



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Giulia BOTTONI

Titulaire d'un Master en biologie cellulaire et moléculaire
de l'Université de Turin, Italie

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

CSL and NOTCH1 determine genomic stability and expansion of cancer associated fibroblasts in human skin

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gian Paolo DOTTO

Cette soutenance aura lieu le

Jeudi 20 décembre 2018 à 16h00

Salle 301, Biopôle 3, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

04.12.2018

CSL et NOTCH1 déterminent la stabilité génomique et l'expansion des fibroblastes associés au cancer dans la peau humaine

Giulia Bottoni - Département de Biochimie - UNIL

RÉSUMÉ

Les agressions environnementales, y compris les rayons ultraviolets (UV), provoquent à plusieurs reprises des dommages à l'ADN. Les organismes ont développé des mécanismes visant à protéger l'intégrité génomique par l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire ou des voies de réparation spécifiques de l'ADN. Cependant, la perturbation de ces mécanismes entraîne une instabilité génomique, le vieillissement et le développement du cancer.

La peau est le plus grand organe du corps humain et le protège contre l'invasion d'agents pathogènes, les produits chimiques et les rayons UV. Étant la couche la plus externe du corps, elle est soumise à de multiples facteurs de stress environnementaux pouvant entraîner des dommages génomiques directs et indirects. Par conséquent, elle représente une plate-forme de premier plan d'importance clinique pour la recherche génétique sur les premières étapes du développement des tumeurs. La peau est composée de deux couches principales: l'épiderme et le derme. Bien que les conséquences des lésions de l'ADN soient principalement étudiées dans le compartiment épithélial, le rôle du maintien génomique dans les cellules du stroma sous-jacentes est plus controversé.

Nous avons précédemment décrit que la diminution CSL, l'effecteur de la voie de NOTCH, dans les fibroblastes du derme est suffisante pour l'activation des fibroblastes associés au cancer (CAF), tandis que sa perte dans le stroma de la peau entraîne le développement de tumeurs à kératinocytes multifocaux spontanés.

Nous montrons ici que l'inhibition de CSL dans les fibroblastes cutanés humains (HDF) induit des dommages à l'ADN, le raccourcissement des télomères et l'instabilité génomique. Le mécanisme implique que CSL est un composant essentiel d'un complexe protecteur des télomères, qui se lie directement aux protéines UPF1, KU70 et KU80 et est nécessaire à leur association aux extrémités des chromosomes. La perte de CSL altère la liaison de ses partenaires aux extrémités chromosomiques, entraînant les effets décrits ci-dessus.

En accord avec nos résultats dans les HDF, les CAF dérivés des patients des lésions de carcinome épidermoïde de la peau (SCC) (ou la CSL est diminuée) montrent de multiples altérations chromosomiques, y compris une amplification NOTCH1. La régulation positive de NOTCH1 permet la prolifération des CAF en bloquant la réponse aux dommages à l'ADN qui conduirait à un arrêt de la croissance. Ces découvertes ont une signification fonctionnelle car, dans un modèle orthotopique de SCC cutané, l'inhibition génétique ou pharmacologique de l'activité de NOTCH supprime la prolifération des CAF et des cellules cancéreuses.

Pris ensemble, nos résultats ont mis en évidence le nouveau rôle du CSL dans le contrôle de la stabilité du chromosome des fibroblastes du stroma avec des conséquences à long terme sur l'expansion clonale des CAFs.