Laboratoire de Biologie moléculaire du gène

Cyril GUEYDAN: Cyril.Gueydan@ulb.be

Véronique KRUYS : Veronique.Kruys@ulb.be

Localisation : IBMM, rue Prof. Jeener et Brachet 12, B-6041 Gosselies.

Projets de recherche

**Régulation du translatome par l’oxygène chez les métazoaires *(Cyril Gueydan / Véronique Kruys)***

L'oxygène est un élément vital pour de nombreux organismes. Il joue un rôle central dans la respiration cellulaire en tant que dernier accepteur d'électrons dans la chaîne de transport mitochondrial, fournissant ainsi l'énergie nécessaire à la vie. Cependant, les cellules ne sont pas toujours exposées à des concentrations optimales d'O2. La diminution de la disponibilité en oxygène (hypoxie) influence leur métabolisme, leur survie et leur capacité d'adaptation.

L'hypoxie est un facteur critique dans de nombreuses pathologies humaines. Par exemple, dans les tumeurs solides, les cellules cancéreuses sont souvent exposées à un environnement hypoxique, favorisant la sélection de cellules plus agressives et résistantes aux traitements. Cette résistance est en grande partie due à une régulation traductionnelle spécifique qui permet aux cellules tumorales de maintenir leur croissance malgré un environnement pauvre en oxygène. De même, l'ischémie cérébrale et myocardique, qui surviennent lors d'un AVC ou d'un infarctus, sont caractérisées par une privation d'oxygène qui altère la traduction des ARNm, compromettant ainsi la survie cellulaire. Comprendre les mécanismes de régulation traductionnelle en hypoxie pourrait donc ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces maladies.

Face à l'hypoxie, les cellules activent des mécanismes adaptatifs, impliquant des modifications profondes de leur programme génétique et traductionnel.
La synthèse protéique étant très énergivore, elle est globalement ralentie en hypoxie pour économiser l’ATP, mais certains ARNm restent traduits pour assurer l’adaptation cellulaire.

Nos recherches récentes ont identifié le facteur de traduction 4E-HP comme un élément essentiel à la traduction d'un sous-ensemble d'ARNm en hypoxie. Ce facteur joue un rôle clé dans la régulation de la traduction, en permettant à certaines protéines cruciales d’être synthétisées malgré un environnement hypoxique.

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous proposons de caractériser les partenaires d'interaction de 4E-HP, identifiés par une approche de spectrométrie de masse. Plusieurs axes d'étude seront explorés :

1. **Validation des interactions protéiques** : Les candidats identifiés seront testés par co-immunoprécipitation afin de confirmer leur interaction avec 4E-HP.
2. **Association avec la machinerie de traduction** : Nous analyserons si ces partenaires s'associent aux complexes traductionnels en normoxie et en hypoxie.
3. **Impact fonctionnel** : Par l'inactivation des gènes codant pour ces facteurs via CRISPR-Cas9, nous évaluerons leur importance dans la survie cellulaire en conditions hypoxiques et leur influence sur la traduction des ARNm.
4. **Modèle in vivo** : Enfin, nous testerons l'effet de ces inactivations chez *Drosophila melanogaster* afin de mesurer leur impact sur l'adaptation de l'organisme à l'hypoxie.

Ce projet permettra de meiux comprendre les mécanismes fondamentaux de la régulation traductionnelle en réponse à l'hypoxie et d'identifier de nouvelles pistes potentielles pour des applications biomédicales.

**Publications représentatives**

Liang M, Hody C, Yammine V, Soin R, Sun Y, Lin X, Tian X, Meurs R, Perdrau C, Delacourt N, Oumalis M, Andris F, Conrard L, Kruys V, Gueydan C. (2023). eIF4EHP promotes Ldh mRNA translation in and fruit fly adaptation to hypoxia EMBO Rep. 24(7):e56460.

Assabban A, et al. (2021). Tristetrapolin expression by keratinocytes protects against skin carcinogenesis. JCI Insight 6:140669. doi: 10.1172/jci.insight.140669.

La C, et al. (2021) The RNA-binding protein tristetraprolin regulates RALDH2 expression by intestinal dendritic cells and controls local Treg homeostasis. Mucosal Immunol. 14:80-91. doi: 10.1038/s41385-020-0302-x.

B. de Toeuf, R. Soin, A. Nazih, M. Dragojevic, D. Jurenas, N. Delacourt, L. Vo Ngoc, A. Garcia-Pino, V. Kruys and C. Gueydan. (2018) ARE-mediated decay controls gene expression and cellular metabolism upon oxygen variations. Scientific Reports 26 :5211