



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

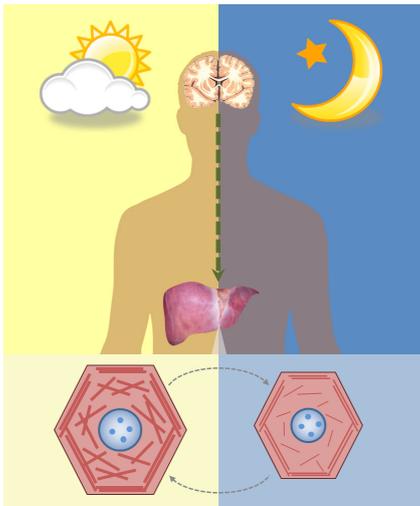
COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 28 janvier 2013

sous embargo jusqu'au 31 janvier, 18h, heure suisse

IDENTIFIER TOUS LES FAC- TEURS RÉGULATEURS DE GÈNES? C'EST POSSIBLE!

Des chercheurs de l'UNIGE développent une technique de criblage applicable à tous les domaines de la recherche fondamentale et clinique.



L'horloge centrale du cerveau contrôle les variations quotidiennes d'un signal sanguin (flèche verte) qui influence la synchronisation des horloges circadiennes dans les organes périphériques. Au niveau des cellules du foie (hexagones avec un noyau en bleu), le signal sanguin induit des changements importants de taille et de structure, dont un remaniement des fibres d'actines (rouge foncé).

© Alan Gerber

 **Frontiers in
Genetics**
PÔLE DE RECHERCHE NATIONAL


European Research Council
Established by the European Commission

C'est en voulant répondre à une question liée au fonctionnement de notre horloge biologique que l'équipe d'Ueli Schibler, professeur à l'Université de Genève (UNIGE), a mis au point une méthode dont les applications s'avèrent être innombrables. Les chercheurs désiraient comprendre comment les signaux 'horaires' présents dans le sang et contrôlés par notre horloge centrale, localisée dans le cerveau, agissent sur les organes périphériques. Afin d'identifier des protéines activatrices de gènes, appelés facteurs de transcription, impliqués dans ce processus, ils ont mis au point une technique de criblage originale, baptisée *Synthetic Tandem Repeat PROMoter (STAR-PROM) screening*. Les biologistes ont ainsi découvert que le facteur de transcription *serum response factor (SRF)* est activé par les variations quotidiennes d'un signal sanguin, avec pour conséquence des changements importants de structure et de taille des cellules du foie au cours de la journée. Ces travaux, menés en collaboration avec le CHUV à Lausanne et le *London Research Institute*, sont publiés dans la revue *Cell*.

L'horloge biologique des mammifères est constituée d'un «pacemaker» principal, situé dans le cerveau, et d'oscillateurs locaux, présents dans presque toutes les cellules. Afin que les nombreuses fonctions de notre organisme puissent fluctuer de façon régulière au cours de la journée et maintenir une cohérence entre elles, l'horloge centrale synchronise périodiquement les oscillateurs périphériques à l'aide de divers signaux.

«Nos organes savent toujours quelle heure il est. Nous aimerions comprendre comment les signaux biochimiques qu'ils reçoivent par le sang sont perçus et traduits au niveau des cellules qui les composent», explique Ueli Schibler, professeur au Département de biologie moléculaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE. On sait déjà que les signaux systémiques, produits de façon rythmique dans le sang et contrôlés par l'horloge centrale, peuvent stimuler des facteurs de transcription dans les cellules-cibles. Chacune de ces protéines se lie à des séquences d'ADN spécifiques du gène qu'elle va activer, dans une région appelée «promoteur».

Des promoteurs synthétiques produisant un signal lumineux

Ueli Schibler s'intéresse de près à la régulation des horloges circadiennes dans les cellules des organes périphériques. Afin d'identifier les facteurs de transcription sollicités au niveau de ces cellules et comprendre comment ils agissent, le groupe du chercheur a développé une méthode originale. «Nous avons construit une librairie de quelque 850 promoteurs, possédant des caractéristiques particulières

et des marqueurs de luminescence. Chacune de ces séquences d'ADN a été introduite dans une lignée de cellules humaines, avant d'incuber les cellules avec du plasma humain récolté à différents moments de la journée», rapporte Alan Gerber, post-doctorant du Pôle de Recherche National *Frontiers in Genetics* et premier auteur de l'article.

Les biologistes ont ainsi découvert que les variations quotidiennes d'un signal plasmatique stimulent de façon cyclique un facteur de transcription nommé *serum response factor (SRF)*. SRF active de nombreux gènes et participe à divers processus clés dans les cellules. Son absence au niveau de la peau est associée avec le psoriasis et d'autres maladies dermatologiques. «SRF s'ajoute à la liste des facteurs de transcription circadiens. Nous avons également démontré qu'il est sollicité de façon antiphase chez l'humain et le rat, ce qui est lié à leur activité, respectivement diurne et nocturne», note le scientifique.

Les cellules s'agrandissent au cours de la journée

«Nous avons été très surpris de constater que les cellules du foie des rongeurs changent de structure au cours de la journée, avec une taille moyenne augmentée d'environ 50 pour cent à la fin de la nuit. L'activation de SRF s'accompagne en effet d'un remodelage du «squelette» cellulaire, entraînant des variations morphologiques des cellules en fonction de leur activité. Jusqu'alors, on pensait que le cytosquelette était plutôt stable, or il se modifie fortement suivant un rythme circadien», détaille Ueli Schibler.

La technique de criblage mise au point par les chercheurs, baptisée *Synthetic Tandem Repeat PROMoter (STAR-PROM)*, constitue un outil pionnier: «Les quelque 850 éléments de cette librairie, construite et criblée en un an et demi, devraient permettre d'identifier la plupart des facteurs modulant des gènes dans un contexte particulier», explique Alan Gerber. Que ce soit dans le cadre du développement d'un traitement médicamenteux, de l'exploration d'une voie de signalisation spécifique, de l'identification de nouveaux régulateurs, avec n'importe quel stimulus, les applications de cette technique sont innombrables.

contact

Ueli Schibler

022 379 61 75

Ueli.Schibler@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch