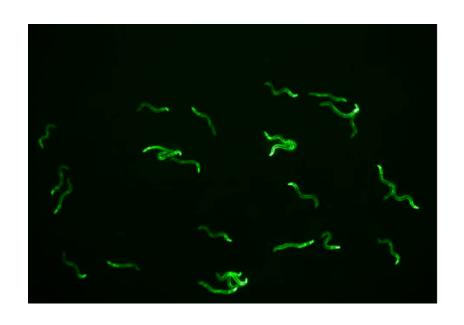


<u>Déclaration d'intérêts de M.</u> : Laurent MOLIN.....

- ➤ Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports
- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

 Non
- **➢Intérêts financiers (actions, obligations)** *Non*
- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance
- **▶ Réception de dons sur une association dont je suis responsable**Non
- Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don Non
- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie



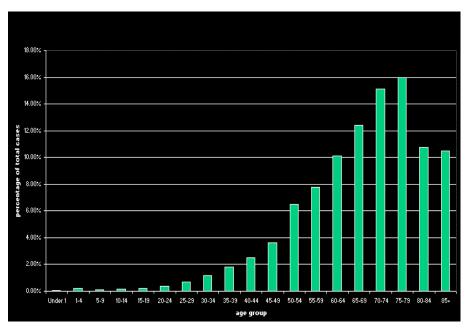


Rôle du gène suppresseur de tumeurs *PTEN* dans le contrôle du métabolisme et de la longévité ,



L'incidence du cancer augmente avec l'âge

Cancers et vieillissement



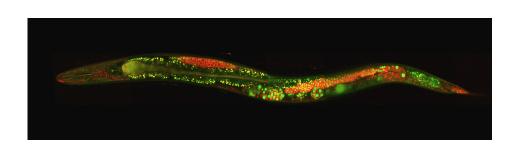
- 60% : age >65 ans
- 30%: >75 ans

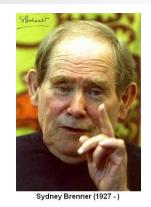
Jemal et al., CA Cancer J Clin 2008

- > Hypothèse: mécanismes moléculaires communs?
- Rôle du gène suppresseur de tumeurs PTEN dans la régulation de la longévité chez Caenorhabditis elegans ?



Le modèle Caenorhabditis elegans



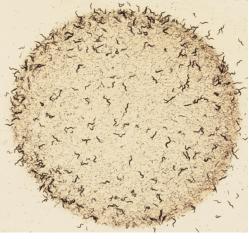


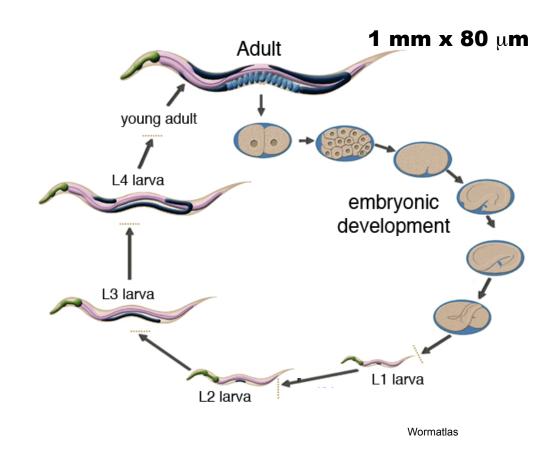
Sélectionné dans les années 60 comme modèle de métazoaires Sydney Brenner, Prix Nobel 2002

- Animal petit (1 mm) et transparent
- Développement rapide (3 jours de l'embryon à l'adulte)
- Courte durée de vie adulte (2 à 3 semaines)
- Souches congelables: grande collection de mutants
- Facile à cultiver

Le modèle Caenorhabditis elegans







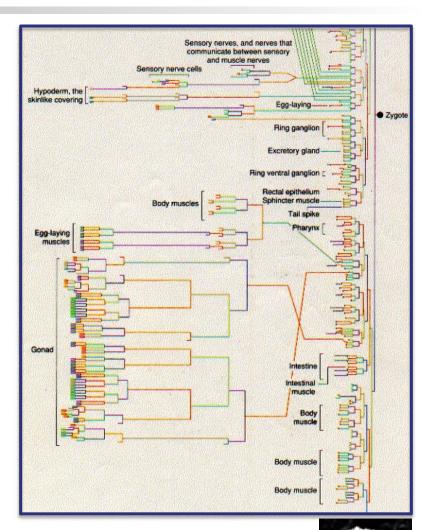
- Cultivés sur boites de Pétri
- Nourris avec des bactéries E. coli, 20°C

Le modèle Caenorhabditis elegans



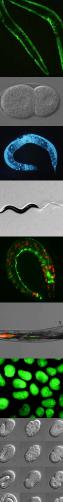
Transparent

Lignage invariant d'un individu à l'autre



John Sulston

> analyse d'un phénotype mutant à l'échelle d'une cellule





Pas si différent de l'homme...

