



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

Ecole Doctorale

# Soutenance de thèse

**Madame Simone MUMBAUER**

Titulaire d'un Master en sciences de l'Université Ruprecht Karls, Allemagne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de

**Doctorat ès sciences de la vie (PhD)**

de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Towards the understanding of growth regulation:  
The role of ferritin in growth control  
and the generation of live imaging tools  
for the Hippo pathway**

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Fisun HAMARATOGLU DION

Cette soutenance aura lieu le

**Jeudi 14 juin 2018 à 15h00**

Génopode C, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

**Prof. Niko GELDNER**  
Directeur de l'Ecole Doctorale

31.05.2018

**Simone Mumbauer**  
**Center for Integrative Genomics, University of Lausanne**

## **Lay Summary of the thesis**

### **Vers la compréhension de la régulation de la croissance : le rôle de la ferritine dans le contrôle de la croissance et la génération d'outils pour l'imagerie de la signalisation d'Hippo**

Pendant le développement, la régulation de la croissance est primordiale. La plupart de nos organes, comme nos mains ou nos yeux, arrêtent de croître à un certain point du développement. Il en est cependant certains qui sont toujours capable de croître tout au long de notre vie dans certaines conditions, comme par exemple le foie. Comment une cellule ou un organe sait quand il faut arrêter de croître ? Les mécanismes déterminant la croissance ou non au cours du développement restent largement incompris. Une dérégulation de la croissance étant liée à de nombreuses maladies, il est donc primordial de comprendre les mécanismes de régulation de la croissance. Dans le cas du cancer, les cellules sont aveuglées aux signaux leur indiquant de stopper leur croissance, le tissu continue ainsi de croître. Les différents mécanismes régulant la croissance sont la croissance cellulaire, la division cellulaire et la mort cellulaire (apoptose). Ces différents processus sont sous le contrôle de protéines encodées par des gènes qui sont - souvent - mutés dans le cas d'une dérégulation comme c'est le cas dans de nombreux cancer. Ces mutations empêchent ainsi la protéine d'accomplir sa fonction pour un processus ou un autre. Beaucoup des gènes impliqués dans la croissance ont été découverts dans la mouche à fruit et ces gènes sont grandement conservés chez l'humain. Durant ma thèse, j'ai étudié la régulation de la croissance dans les disques imaginaux de la mouche à fruit.

J'ai notamment caractérisé la fonction de la protéine Ferritin 1 Heavy Chain homologue (Fer1HCH) dans la régulation de la croissance. Sans cette protéine, la taille de l'organe cible est plus petite et cela affecte le développement de la mouche. De plus, un nombre important de cellules en apoptose, de réactifs dérivés de l'oxygène, et une plus grande prolifération a été observé dans le cas d'une diminution de l'expression de Fer1HCH. Dans cette condition, les mitochondries étaient également affectées, induisant ainsi un environnement toxique pour les cellules.

Fer1HCH fait partie du complexe de Ferritine qui est impliqué dans le stockage du fer et le transport de ce dernier dans le sang. Le complexe Ferritine est formé de deux protéines, Fer1HCH et Fer2LCH. J'ai donc essayé de déterminer si les effets observés sur la croissance avec la diminution de l'expression de Fer1HCH sont dû à un déséquilibre de l'homéostasie du fer ou si Fer1HCH a un rôle plus direct sur la régulation de la croissance. Mes données indiquent un rôle de la sous-unité H-chain dans la régulation de la croissance, comme seul des mutations dans la protéine Fer1HCH, et pas dans la protéine Fer2LHC, ont mené à un arrêt développemental et affecté la taille du tissu. De plus, j'ai pu montrer que Fer1HCH interagit avec une voie de signalisation, la cascade de signalisation Hippo qui est tumeur-suppressive, ce qui permet ainsi de réguler la croissance cellulaire en fonction de l'état métabolique des cellules.

Dans la deuxième partie de ma thèse, j'ai développé un outil de visualisation en direct pour la voie de signalisation susmentionnées, la cascade impliquant la protéine Hippo. Cet outil nous permettra de mieux appréhender l'implication de cette voie de signalisation durant le développement.