

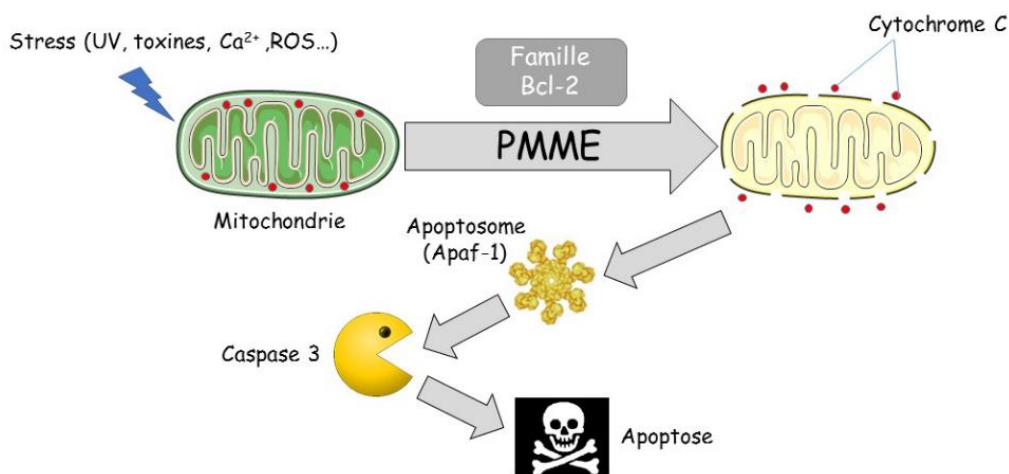
## Une activité anti-tumorale identifiée dans des protéines ancestrales

L'apoptose, ou mort cellulaire, est un processus essentiel au bon fonctionnement des organismes multicellulaires. L'apparition de métastases et la progression tumorale se caractérisent notamment par une division cellulaire non-compensée par l'apoptose. Pour mieux comprendre ce phénomène, des scientifiques de l'Université Claude Bernard Lyon 1, du CNRS, de l'Inserm et du Centre Léon Bérard se sont intéressés à une famille de protéines particulièrement impliquées dans le processus : les protéines Bcl-2. Les analyses menées sur des protéines « *ancestrales* » démontrent des similitudes de fonctionnement avec les protéines Bcl-2 « *modernes* » humaines. Leur utilisation thérapeutique pourrait se révéler efficace pour contrer la prolifération des cellules cancéreuses dans l'organisme. Ces travaux sont publiés le 30 septembre dans la revue *Science Advances*.

### L'apoptose, processus essentiel à la survie des organismes vivants

Vivre ou mourir : tel est le choix auquel chacune de nos cellules est sans cesse confrontée. Ce choix implique de déclencher ou non un **programme d'autodestruction** (mort cellulaire programmée) parfaitement contrôlé dont le but avéré est de maintenir le bon fonctionnement de notre organisme et en tout premier lieu le nombre de cellules qui le composent. Ce programme, également appelé **apoptose**, représente l'une des caractéristiques fondamentales de multicellularité chez les animaux. Dans le contexte du cancer, **la perte de la capacité à induire l'apoptose contribue à la progression tumorale et à la chimiorésistance**.

A ce titre, une famille de protéines est particulièrement étudiée depuis plusieurs années : la famille **Bcl-2**. Les protéines Bcl-2 sont de véritables arbitres moléculaires de l'apoptose. Ce en raison du contrôle qu'elles exercent sur la **perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (PMME)**, une étape-clé de la mort cellulaire.



*Les mitochondries sont des organites intracellulaires composés de deux membranes lipidiques. Elles participent notamment à la détection et l'intégration de stress apoptotiques. En effet, lors d'un tel stress la membrane externe mitochondriale peut devenir perméable, conduisant à la libération de molécules toxiques telle que la cytochrome C. Cet événement nommé perméabilisation de la membrane externe mitochondriale (PMME) est sous le contrôle des protéines Bcl-2. La PMME induit l'activation d'enzymes intracellulaire nommées caspases. Elles vont découper les liaisons des protéines, aboutissant à l'autodestruction de la cellule par apoptose. © Crédits images – Nikolay Popgeorgiev*