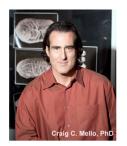
- 959 cellules, de nombreux types cellulaires communs (302 neurones; ~7000 synapses), cellule musculaires, intestinales, épidermales, reproductrices...
- 19 000 gènes: 42% des gènes morbides ont un orthologue
- De nombreux gènes, mécanismes cellulaires, processus biologiques, conservés..

-Prix Nobels **2002, 2006, 2008**



S. Brenner, B. Horvitz, J. Sulston: découverte de l'apoptose

A. Fire and C. Mello: mécanisme de l'ARNi







Rôle du gène suppresseur de tumeurs **PTEN/daf-18** dans le contrôle de la longévité chez **Caenorhabditis elegans**



Pten est un gène suppresseur de tumeur

√ 1997

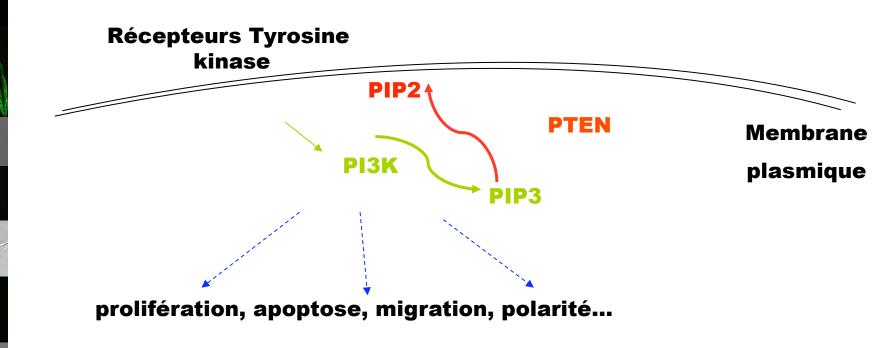
Mutations somatiques de *PTEN* dans de nombreuses tumeurs sporadiques: carcinomes, glioblastomes, mélanomes...

≻2^{ème} gène le plus fréquemment muté/inactivé dans les cancers

✓ Mutations germinales de PTEN chez l'homme maladie de Cowden, syndrome de Bannayan-Zonana ... augmentation de l'incidence de certains cancers

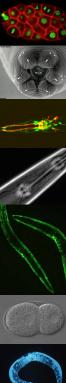


PTEN est une protéine/lipide phosphatase

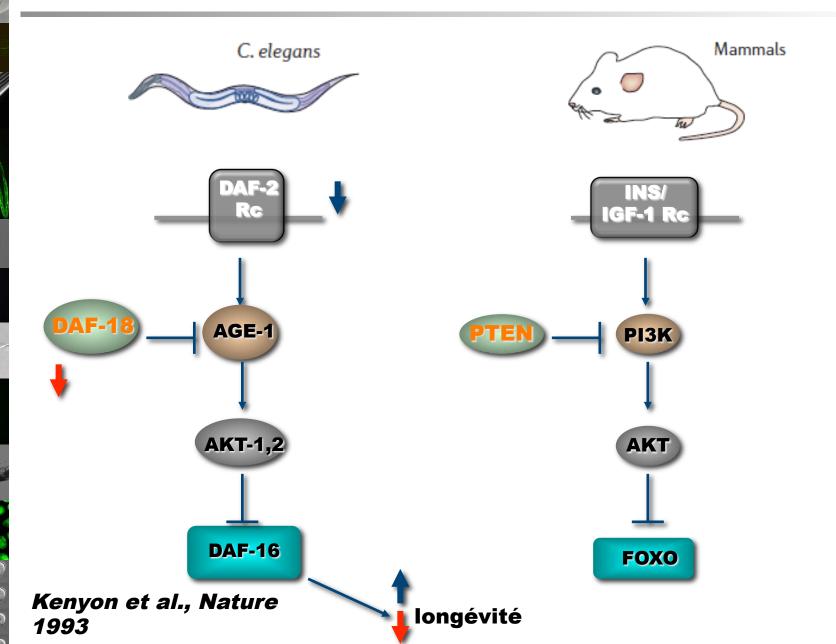


> régulation négative de toutes les voies de signalisation qui impliquent la PI3 Kinase.

