

MEMOIRE DE THESE

Présenté pour l'obtention du titre de :

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : Interactions Moléculaires et Cellulaires

Yann CORMERAIS

Acides Aminés et Cancer

**LAT1, un transporteur essentiel à l'activité de
mTORC1 et la croissance tumorale**



Thèse soutenue publiquement le 22 juillet 2016 à 14h30,
au Centre Scientifique de Monaco, devant un jury composé de :

Pr. Denis ALLEMAND

Président

Dr. Pierre FAFOURNOUX

Rapporteur

Pr. François VERREY

Rapporteur

Dr. George THOMAS

Examineur

Dr. Nathalie MAZURE

Directeur de thèse

Dr. Jacques POUYSSEGUR

Directeur de thèse

An evolutionarily conserved role for the MAP Kinase JNK in the prevention of adverse ROS production in early response to UV and thermal stresses

Courtial Lucile, Picco Vincent, Grover Renaud, **Cormerais Yann**, Pagès Gilles and
Ferrier-Pagès Christine

(Manuscrit qui sera très prochainement soumis pour publication)

Abstract

Coral reefs are of major ecological and socio-economic interest. They are exposed to a variety of different anthropic stresses such as ocean acidification, global warming and touristic activity. In the context of climate changes, a great effort has been made to try predicting and preventing coral reefs degradation in response to stresses. Still, very little is known about the signaling pathways involved in stress response in these organisms. We have identified the Mitogen Activated Kinase pathways as being responsive to thermal and UV stresses. In particular, the JNK pathway is activated when corals are exposed to temperature increase and UVs in a way comparable to human cells. Using a specific inhibitor, we show that JNK activity is necessary for the corals to regulate temperature and UV-induced ROS production in both corals and isolated human cells. Taken together, our results show that the function of an ancestral stress response pathway involving JNK is conserved from corals to mammals.

Résumé

Les cancers à croissance rapide sont dépendant d'un apport accru en nutriments essentiels tels que glucose et acides aminés. Dans le but d'optimiser cet apport, les cellules cancéreuses surexpriment certains transporteurs membranaires clés. L'hétérodimère CD98 / LAT1, un complexe transmembranaire multifonctionnel fait partie de ces transporteurs surexprimés et il est associé à un mauvais pronostic dans de nombreux cancers. La glycoprotéine CD98 (SLC3A2) agit comme co-récepteur des intégrines β et amplifie leur signalisation régulant ainsi des mécanismes tel que la migration et l'adhésion cellulaire. La protéine à douze domaines transmembranaires LAT1 (SLC7A5) est quant à elle responsable du transport des acides aminés (AA) essentiels de façon sodium indépendante. Des études du groupe de M. Ginsberg ont suggéré que la fonction CD98/intégrines du complexe est essentielle pour la prolifération des lymphocytes T et B ainsi que la croissance de teratocarcinomes, alors que le rôle de LAT1 aurait un rôle mineur dans ce contexte. Cependant, le fait que ce complexe soit fortement exprimé dans des cancers agressifs possédant des besoins nutritifs accrus nous a conduit à émettre l'hypothèse contraire. Ainsi notre postulat de départ a été que l'avantage prolifératif donné par ce complexe serait en réalité supporté par l'activité du transporteur LAT1 et non pas par l'interaction CD98/intégrine. Mon travail de thèse a eu pour but de valider cette hypothèse par une approche de dissection génétique et pharmacologique de la fonctionnalité des deux membres de ce complexe membranaire.

Dans ce contexte j'ai montré que l'inactivation génétique de *LAT1* dans des lignées d'adénocarcinomes colique et pulmonaire (LS174T et A549) entraîne une suppression totale du transport de la leucine, sodium-indépendant. Ceci entraînant une perte d'homéostasie des AA conduisant à l'activation de la voie de stress GCN2/eIF2 α /ATF4, l'inhibition drastique de mTORC1 et la suppression totale de la croissance tumorale *in vitro* et *in vivo*. Aussi, j'ai pu confirmer et étendre ces résultats avec l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de LAT1 (JPH203) dans quatre autres lignées cellulaires issues de cancers du colon, poumon et rein, démontrant clairement le rôle fondamental de ce transporteur dans la croissance tumorale. De plus, bien qu'elle soit accompagnée d'une chute de 90% de l'activité de LAT1, l'inactivation génétique de *CD98* dans les lignées LS174T et A549 ne s'est traduit par aucun phénotype visible aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Par contre, la suppression des 10% d'activité résiduelle du transporteur LAT1 de ces cellules est suffisante pour abolir leur potentiel tumoral écartant ainsi tout mécanisme d'adaptation indépendant de LAT1.

Pour conclure, mes résultats suggèrent fortement que la 'sélection darwinienne' des tumeurs à croissance rapide se porte sur le rôle du transporteur LAT1 et non sur CD98/intégrines. Ces résultats renforcent la notion que LAT1 exerce une fonction limitante pour les besoins nutritionnels des cancers et l'activité mTORC1 faisant donc de LAT1 une cible de choix à ajouter à l'arsenal thérapeutique anti-cancer.