## Une protéine remarquablement conservée au cours de l'évolution

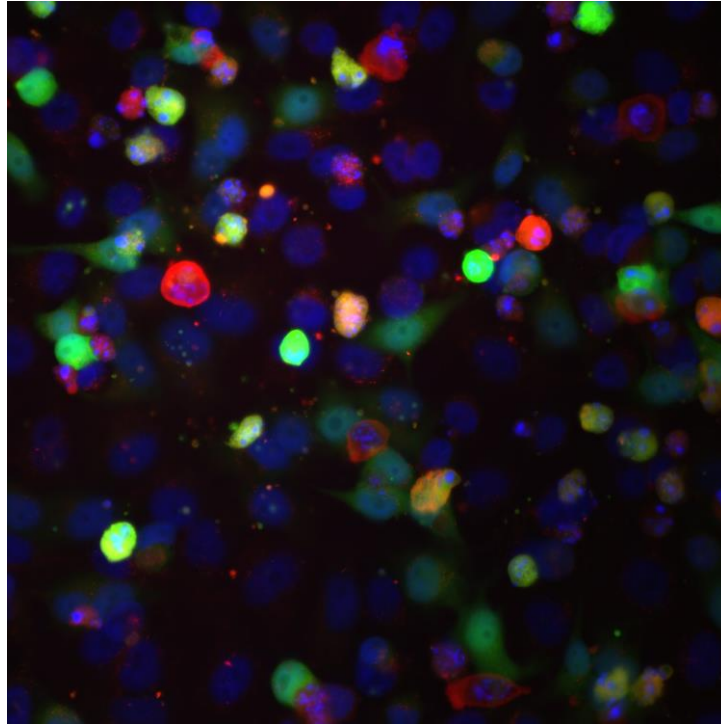
Bien que très débattue, **l'origine et l'évolution de l'apoptose et plus particulièrement celle de la famille des protéines Bcl-2 restent encore mal comprise**. Une équipe du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL – Université Claude Bernard Lyon 1/INSERM/CNRS/Centre Léon Bérard), en collaboration avec des équipes de l'université de Melbourne en Australie, de l'université de médecine vétérinaire à Hanovre en Allemagne et de l'Institut de biochimie et génétique cellulaires (Université de Bordeaux/CNRS), s'est penchée sur cette question.

Les scientifiques ont pour cela analysé le répertoire des protéines Bcl-2 dans un animal primitif nommé *Trichoplax adhaerens*. Ce placozoaire marin, dont l'ancêtre le plus proche est apparu sur Terre il y a plus de 550 millions d'années, possède dans son génome quatre gènes codant des protéines de la famille Bcl-2. Les analyses structurales et fonctionnelles effectuées par ces laboratoires ont mis en lumière une **conservation remarquable de la régulation de l'apoptose** au niveau mitochondrial depuis les placozoaires jusqu'à l'homme. En effet, ces **protéines ancestrales sont capables de réguler la PMME de façon très similaire aux protéines Bcl-2 « modernes »**. De plus, ces associations moléculaires ne sont pas restreintes à la seule famille des Bcl-2 chez le *Trichoplax*. Celles-ci sont en effet capables de se lier avec une forte affinité et une grande spécificité aux protéines Bcl-2 humaines.

## De nouvelles voies de traitement contre le cancer

En se basant sur ces résultats, les chercheurs et chercheuses ont isolé des molécules issues des protéines Bcl-2 de *Trichoplax* capables d'inhiber certaines protéines Bcl-2 humaines couramment surexprimées dans des cancers. Des tests *in vitro* ont démontré la **capacité de ces molécules à sensibiliser des cellules cancéreuses aux drogues utilisées actuellement en chimiothérapie**.

Ces résultats originaux ouvrent un nouveau champ de recherche sur les molécules à activité anti-tumorale qui existent chez les organismes primitifs et qui méritent d'être exploitées pour la santé humaine.



Détection de l'apoptose dans des cellules cancéreuses HeLa par microscopie à fluorescence.  
© Crédits images – Nikolay Popgeorgiev

**Référence article :**

Ancient and conserved functional interplay between Bcl-2 family proteins in the mitochondrial pathway of apoptosis, *Sciences Advances* (2020)

Nikolay Popgeorgiev, Jaison D Sa, Lea Jabbour, Suresh Banjara, Trang Thi Minh Nguyen, Aida Akhavan-E-Sabet, Rudy Gadet, Nikola Ralchev, Stéphen Manon, Mark G. Hinds, Hans-Jürgen Osigus, Bernd Schierwater, Patrick O. Humbert, Ruth Rimokh, Germain Gillet and Marc Kvsanakul

**Contact scientifique :**

Nikolay Popgeorgiev  
Maître de conférence Université Lyon 1  
[nikolay.popgeorgiev@univ-lyon1.fr](mailto:nikolay.popgeorgiev@univ-lyon1.fr)  
33 (0)4 26 55 68 46

**Contact presse :**

Béatrice Dias  
Directrice de la communication Université Claude Bernard Lyon 1  
33 (0)4 72 44 79 98 ou 33 (0)6 76 21 00 92  
[beatrice.dias@univ-lyon1.fr](mailto:beatrice.dias@univ-lyon1.fr)