...son orthologue chez C .elegans est le gène daf-18



DAF-18 régule négativement la voie de signalisation de l'insuline/IGF-1

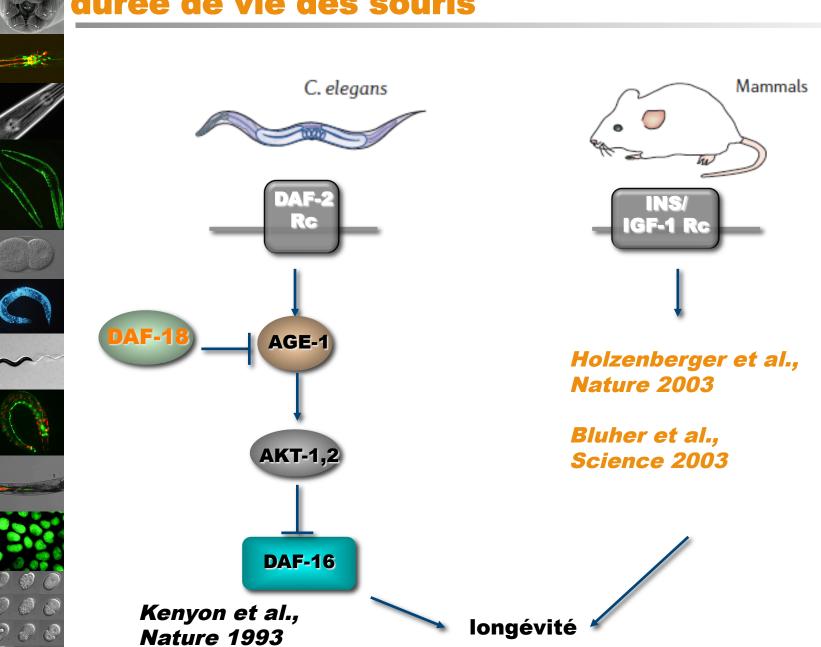


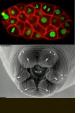


Normal Worm Young Adult



Les récepteurs à l'insuline et à l'IGF-1 régule la durée de vie des souris





Rôle de PTEN/DAF-18 dans le contrôle de la durée de vie

DAF-18 agit dans différents tissus

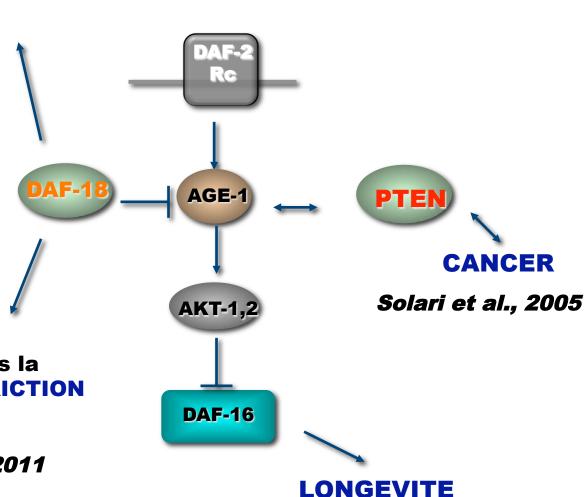
Masse et al., 2005

DAF-18 contrôle la durée de vie en régulant des voies indépendantes de DAF-2

Masse et al., 2008

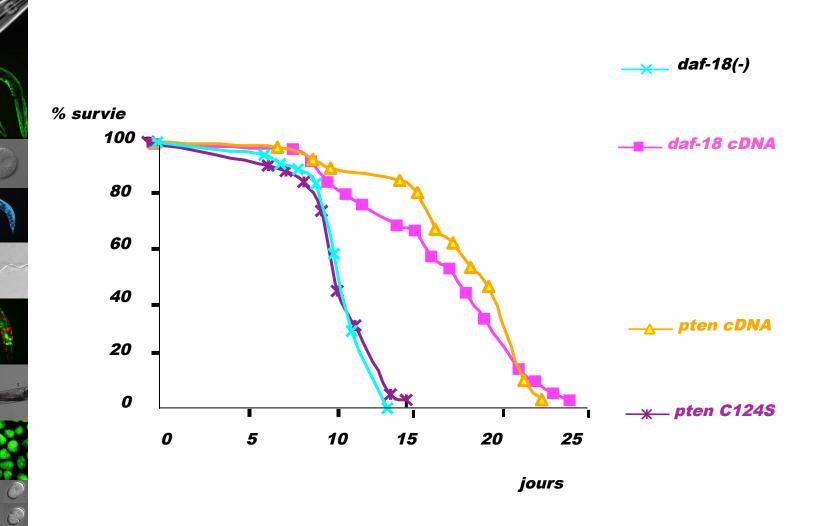
Rôle de DAF-18 dans la réponse à la RESTRICTION ALIMENTAIRE

