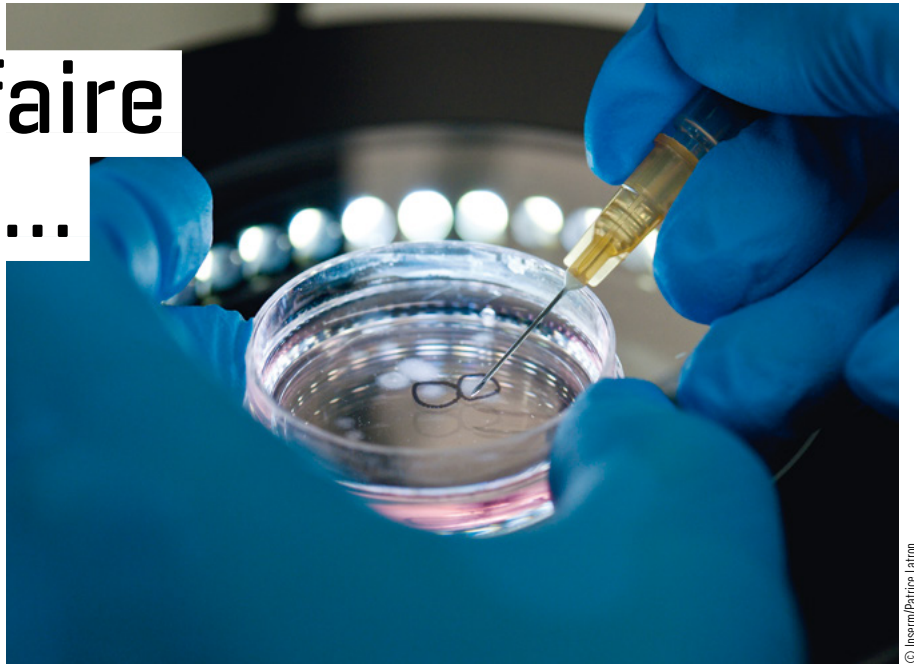


## GÉNOMIQUE

Pour bien faire  
une cellule...

Quels sont les gènes clés qui vont définir qu'une cellule deviendra globule rouge, neurone ou cellule du foie, par exemple ? C'est dans cette vaste quête que Hinrich Gronemeyer et son équipe de l'IGBMC se sont lancés. Avec succès ! En intégrant des données de multiples natures, les chercheurs ont identifié les étapes clés des recettes cellulaires. Des résultats prometteurs pour la médecine régénérative et la cancérologie.



© Inserm/Patrice Latron

**Comment, à partir des mêmes ingrédients, obtient-on des gâteaux différents ?** Y a-t-il un début de recette commun, puis une divergence pour façonner soit un Paris-Brest, soit un crumble ? C'est peu ou prou à ces questions qu'ont répondu **Marco-Antonio Mendoza-Parra** et **Hinrich Gronemeyer**, à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, à Strasbourg. À quelques nuances près, puisque les chercheurs se sont attelés à identifier les mécanismes qui régulent le destin des cellules. Recette de cuisine, destinée cellulaire... mais de quoi parle-t-on ? Pour bien comprendre l'intérêt de ces travaux, un détour par le développement de l'embryon s'impose. Après la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde, l'œuf qui en résulte se divise. Jusqu'à un certain stade, toutes les cellules sont quasi identiques et chacune contient dans son noyau, au sein des chromosomes, tous les programmes – toutes les recettes – pour se transformer en n'importe quel type de cellules : neuronal, musculaire, épider-

mique – religieuse, chouquette, opéra... Ces cellules sont qualifiées de totipotentes. Puis, petit à petit, des groupes de cellules vont s'engager dans une voie de spécialisation – on parle de différenciation – pour, à terme, devenir neurone, globule rouge, globule blanc, cellule du foie... et pas autre chose. Ce que l'équipe de Hinrich Gronemeyer a identifié, ce sont les gènes clés qui président au destin des cellules. Les gènes ? Ce sont ces fractions de l'ADN qui composent les chromosomes et qui sont autant de petits éléments d'informations – les étapes de la recette.

**Respectez le temps indiqué...**

Pour y parvenir, cela a nécessité du temps, et « surtout l'intégration de données de natures différentes à grande échelle », explique le chercheur. Au départ, l'équipe s'est intéressée à deux types de cellules, P19 et F9. Plus vraiment totipotentes, ces cellules sont déjà engagées vers une certaine spécificité, elles sont nommées pluripotentes : en présence d'acide rétinolique – un dérivé de la vitamine A –, les P19 se transforment en neurones, tandis que les F9 deviennent des cellules de l'endoderme, un tissu de l'embryon qui va donner naissance au tube digestif et aux glandes associées (glandes salivaires,

pancréas...) ainsi qu'aux voies respiratoires. Après l'ajout d'acide rétinolique, les chercheurs ont comparé les changements dans les deux lignées cellulaires déclenchés par ce signal. « Nous voulons comprendre comment le destin des cellules est gouverné. Quelles sont les décisions moléculaires qui conduisent telle ou telle cellule à acquérir sa spécificité ? Et surtout, quelle est la séquence temporelle ? », souligne Hinrich Gronemeyer. Pour cela, ils ont analysé l'ensemble des ARN produits par les deux types de cellule, leur transcriptome. En effet, lorsqu'un gène est activé, ou « lu » par l'enzyme ARN polymérase, une séquence d'acide ribonucléique (ARN) correspondante est produite. Cette dernière servira ensuite de matrice pour produire la protéine correspondante. Or, selon sa fonction, chaque cellule produit des protéines spécifiques. Analyser le transcriptome permet donc de savoir dans quelle spécialisation la cellule s'engage : plutôt vers la voie neuronale, plutôt la voie hépatique – plutôt un cake, plutôt un far... ? Une des premières surprises a été de réaliser que plus de 60 % des gènes régulés sont les mêmes chez P19 et F9. « Mais avec un déroulé dans le temps différent selon les gènes », précise Hinrich Gronemeyer. Les chercheurs ne


