

L'activation de la stéroïdogénèse est sous contrôle du cycle cellulaire, et de la PRKARIA dans les cellules corticosurréaliennes tumorales H295R.



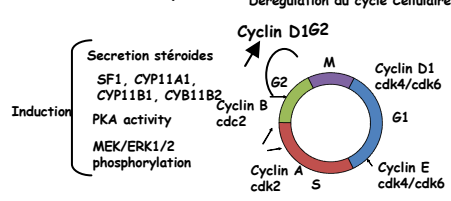
Francesco Basso, Sabrina Chaoui, Bruno Ragazzon, Jérôme Bertherat, Marthe Rizk-Rabin
 Institut Cochin, U1016, CNRS UMR 8104, Département d'Endocrinologie, Métabolisme et Cancer, Paris, France, Université Paris Diderot, Paris, France.



Introduction

La sur-expression des stéroïdes est une des plus importantes caractéristiques des tumeurs corticosurréaliennes (ACT). La voie de signalisation de l'AMPC et les sous unités de la PKA PRKARIA, PRKARIIB et PRKACA, sont impliqués dans la physiopathologie des ACT sécrétantes. L'inactivation soit de la RIA ou RIIB dans les H295R active la voie de la PKA et les MAPkinases, augmente la stéroïdogénèse et accumule les cellules dans la phase G2 du cycle cellulaire.

PRKARIA déplétion



Modèle cellulaire et Méthodes

Etude du cycle cellulaire, stéroïdogénèse, voies de signalisations et expression des sous unités PKA dans H295R.

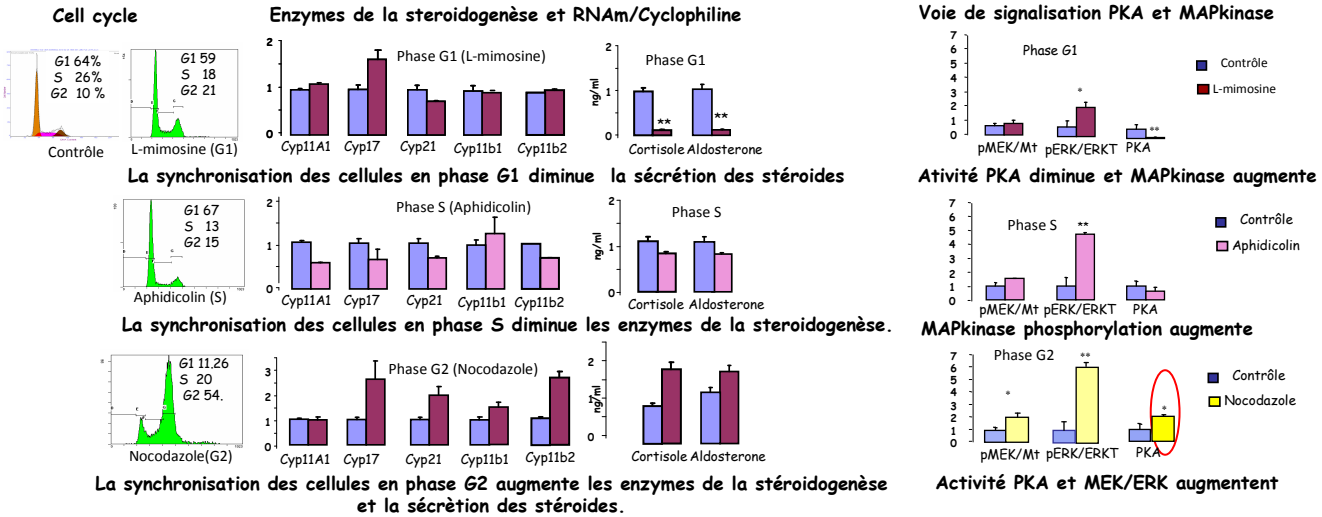
I Synchronisation des cellules H295R par des agents pharmacologiques dans la phase G1 (L-mimosine), phase S (Aphidicoline), Phase G2 (Nocodazole)

II Libération des cellules de la synchronisation.