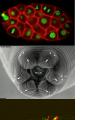
Mouchiroud et al., 2011



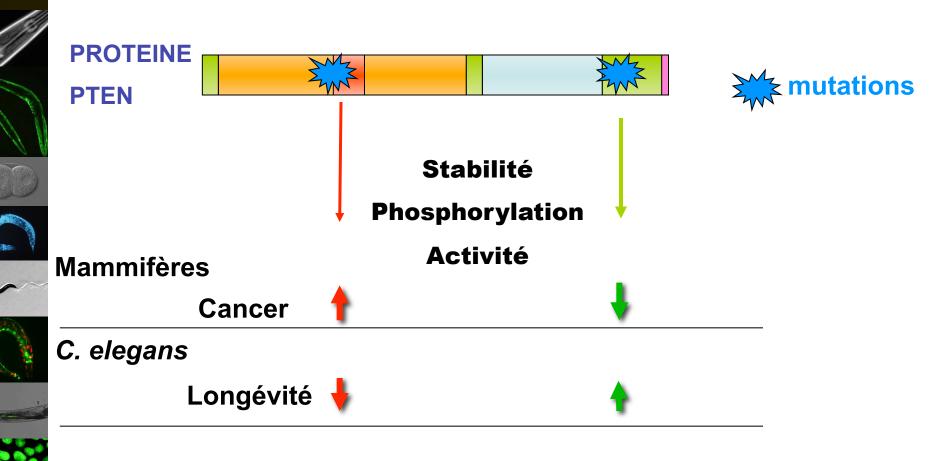


PTEN humain allonge la durée de vie des vers

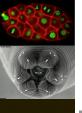




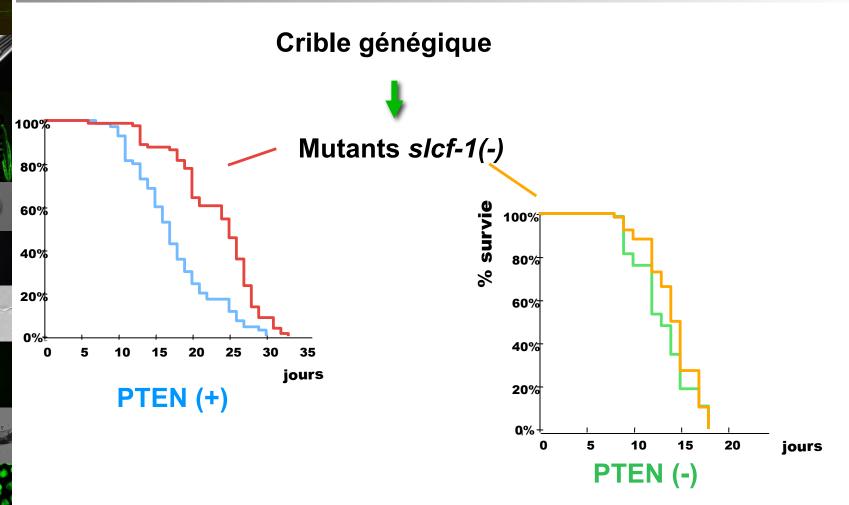
Le contrôle de la longévité et de la progression tumorale par PTEN requiert les mêmes domaines fonctionnels de la protéine



> PTEN contrôle la longévité du nématode et la progression tumorale par des mécanismes similaires

