



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Margaux BESSOU**

Titre de la thèse : « Contribution de la forme mitochondriale de Bcl-xL dans le contrôle de la migration cellulaire. »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Les protéines de la famille Bcl-2 sont les principaux régulateurs de la mort cellulaire par apoptose. Au sein de cette famille, la protéine Bcl-xL appartient au sous-groupe des anti-apoptotiques et contribue à maintenir la survie cellulaire. Cependant, des données récentes suggèrent que les membres de la famille Bcl-2, et en particulier Bcl-xL, ont également d'autres fonctions.

Dans le contexte pathologique du cancer du sein, la surexpression du gène *Bcl-x* n'affecterait pas la taille de la tumeur initiale mais favoriserait plutôt l'invasion ganglionnaire et la formation de métastases. La capacité des tumeurs à former des métastases repose notamment sur le potentiel migratoire et invasif des cellules cancéreuses, et de ce fait nous avons cherché à savoir si Bcl-xL pouvait contrôler ces processus. En lien avec les données cliniques, nous montrons que la perte d'expression de Bcl-xL réduit la capacité migratoire de cellules cancéreuses mammaires. De plus, le contrôle de la migration exercé par Bcl-xL est indépendant de son activité anti-apoptotique. Ainsi, l'inhibition de la poche hydrophobe de Bcl-xL par des composés BH3-mimétiques n'a pas d'effet sur la migration des cellules. Nous avons alors recherché le mécanisme par lequel Bcl-xL agit sur la migration. Nous observons que la fraction mitochondriale de Bcl-xL régule la migration cellulaire, et non la protéine localisée au réticulum endoplasmique. Au niveau de la mitochondrie, nous proposons que Bcl-xL contrôle la migration par l'intermédiaire de son domaine BH4, domaine modulant l'activité du canal mitochondrial VDAC.