« ÉTUDE DES ACTIVITÉS DU FGF1 DANS LES TUMEURS OVARIENNES » PAR SEVASTI MANOUSAKIDI

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

Résumé :

Le cancer ovarien comprend un groupe hétérogène de tumeurs pouvant affecter les cellules épithéliales, stromales ou germinales. Le traitement de ces tumeurs constitue un défi majeur car un taux important de patientes présentent une rechute suite à un traitement chimiothérapeutique. Il est donc important de comprendre les mécanismes de résistance à la chimiothérapie de ces tumeurs. Le facteur de croissance des fibroblastes 1 (FGF1) a été retrouvé surexprimé dans de nombreuses tumeurs dont les tumeurs ovariennes épithéliales de haut grade. Les études antérieures du laboratoire ont montré que le FGF1 exerce une activité anti-apoptotique via la modulation de la stabilité et des activités transcriptionnelles de p53. Le but de mon travail était donc de savoir si la surexpression du FGF1 était suffisante pour favoriser une résistance vis-à-vis de l'apoptose induite par des agents chimiothérapeutiques dans les tumeurs ovariennes et si le FGF1 pourrait réguler les activités de la protéine p53. À cet effet, nous avons utilisé trois lignées ovariennes ; la lignée de la granulosa ovarienne COV434, la lignée épithéliale A2780 et la lignée épithéliale résistante au cisplatine A2780cis qui surexprime le FGF1. L'invalidation du gène FGF1 par la technique CRISPR/Cas9 n'a pas permis de restaurer la sensibilité à la chimiothérapie dans les cellules A2780cis. D'autre part, nous avons montré que la surexpression du FGF1 confère une résistance à l'apoptose dans la lignée COV434, mais pas dans la lignée épithéliale A2780. Les mécanismes moléculaires de cette activité anti-apoptotique sont différents de ceux identifiés dans d'autres lignées. En effet, dans la lignée COV434 la surexpression du FGF1 a peu d'impact sur la stabilité de p53 et ne diminue pas son activité transcriptionnelle. De plus, nous montrons que la translocation mitochondriale de p53 joue un rôle important dans l'induction de l'apoptose par l'étoposide dans la lignée COV434. De plus, nous avons montré que, dans

la lignée COV434, l'activité anti-apoptotique du FGF1 est exercée par une atténuation de la localisation mitochondriale de p53. Nos données préliminaires suggèrent la présence du FGF1 à la mitochondrie. En conclusion, l'ensemble de nos expériences permet de proposer un nouveau mode d'action pour le FGF1 qui n'a jamais été décrit auparavant.

Abstract :

Ovarian cancer is an heterogenous group of tumors, able to affect epithelial, stromal or germ cells. The treatment of these tumors is a major challenge as a high rate of relapse is observed in ovarian cancer patients following chemotherapy. Fibrobast growth factor 1 (FGF1) is overexpressed in numerous tumors such as high grade ovarian epithelial tumors. Previous work realized in our laboratory showed that FGF1 has an anti-apoptotic activity which is mediated by the regulation of p53 stability and transcriptional activities. The aim of my work was to understand whether FGF1 overexpression is sufficient to induce resistance to chemotherapy-induced apoptosis in ovarian tumors and if FGF1 could modulate the activities of p53 protein. For this purpose, we used three ovarian cell lines; the COV434 ovarian granulosa cell line, the ovarian epithelial A2780 cell line and its counterpart A2780cis cell line which is resistant to ciplatin and overexpresses FGF1. FGF1 knock out experiments in A2780cis cell line, using the CRISPR/Cas9 system, did not show any restoration of the sensibility of these cells to cisplatin. Moreover, we showed that FGF1 overexpression in COV434 cell line renders these cells resistant to apoptosis while no effect was observed in A2780 cells. The molecular mechanisms underlying this anti-apoptotic activity differed from those identified in other cell lines previously. Indeed, in COV434 cell line, FGF1 overexpression has only a small impact on p53 stability and it does not reduce its transcriptional activity. Furthermore, we show here that p53 mitochondrial translocation plays an important role in the induction of apoptosis by etoposide in COV434 cells. Moreover, we provide evidence that FGF1 anti-apoptotic activity in COV434 cells relies upon the attenuation of p53 mitochondrial localization. Our preliminary results suggest that FGF1 could be found at the mitochondria. In conclusion, our findings let us propose a novel mode of action for FGF1 which has never been described previously.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Mme Flore RENAUD PAITRA, MCF, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, FRANCE - Directeur de these
M. Frédéric MASCARELLI, Directeur de recherche, INSERM, FRANCE - Rapporteur
M. Pierre HAINAUT, Professeur, Institut Albert Bonniot, FRANCE - Rapporteur
Mme Sandrine CABURET, Maître de conférences, Université Paris Diderot 7, FRANCE - Examinateur
Mme Nathalie LELEU-LE FLOCH, Maître de conférences, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, FRANCE - CoDirecteur de these
M. Hervé PRATS, Professeur, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse - CRCT, FRANCE - Examinateur
Mme Alexandra LEARY, Praticien hospitalier, INSERM U981, Institut Goustave Roussy, FRANCE - Examinateur

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