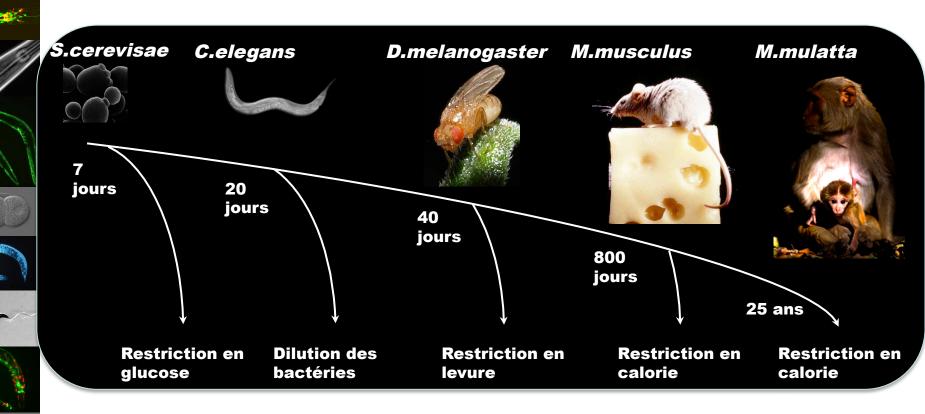


Identification des partenaires de PTEN pour la régulation de la longévité



L'inactivation de slcf-1 mime les effets d'une restriction alimentaire

La restriction alimentaire allonge la durée de vie



RA : limitation de 30-50% de l'apport en nourriture (sans malnutrition) comparée à des individus nourris *ad libitum*

Le mutant sicf-1: nouveau modèle génétique de RA

Implication de PTEN dans la réponse à la restriction alimentaire

RESTRICTION ALIMENTAIRE

Pyruvate dehydrogenase





Altération du métabolisme mitochondrial



Radicaux libres





Adaptation et augmentation de la résistance au stress

oxydant **AMPK** PTEN

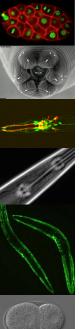
HSF-1 **FOXA**



Rôle bénéfique des radicaux libres dans le contexte de la restriction alimentaire

Augmentation de la durée de vie 19





Conclusion

- >Rôle de PTEN/DAF-18 au carrefour entre métabolisme, longévité et cancer
- Longévité: DAF-18/PTEN est nécessaire à l'allongement de la durée de vie en condition de RA (nos résultats)
- Cancer: L'inhibition de la progression tumorale par la RA chez la souris requiert PTEN (Kalaany, Nature, 2009)

- Pourquoi les cellules cancéreuses
 sont-elles sensibles à la RA ?
- Nos résultats: RA= Activité PDH augmentation du flux de pyruvate à travers la mitochondrie
- ...stress métabolique délétère pour les cellules cancéreuses...

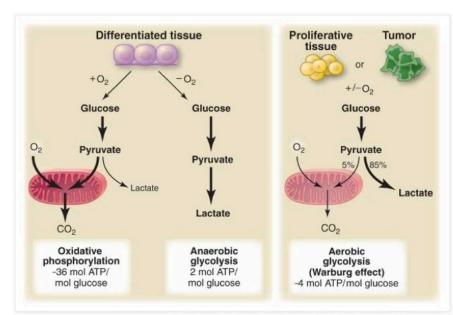
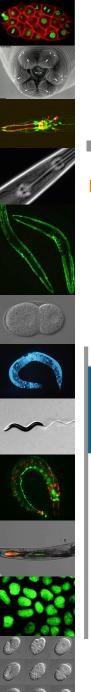


Fig 2, Matthew G. Vander Heiden et al. Science 2009 | FreeFullText



Le rôle de PTEN dans la régulation du métabolisme et de la longévité est conservé chez les mammifères

Mars 2012



Systemic Elevation of PTEN Induces a Tumor-Suppressive Metabolic State

Isabel Garcia-Cao,¹ Min Sup Song,^{1,9} Robin M. Hobbs,^{1,7,9} Gaelle Laurent,^{2,9} Carlotta Giorgi,^{3,9} Vincent C.J. de Boer,² Dimitrios Anastasiou,⁴ Keisuke Ito,¹ Atsuo T. Sasaki,⁴ Lucia Rameh,⁵ Arkaitz Carracedo,^{1,8} Matthew G. Vander Heiden,⁶ Lewis C. Cantley,⁴ Paolo Pinton,³ Marcia C. Haigis,² and Pier Paolo Pandolfi^{1,*}





Pten Positively Regulates Brown Adipose Function, Energy Expenditure, and Longevity

Ana Ortega-Molina,¹ Alejo Efeyan,¹ Elena Lopez-Guadamillas,¹ Maribel Muñoz-Martin,¹ Gonzalo Gómez-López,² Marta Cañamero,³ Francisca Mulero,⁴ Joaquin Pastor,⁵ Sonia Martinez,⁵ Eduardo Romanos,⁶ M. Mar Gonzalez-Barroso,⁷ Eduardo Rial,⁷ Angela M. Valverde,^{8,9} James R. Bischoff,⁵ and Manuel Serrano^{1,*}



Post-doc and new collaborators



Wellcome!





Contact:



Florence Solari



florence.solari@univ-lyon1.fr