

PRIX LEENAARDS 2012

POUR LA PROMOTION DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Orchestration de l'expression génique par l'horloge circadienne : conséquences pour le métabolisme hépatique

Dans les pays industrialisés, les syndromes métaboliques comme le diabète affectent une population grandissante. Des études épidémiologiques montrent que ces symptômes sont souvent étroitement liés à une dérégulation des fonctions métaboliques quotidiennes, et par conséquent à l'horloge circadienne. Le présent projet de recherche permettra de comprendre comment une horloge défectueuse ou perturbée mène à un état pathologique et, sur cette base, de concevoir de nouvelles approches thérapeutiques et préventives.

L'horloge moléculaire – horloge circadienne - qui permet aux cellules de mesurer le temps journalier, interagit avec la plupart des fonctions physiologiques. Elle en assure un comportement coordonné au cours de la journée. C'est ce processus que vont étudier les Professeurs Gatfield et Gachon de l'UNIL et le Professeur Naef de l'EPFL pour mieux comprendre comment l'horloge circadienne contrôle les fonctions cellulaires ; ils s'intéresseront plus particulièrement à ce processus dans le foie qui abrite de nombreuses fonctions métaboliques avec une activité circadienne démontrée. Des approches combinées de génomique et de protéomique permettront de comprendre le stade auquel la régulation circadienne opère et la manière dont celle-ci influence la régulation du métabolisme chez les mammifères. Cette recherche permettra par ailleurs de comprendre comment une horloge défectueuse ou perturbée mène à un état pathologique et, sur cette base, de concevoir de nouvelles approches thérapeutiques et préventives.

L'horloge circadienne comme métronome des fonctions cellulaires

Les rythmes circadiens (rythmes biologiques d'une période d'environ 24 heures) résultent d'une horloge cellulaire dont la fonction est de synchroniser le comportement et la physiologie des organismes avec les cycles environnementaux de lumière et de température. Ces fonctions incluent par exemple le sommeil, l'activité digestive et la sécrétion d'hormones. Il est connu qu'une altération de ces horloges mène à de nombreuses maladies telles que la dépression, le diabète, l'obésité ou le cancer.

Certains rythmes de l'expression des gènes sont particulièrement évidents dans le foie qui joue un rôle clé pour coordonner l'assimilation des éléments nutritifs et la redistribution des métabolites au sein de l'organisme. Des études cinétiques du transcriptome ont montré que jusqu'à 15% des gènes sont soumis à des fluctuations journalières importantes. Par exemple, de nombreux enzymes et régulateurs impliqués dans le métabolisme des acides gras, du cholestérol, des acides biliaires, des sucres et des substances

xénobiotiques sont exprimés de façon rythmique. Les modèles les plus répandus assument que ces fluctuations sont d'origine transcriptionnelle, c'est-à-dire qu'elles proviennent de la synthèse rythmique des acides ribonucléiques messagers (ARNms). Or, il est plausible que les étapes post-transcriptionnelles jouent également un rôle très important dans l'accumulation des ARN et des protéines cellulaires, notamment par l'action de microARN, ces petits ARN qui sont impliqués dans la régulation de la stabilité et de la traduction des ARNms. Ces processus ont été relativement peu étudiés dans le domaine circadien et sont au cœur de ce projet.

Le lien étroit entre l'horloge circadienne et le métabolisme hépatique

Les groupes de recherches lausannois impliqués dans ce projet fournissent des compétences complémentaires en chronobiologie dans les domaines de la génomique et de l'analyse de la fonction de microARN dans l'horloge circadienne (David Gatfield, UNIL), de l'analyse et de la modélisation de la transcription et de l'accumulation des ARN circadiens (Felix Naef, EPFL) et de la régulation circadienne de la traduction des ARNms en protéines (Frédéric Gachon, UNIL).

