

RÉSUMÉ EN FRANCAIS

La macro-autophagie (ci-après dénommée «autophagie») est une voie catabolique conservée dans l'évolution permettant la dégradation des organites endommagé ou vieux, des protéines à longue durée de vie ou agrégées et des portions du cytosol. L'autophagie débute par la séquestration de substrats dans des vacuoles caractéristiques à double membranes appelées «autophagosomes», qui après maturation fusionnent avec les lysosomes pour générer des «autolysosomes», conduisant à la dégradation de leur contenu luminal pour le recyclage métabolique afin de maintenir l'homéostasie cellulaire. Bien que les autophagosomes soient souvent retrouvés dans le cytoplasme des cellules mourantes, d'où le terme «mort cellulaire autophagique», l'autophagie a généralement une fonction cyto-protective, et sa suppression peut précipiter la mort des cellules stressées. En outre, l'absence d'autophagie est fréquemment observée dans de nombreuses pathologies incluant les cancers et les maladies neurodégénératives.

Beclin 1, un suppresseur de tumeur, est une protéine clé dans la régulation de l'autophagie qui participe à la nucléation de l'autophagosome. Beclin 1 interagit avec les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-X_L). Beclin 1 est une protéine “BH3-only” pouvant interagir avec le site de fixation au domaine BH3 présent dans la protéine Bcl-2 et de ses homologues et cette interaction inhibe l'autophagie. La perturbation dans l'interaction inhibitrice de Beclin 1 avec Bcl-2 (ou de ses homologues) est une étape essentielle pour l'initiation du processus d'autophagie. Certains agents pharmacologiques tels qu'ABT737, appelés «BH3 mimetics», occupent le site de fixation du domaine BH3 de façon compétitive pour perturber l'interaction inhibitrice entre Beclin 1 et Bcl-2/Bcl-X_L. Ceci permet à Beclin 1 de maintenir l'activité classe III phosphatidylinositol-3-kinase de Vps34 pour la formation du phagophore.

L'autophagie est un processus finement réglementé par de nombreux complexes protéiques. Les senseurs de la charge énergétique comme l'AMP-dépendante kinase (AMPK), la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), la Sirtuin1 (SIRT1) ou les voies d'intégration du stress telles que celles impliquant l'inhibiteur des kinases NF- κ B (I κ B α) (IKK) et le suppresseur de tumeur p53, ont tous un impact majeur dans la régulation de l'autophagie. Dans de nombreux paradigmes de stimulation autophagique, ils semblent tous agir en amont de la dissociation Beclin 1-Bcl-2. Sur la base de ces prémisses, nous avons décidé de mesurer les effets possibles d'ABT737 sur ces multiples régulateurs de l'autophagie, à savoir, si la dissociation artificielle du complexe Beclin 1-Bcl-2 par les *BH3 mimetics* induirait l'autophagie selon nos attentes. Nos résultats révèlent qu'ABT737 stimule plusieurs voies pro-autophagiques pour obtenir une efficacité optimale, ce qui met en évidence l'interconnexion complexe entre les protéines régulatrices de l'autophagie. A notre grande surprise, il s'est avéré que l'inhibition de la SIRT1, IKK, p53 et AMPK ainsi que l'activation artificielle de la protéine mTOR, toutes réduisent l'induction de l'autophagie par *BH3-mimetics*. Ces résultats placent la SIRT1, AMPK / mTOR, HDM2 et IKK en aval de la dissociation du complexe Beclin 1-Bcl-2.

Cette étude démontre que les *BH3-mimetics* activent des voies multiples de stimulation de l'autophagie, peut-être en raison du degré élevé de connectivité qui existe entre les complexes protéiques de régulation de l'autophagie. Cela signifie qu'un effet spécifique sur l'interactome de Beclin 1 peut affecter d'autres voies dans le réseau du contrôle autophagique. Ces voies ne semblent pas suivre une hiérarchie linéaire, mais doivent être plutôt interconnectées dans un circuit complexe dans lequel la stimulation de l'autophagie par des déclencheurs physiologiques (tels que la carence en nutriments ou le stress des organites) induit un ensemble de changements intimement liés et impliqués dans une boucle de régulation positive. Dans ce scénario hypothétique, le réseau du système constituerait un ensemble indissociable composant le «*autophagy switch*». Comprendre les propriétés moléculaires et fonctionnelles de ce «*switch*» par des méthodes de biologie des systèmes constituerait alors la prochaine frontière dans la recherche sur l'autophagie.