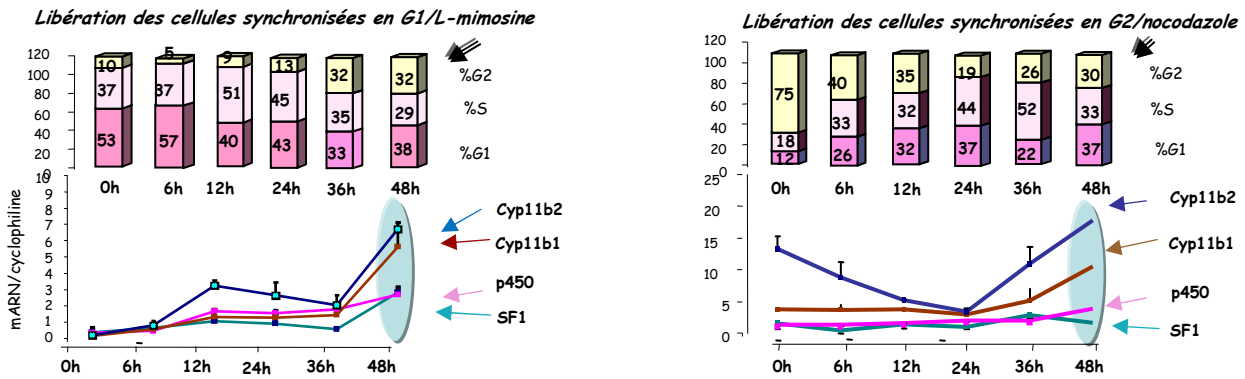
III L'inactivation simultanée de la PRKARIA et la synchronisation des cellules.

L'objectif est d'étudier la corrélation entre les différentes phases du cycle cellulaire et la stéroïdogénèse, et leur modulation par l'inactivation de la PRKARIA aux cours du cycle cellulaire.

I Synchronisation des H295R à des stades spécifiques du cycle cellulaire et Régulation de la Steroïdogénèse



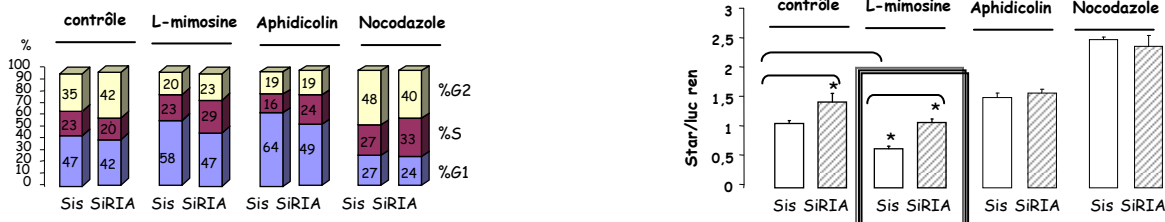
II Libération des cellules de la synchronisation et suivi de la stéroïdogénèse et la progression dans le cycle cellulaire.



L'accumulation progressive des cellules en phase G2 corrèle avec une augmentation dans l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse

III Synchronisation des cellules et l'inactivation simultanée de la PRKARIA ; suivi du cycle cellulaire et l'activité Star/luc

Synchronisation plus inactivation de RIA (24h)



L'inactivation de PRKARIA contrecarre la diminution de la stéroïdogénèse (star/luc activité) uniquement dans les cellules synchronisées en phase G1 par la L-mimosine. Cet effet n'est pas observé dans les cellules synchronisées en phase S ou G2

Conclusion: La progression des cellules en phase G2 est associée à une augmentation de la stéroïdogénèse, une induction de l'activité PKA et de la MAPKinas. L'accumulation des cellules en phase G1 est associée à une diminution de la stéroïdogénèse, et à une diminution de l'activité PKA. L'inactivation de la PRKARIA contrecarre la diminution de la stéroïdogénèse dans les cellules synchronisées en G1, augmente l'activité Star/Luc. Cet effet est probablement dû à la réactivation de l'activité PKA de ces cellules.

Une étroite liaison existe entre les phases du cycle cellulaire et la stéroïdogénèse, et son contrôle par la PRKARIA. Cette étude est étendue sur les cellules de cultures primaires de la PPNAD portant des mutations inactivatrices de la PRKARIA.