

Décrypter les mécanismes moléculaires de résistance de BCL-xL/MCL-1 aux BH3 mimétiques dans les cancers du sein

□ Contexte et enjeux

Les protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2, comme BCL-xL ou MCL-1, jouent un rôle central dans la survie des cellules tumorales. Leur surexpression dans les cancers du sein limite l'efficacité des thérapies actuelles en bloquant l'apoptose. Pour contourner cette résistance, les molécules BH3 mimétiques (BH3m) — des molécules imitant les domaines pro-apoptotiques — constituent une stratégie thérapeutique prometteuse. Ces composés libèrent les protéines pro-apoptotiques séquestrées par BCL-xL, déclenchant ainsi la mort cellulaire programmée dans les cellules cancéreuses. Cependant, leur efficacité reste limitée par des mécanismes de résistance, encore mal compris, notamment liés à la dynamique des interactions protéiques de BCL-xL.

□ Problématique et hypothèse

Notre équipe a récemment mis en évidence le rôle clé des domaines d'ancrage membranaire (Tail Anchors) dans la régulation de BCL-xL (www.nature.com/articles/s41467-025-65509-1). Ces domaines définissent un niveau supplémentaire de contrôle conformationnel et allostérique, influençant : la conformation et les propriétés de liaison de BCL-xL, son oligomérisation, la réponse apoptotique aux BH3m.

Sur la base de nos résultats, nous émettons l'hypothèse que les Tail Anchors modulent la composition et l'architecture des complexes BCL-xL, contribuant à leur résistance aux BH3m.

□ Objectifs du stage

Les résultats attendus visent à identifier de nouveaux déterminants de résistance, valider des profils d'organisation spécifiques des complexes résistants et à plus long terme appliquer cette méthodologie à des tumeurs de patientes, pour renforcer la pertinence clinique. Ce projet s'intègre au programme de recherche scientifique développé dans l'équipe de Philippe Juin qui vise à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques contre les cancers du sein résistants.

Acquérir une autonomie opérationnelle et développer une capacité à formuler des propositions pertinentes constituent les objectifs principaux pour l'étudiant·e.

□ Approches expérimentales

Ce projet combine des méthodes complémentaires pour caractériser les complexes BCL-xL sensibles ou résistants aux BH3m :

- Imagerie cellulaire avancée : BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) pour étudier les interactions protéiques in vivo.
- Analyse dynamique : suivi en temps réel de la mort cellulaire (live-cell imaging).
- Protéomique spatiale : BioID pour cartographier le microenvironnement protéique de BCL-xL.
- Modélisation moléculaire : dynamique moléculaire pour caractériser les conformations résistantes.
- Édition génomique : CRISPR-Cas9 pour valider fonctionnellement les déterminants identifiés.
- Modèles précliniques : Application à des tumeurs dérivées de patientes pour une validation clinique.

□ Formation, encadrement et autonomie

L'étudiant·e sera formé·e à une ou plusieurs technologies et accompagné·e dans l'analyse critique de ses résultats dans le but de devenir autonome dans la conception et la réalisation d'expériences, ainsi que dans la rédaction scientifique et la présentation de résultats.

□ Profil recherché

Motivé·e par la recherche en biologie du cancer et par les thérapies ciblées.
Rigoureux·e et doté·e d'une curiosité scientifique.
Intéressé·e par les approches interdisciplinaires (biologie structurale, protéomique, imagerie).

Contact : laurent.maillet@inserm.fr, CRHC Inserm
Responsable d'équipe : philippe.juin@inserm.fr
Site équipe : <https://crci2na.univ-nantes.fr/en/research/team-7>
Site CRCI²NA : <https://crci2na.univ-nantes.fr/>