**Marco-Antonio Mendoza-Parra, Hinrich Gronemeyer** : unité 964 Inserm/CNRS – Université de Strasbourg

M.-A. Mendoza-Parra et al. *Genome Research*, 20 septembre 2016, doi : 10.1101/gr.208926.116

B. Mouillac et al. *Pharmacological Research*, mai 2014 ; 83 : 74-8

se sont pas arrêtés là : ils ont aussi étudié les informations épigénétiques dans chaque lignée cellulaire. L'épigénétique, par étymologie, concerne tout ce qu'il y a « *au-dessus, autour du gène* ». Un peu comme les précisions sur une recette : les œufs doivent-ils être battus en neige très ferme ? Doit-on les sortir du réfrigérateur à l'avance ? Il s'agit autant de prendre en considération la structure tridimensionnelle qu'adopte la chromatine, constitutive des chromosomes, que les diverses molécules qui peuvent s'accrocher sur et à proximité des gènes : structure 3D et présence, ou non, de certaines protéines participent en effet à la modulation de l'expression des gènes. Comme attendu, le marquage épigénétique des gènes du programme commun était le même dans les deux lignées, alors que celles en rapport avec les gènes spécifiques montraient des divergences dans le temps. Les scientifiques ont ensuite compilé toutes ces données et mis en évidence les relations hiérarchiques et temporelles entre les gènes impliqués dans la différenciation. « *Nous avons reconstitué les réseaux de régulation géniques impliqués dans l'acquisition de l'identité cellulaire* », insiste Hinrich Gronemeyer. Un travail de titan rendu possible grâce à la pluridisciplinarité de l'équipe et, notamment le développement de nouvelles approches de bioinformatique.

## Et vous obtiendrez...

Grâce à la modélisation *in silico* , les scientifiques ont ainsi pu mettre en évidence des gènes caractéristiques des cel-

lules souches (réprimés après induction du destin cellulaire), mais également les gènes clés spécifiques à chacune des destinées cellulaires, et notamment ceux de la différenciation neuronale, exprimés en amont par les cellules P19. Pour vérifier cela, l'équipe a alors introduit dans les cellules F9, celles qui donnent normalement naissance à l'endoderme, les gènes « neurones ». Et obtenu des cellules neuronales ! Autrement dit, un crumble à partir d'un début de recette de Paris-Brest. Au-delà des connaissances fondamentales que ces travaux apportent, cela montre qu'il est possible de modifier le destin d'une cellule, en la reprogrammant. « *Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles recherches dans plusieurs domaines : en médecine régénérative, mais aussi dans la compréhension des processus de formation des tumeurs ou encore le vieillissement cellulaire* », s'enthousiasme Hinrich Gronemeyer. Dans le premier cas, il semble en effet possible, à partir d'une cellule pluripotente de produire des cellules dont un patient pourrait avoir besoin (cellules cutanées pour des greffes de peau). Et dans le cadre des tumeurs, qui sont la manifestation d'un programme cellulaire défectueux, on peut imaginer pouvoir identifier précisément à quel moment quel gène s'exprime par erreur. Et la corriger ! Un bel exemple de l'intérêt des sciences informatiques et de l'approche intégrative en génomique.

Julie Coquart

 **Modélisation *in silico***. Recherche ou essai réalisé au moyen de modèles informatiques



 Des résultats prometteurs obtenus, entre autres, grâce à la plateforme technologique Biopuces et séquençage


## EN BREF

### Progeria

## Un antidiabétique prometteur

Caractérisée par un vieillissement prématuré dès l'enfance, la progeria est due à une mutation d'un gène qui entraîne la synthèse d'une protéine toxique, la progerine. Identifiée comme pouvant agir sur une protéine impliquée dans la production de la progerine, la metformine, un antidiabétique, a été testée par l'équipe de **Xavier Nissan**, à l'I-Stem : elle a entraîné une diminution de moitié de la quantité de progerine dans les cellules de patients et a corrigé les marques du vieillissement ! Des résultats spectaculaires d'autant plus intéressants que la metformine est bien connue et très utilisée. **J. C.**

**Xavier Nissan** : unité 861 Inserm/Genopole d'Évry - Université d'Évry Val-d'Essonne, Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem)

 A.-L. Egesipe, S. Blondel, et al. *npj Aging and Mechanisms of Disease*, 10 novembre 2016, doi : 10.1038/npjamd.2016.26

## Cancer de la prostate

### Les ultrasons confortés

Par le biais d'une étude multicentrique, **Sébastien Crouzet**, à Lyon, a confirmé le rôle des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) contre le cancer de la prostate. Sur les 110 patients atteints d'un cancer localisé à un seul lobe, l'hémi-ablation par HIFU s'est révélée efficace dans 95 % des cas, avec très peu d'effets secondaires. Les HIFU se placent ainsi comme une option intermédiaire entre la surveillance active et les traitements radicaux. **J. C.**

**Sébastien Crouzet** : unité 1032 Inserm/ Centre de lutte contre le cancer - Université de Lyon, LABTAU - Laboratoire thérapies et applications ultrasonores

 P. Rischmann et al. *Eur Urol.*, 6 octobre 2016, doi : 10.1016/j.eururo.2016.09.039