

JURY :

Garant de l'habilitation : Mme Natalia Prevarskaya

Rapporteurs : M. Florian Lesage ; M. François Rassendren ; M. Fabien Fabien Van coppenolle

Membres : M. Michel Salzet ; M. Philippe Delannoy

TITRE :

Canaux Ioniques, Fonctions et Pathologies humaines

RESUME :

Les canaux ioniques sont des protéines transmembranaires qui assurent le passage des ions au travers des membranes cellulaires et régulent leurs concentrations. Parmi ces ions, le calcium tient une place cruciale car il est le seul ion pouvant jouer le rôle de second messager intracellulaire régulant un grand nombre de processus biologiques. Des perturbations de l'homéostasie calcique sont impliquées dans divers processus physiopathologiques et notamment lors de la progression tumorale. Ainsi, en raison de leur importance biologique, les canaux ioniques constituent aujourd'hui une cible majeure des médicaments actuels et en développements. Dans ce contexte, mon travail de recherche s'est axé sur l'étude de trois familles de protéines formant des canaux ioniques : les protéines TRPs, Pannexines et ORAIs. Pour ces trois familles de canaux, nous avons identifié de nouvelles fonctions cellulaires ayant des implications dans plusieurs pathologies humaines.

Les canaux TRP (transient receptor potential) représentent une grande famille qui comprend plus de 50 canaux perméables aux cations, exprimés de la levure à l'homme. Ces canaux sont activés par des mécanismes et des ligands très variés permettant à l'organisme d'intégrer les informations issues du monde extérieur et au niveau cellulaire pour détecter les caractéristiques de l'environnement. Nous avons découvert de nouvelles fonctions et implications dans des pathologies humaines en relation avec les canaux TRPM8 et TRPV1. Concernant TRPM8, nous montrons qu'il est activé directement par les anesthésiques volatiles et impliqué dans des effets secondaires graves, comme la dépression respiratoire et l'hypothermie, rencontrées lors d'une anesthésie générale (Vanden Abeele et al., 2013. *J Cel Sci*). Nous montrons, en outre, que TRPV1 forme un canal fonctionnel au niveau du réticulum des muscles squelettiques et qu'il peut, lui aussi, être activé par les anesthésiques volatiles. Nous avons identifié chez des patients atteints d'hyperthermie maligne (complication grave de l'anesthésie d'origine génétique) des mutations spécifiques de TRPV1 qui entraînent une altération des réponses calciques des muscles squelettiques en réponse aux anesthésiques. Ces résultats suggèrent un lien fort entre TRPV1 et l'hyperthermie maligne (Vanden Abeele et al, soumis). Enfin, nous avons identifié de nouveaux mécanismes d'activation des canaux TRPM8 et TRPV2 impliquant des lysophospholipides et qui ont permis de mieux comprendre l'implication respective de ces canaux dans la progression tumorale prostatique (Vanden Abeele et al., 2006. *J Biol Chem*).

Le second axe de recherche nous a permis d'étudier une nouvelle famille de protéines, les protéines Pannexines, qui possèdent des caractéristiques structurales communes avec les protéines formant les gap-junctions chez les invertébrés et les vertébrés. Nous avons découvert que la protéine PANX1 est exprimée au niveau du RE et avait la capacité de moduler les concentrations en calcium réticulaire. De plus, PANX1 serait capable de former, comme pour les connexines, des complexes de communications intercellulaires. Ces résultats présageaient un large spectre de fonctions pour cette nouvelle classe de protéines tant au niveau des communications intercellulaires qu'au niveau de la signalisation calcique intracellulaire en tant que canal de fuite (Vanden Abeele et al., 2006. *J Cell Biol*).

Enfin, les travaux impliquant les canaux calciques ORAI ont permis de démontrer que la progression du cancer de la prostate est associée à la modification profonde de la signature calcique cellulaire associée à ces canaux. En effet, le profil d'expression des canaux ORAI diffère avec une surexpression d'ORAI3 dans les prélèvements de patients atteints de cancers par rapport à des tissus sains. Nous montrons in vitro qu'une telle surexpression d'ORAI3 favorise la formation des canaux hétéromériques ORAI1/ORAI3 ayant un potentiel pro-prolifératif. En conséquence, nous observons une diminution du nombre fonctionnel des canaux homomériques ORAI1 connus pour jouer un rôle critique dans l'induction de l'apoptose. Nos résultats montrent également que ce « switch » oncogénique ne résulte pas seulement d'une modification de l'expression des protéines ORAI d'un point de vue génique, mais peut également être provoqué par des stimuli externes comme l'acide arachidonique (AA) ou des molécules aboutissant à sa synthèse. L'AA rompt l'équilibre dynamique qu'il existe entre les canaux ORAI1 et ORAI3 et favorise l'association de canaux ORAI1/ORAI3. Finalement, nous avons confirmé l'intérêt thérapeutique de ce switch oncogénique en réalisant des xénogreffes sous-cutanées sur souris-nude (Vanden Abeele et al., 2014. *Cancer Cell*).

Soutenance le 31 octobre 2014 à 10 Heures

Lieu : Salle du Conseil Bâtiment SN3