

Paris, le 22 février 2005

Informations presse

La mort programmée des cellules est influencée par l'horloge biologique.

Une étude menée par Francis Lévi et son équipe Inserm en chronothérapeutique des cancers (Villejuif), en collaboration avec Paolo Sassone-Corsi de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (Strasbourg), a établi qu'il existait une interaction étroite entre le système circadien, qui règle les activités quotidiennes de l'organisme, et le cycle cellulaire – qui régule la vie, la division, et la mort des cellules.

Chaque organisme possède des horloges biologiques qui rythment ses activités sur 24 heures. Ainsi, la température, la tension artérielle, le rythme cardiaque présentent des variations régulières au cours d'un cycle de 24 heures appelées "rythmes circadiens". Les cellules d'un organisme connaissent également un rythme cellulaire qui programme leur division et leur mort. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, joue un rôle important et salvateur dans l'organisme : ainsi disparaissent les cellules malades dont l'ADN est endommagé ou muté. On suspecte l'apoptose d'être "dérégulée" dans les cellules tumorales qui, au lieu de mourir, prolifèrent.

Grâce à l'étude de l'horloge biologique, on sait déjà que l'efficacité et la toxicité des traitements par chimiothérapie des cancers varient en fonction du moment auquel ils sont administrés. Plusieurs médicaments anticancéreux exercent leur activité en déclenchant un mécanisme de mort programmée dans les cellules exposées. Mais cette apoptose, utile pour éliminer les cellules cancéreuses, peut aussi éliminer les cellules saines. La chronothérapie permet d'évaluer à quel moment un médicament doit être administré pour être le plus efficace (il freine la prolifération des cellules cancéreuses) et le moins toxique pour le patient (il détruit le moins possible de cellules saines).

L'étude publiée ce moi-ci dans *The FASEB Journal* visait à établir un lien entre l'horloge circadienne, l'apoptose et le cycle cellulaire des cellules aussi bien saines que tumorales. Pour cela, l'équipe de Francis Lévi a mesuré, chez des souris, les concentrations de deux protéines qui jouent un rôle important dans ces processus : BCL-2 qui protège la cellule de l'apoptose, et BAX qui la favorise. Ces mesures ont été réalisées sur deux types de souris différentes : des souris saines et des souris atteintes de cancer mammaire. Ces protéines ont été recherchées dans la moelle osseuse et dans les tumeurs.

L'équipe a constaté que les cellules saines de la moelle osseuse se multipliaient de façon plus importante quand la souris était en phase d'activité (soit la nuit), confirmant ainsi que le cycle cellulaire (division, mort programmée) était contrôlé par l'horloge biologique. Au contraire, dans les cellules tumorales, la régulation du cycle cellulaire par l'horloge biologique était inopérante : la protéine BCL-2 s'y accumulait 3 à 4 fois plus que dans les cellules

saines, empêchant ainsi les cellules tumorales d'entrer en apoptose et ceci tout au long des 24 heures. Paradoxalement, la prolifération des cellules tumorales restait sous le contrôle de l'horloge : les cellules se multipliaient davantage au début de la phase de repos de la souris. L'équipe en conclut que la régulation circadienne (sur 24h) des mécanismes du cycle cellulaire et de l'apoptose est profondément perturbée dans les cellules cancéreuses.

Néanmoins, l'apoptose est un mécanisme cellulaire complexe qui met en jeu d'autres protéines que BCL-2 et BAX et auxquelles il conviendrait d'élargir l'étude. Les mécanismes par lesquels l'horloge biologique contrôle le cycle cellulaire et l'apoptose sont encore peu connus. Le dysfonctionnement de l'horloge circadienne constaté dans certains cancers contribue-t-il à empêcher l'apoptose des cellules tumorales ? Ce dysfonctionnement de l'horloge rend-il impossible le déclenchement de l'autodestruction cellulaire ? Ou bien la cellule cancéreuse est-elle incapable de comprendre l'injonction de mort cellulaire que l'horloge lui transmet rythmiquement ?

Cette étude doit maintenant être confortée par des études cliniques sur l'homme. . L'approfondissement de nos connaissances sur le fonctionnement de l'horloge biologique et sur les mécanismes d'interaction avec l'apoptose et le cycle cellulaire, devrait permettre d'appréhender les processus cancéreux dans leur dimension temporelle et dynamique et d'améliorer ainsi les traitements de cette maladie.

> Pour en savoir plus

- **Source**

« *Circadian regulation of cell cycle and apoptosis proteins in mouse bone marrow and tumor* »

Granda TG, Liu XH, Smaalad R, Cermakian N, Filipinski E, Sassone-Corsi P, Levi F.

Equipe Inserm 0354 « Chronothérapeutique des cancers », Hôpital Paul Brousse, 94807 Villejuif

The FASEB Journal. 2005 Feb;19 (2) : 304-6.

- **Contact chercheur**

Francis Levi

Equipe Inserm 354 « Chronothérapeutique des cancers », Villejuif

Tél : 01.45.59.38.55

Mél : levi-f@vjf.inserm.fr

L'équipe de recherche de Francis Levi participe au réseau d'excellence européen **Biosim**.

Biosimulation : un nouvel outil pour le développement des médicaments

Biosim est un réseau d'excellence européen mis en place en décembre 2004 dans le cadre du 6^{ème} PCRD. Son objectif est de modéliser les systèmes physiologiques et pharmacologiques pour optimiser le développement des médicaments et améliorer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne.

La modélisation de la régulation, par l'horloge circadienne, du cycle cellulaire, de l'apoptose et de l'action des médicaments anticancéreux constitue l'un des axes de travail de ce réseau à finalité thérapeutique qui fédère 40 équipes de recherche ou sociétés de 10 pays.