voies parallèles et indépendantes. D'une part, PERK promeut une apoptose dépendante des caspases via une répression de l'expression de diap1, et d'autre part, elle induit un retard de développement à travers une induction de l'expression de dilp8 dépendante de la voie JNK. Mes données suggèrent également une spécificité tissulaire des signalisations déclenchées en réponse à un stress chronique du RE.

Abstract

The endoplasmic reticulum (ER) is an organelle which ensures various cellular functions such as protein maturation and folding or calcium homeostasis maintenance. That is why ER is a crucial site of cell and tissue homeostasis regulation in multicellular organisms. Disruption of ER functions leads to misfolded-protein accumulation and is observed in a great number of devastating human diseases. This ER stress triggers an adaptive response named Unfolded Protein Response (UPR) in order to attempt to resolve its sources and consequences. Nevertheless, the intensity and chronicity of ER stress can change this response and lead to the apoptosis of stressed cells. To this date, the molecular processes that regulate UPR-induced apoptosis remain unclear. Furthermore, the UPR contribution in the modulation of compensatory mechanisms in response to ER stress has never been studied. This work contributes to a better understanding of these processes through a comparative study of various chronic ER stresses, which depend on the disruption of proteostasis or calcium homeostasis. During my thesis, I have established the essential role of the PERK/ATF4 branch of the UPR in the induction of two parallel and independent pathways. One promotes apoptosis through the down-regulation of the diap1 gene while the other interferes with the induction of a developmental delay through a JNK signaling-dependent dilp8 expression. My results also suggest that chronic ER stress response is tissue specific.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Madame Allison Bardin, Chargée de Recherches, Institut Curie, Paris – Rapporteur

Monsieur Eric Ogier-Denis, Directeur de Recherche, Université Diderot, Paris – Rapporteur

Monsieur Bernard Mignotte, Professeur des Universités, Université de Versailles Saint-

Quentin-en-Yvelines – Directeur de thèse

Madame Anne-Marie Prêt, Professeur des Universités, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

Madame Frédérique Peronnet, Directrice de Recherches, Université Pierre et Marie Curie, Paris – Examineur

Monsieur Sébastien Gaumer, Maître de conférences, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Examineur

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