Ce projet collaboratif vise donc à établir de manière quantitative les étapes clés par lesquelles l'horloge circadienne contrôle l'accumulation rythmique de produits des gènes dans le foie. Par ces approches, les recherches permettront de mieux cerner les mécanismes par lesquels l'horloge contrôle l'accumulation rythmique d'enzymes hépatiques. Pour ces raisons, ces travaux auront une signification majeure dans plusieurs disciplines dont la chronobiologie, le métabolisme et l'expression génique en général.

Biographies

Prof. David Gatfield

Professeur boursier du Fonds national suisse, Centre Intégréatif de Génomique – Université de Lausanne (UNIL)

Tél. : + 41 (0)21 692 39 94, email : david.gatfield@unil.ch

D'origine anglo-allemande et diplômé en biochimie de l'Université de Tübingen en Allemagne, David Gatfield effectue son doctorat de 2000 à 2004 à l'European Molecular Biology Laboratory (EMBL) à Heidelberg sur les mécanismes de la dégradation des molécules ARN messenger. En 2004, il rejoint le groupe du Professeur Ueli Schibler au Département de biologie moléculaire à l'Université de Genève où il travaille comme post-doctorant sur les aspects de la régulation de l'expression circadienne de gènes par une classe de molécules nommée les microARN. En 2010, il reçoit une bourse du Fonds national suisse qui lui permet de lancer son propre groupe de recherche à l'Université de Lausanne. Au Centre intégré de génomique de l'UNIL, il continue sa recherche dans le domaine de la chronobiologie et de l'expression génique par des mécanismes post-transcriptionnels.

Prof. Frédéric Gachon

Professeur assistant, Département de pharmacologie et toxicologie - Université de Lausanne (UNIL)

Tél. : + 41 (0)21 692 53 64, email : frederic.gachon@unil.ch

D'origine française, Frédéric Gachon étudie la chimie au sein des Université de Marseille et de Montpellier, où il obtient le Diplôme national d'ingénieur chimiste en 1997. Il obtient par la suite un doctorat en sciences, en 2001, à l'Université de Montpellier pour ses travaux sur la régulation de l'expression des gènes par le rétrovirus HTLV-1, responsable de leucémies chez l'homme, par l'intermédiaire d'un assemblage de protéines virales et cellulaires. De 2001 à 2006 il effectue un séjour post-doctoral au Département de biologie moléculaire de l'Université de Genève, au sein du laboratoire du Professeur Ueli Schibler ; il y étudie le rôle physiologique des protéines circadiennes de la famille PARbZip (DBP, HLF et TEF) et établit ainsi leur rôle fondamental dans le métabolisme hépatique.

De retour à Montpellier en 2006, au sein de l'Institut de génétique humaine (UPR1142 du CNRS), il fonde un groupe de recherche indépendant qui étudie l'influence des signaux cellulaires orchestrés par l'horloge circadienne sur le métabolisme de la souris. Il occupe depuis 2009 un poste de professeur assistant au Département de pharmacologie et toxicologie de l'Université de Lausanne où il continue ses recherches sur la régulation circadienne de l'expression génique.

Prof. Felix Naef

Professeur assistant, Institut de bioingénierie, Faculté des sciences de la vie, Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) & SIB – Institut suisse de bioinformatique

Tél. : + 41 (0)21 693 16 21, email : felix.naef@epfl.ch

D'origine suisse, Felix Naef étudie la physique à l'ETHZ, où il obtient, en 1996, le Diplôme de physicien. Il obtient ensuite son doctorat en 2001 à l'EPFL pour ses travaux sur le magnétisme des structures électroniques en basse dimension. De 2001 à 2004, il effectue un séjour post-doctoral à la Rockefeller University (New York) dans le groupe du Professeur Marcelo Magnasco ; il s'y intéresse aux rythmes circadiens et à leur modélisation bioinformatique chez la Drosophile en collaboration avec le Professeur Michael Young. De retour à Lausanne, il fonde un groupe de recherche en bioinformatique à l'ISREC avant de rejoindre l'EPFL en 2005. Il occupe depuis 2005 un poste de professeur assistant à l'Institut de bioingénierie où il continue ses recherches dans le domaine de l'expression génique et de la chronobiologie.