

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE (1)

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : « *Biologie Moléculaire et Structurale, Biochimie* » (3)

Par

« **Nina Maya BELAID** »

« **Modulation de l'Activité de KRAS par BCL-xL : Aspects
Mécanistiques et Implications thérapeutiques** »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 18 mai 2021

Unité de recherche : CRCI2NA – UMR 1307 – INSERM

Rapporteurs avant soutenance :

Muriel PRIAULT
Giovanni BENARD

Fonction et établissement d'exercice (8)
Fonction et établissement d'exercice (8)

Composition du Jury :

Président : Gervaise LOIRAND

Fonction et établissement d'exercice (8)

Examineurs: Marc GERMAIN

Fonction et établissement d'exercice (8)

Dir. de thèse : Philippe JUIN
Co-dir. de thèse : Fabien GAUTIER

DR, CRCI2NA Inserm UMR 1307 – Université de Nantes
CR, UNICANCER/ICO - Université de Nantes

Titre : Modulation de l'activité de l'oncogène KRAS par BCL-xL : aspects mécanistiques

Mots clés : Oncogènes, Mitochondrie, BCL-xL, KRAS

Résumé : En plus de son rôle canonique de régulateur de la perméabilisation de la membrane externe des mitochondries, BCL-xL exerce diverses fonctions non canoniques contribuant à l'agressivité des cellules cancéreuses, et en particulier il régule les niveaux d'activation intracellulaires de KRAS. Nous avons exploré ici la base mécanistique de cet effet par une approche protéomique de marquage à la biotine restreinte dans l'espace, conçue pour caractériser les protéines dont la proximité avec KRAS, utilisé comme appât, dépend de BCL-xL. La perte de BCL-xL, qui déstabilise KRAS, le relocalise à proximité des protéines mitochondriales lorsque la masse mitochondriale diminue.

Les protéines proximales comprennent la prohibitin 2 (PHB2), une protéine d'échafaudage mitochondrial, qui interagit également avec BCL-xL et dont la régulation à la baisse empêche les effets délétères de KRAS sur la masse mitochondriale. La perte de BCL-xL conduit à une accumulation de KRAS aux sites de contact entre les mitochondries et les endosomes et à une augmentation de la production d'exosomes transportant KRAS lui-même et des protéines mitochondriales telles que PHB2. Ces résultats indiquent que BCL-xL empêche une régulation par rétroaction négative de la stabilité intracellulaire de KRAS par l'interférence de KRAS avec le contrôle de qualité mitochondrial.

Title : Modulation of KRAS oncogene activity by BCL-xL: mecanistic aspects

Mots clés : de 3 à 6 mots clefs

Abstract : In addition to its canonical role as a regulator of mitochondrial outer membrane permeabilisation, BCL-xL exerts diverse non canonical functions contributing to cancer cell aggressiveness, and in particular it regulates KRAS intracellular levels. We herein explored the mechanistic basis for this effect by a spatially restricted biotin-labelling proteomic approach designed to characterize proteins whose proximity to KRAS, used as a bait, is BCL-xL dependant. BCL-xL loss, which destabilizes KRAS, relocalizes it to the vicinity of mitochondrial proteins as mitochondrial mass decreases.

Proximal proteins include the mitochondrial scaffold prohibitin 2 (PHB2), which also interacts with BCL-xL and the downregulation of which prevents BCL-xL sensitive effects of KRAS on mitochondrial mass. BCL-xL loss leads to KRAS accumulation at contact sites between mitochondria and endosomes and to an increase in the production of exosomes carrying KRAS itself and mitochondrial proteins such as PHB2. These results argue that BCL-xL prevents a negative feedback regulation of KRAS intracellular stability by KRAS interference with mitochondrial quality control.