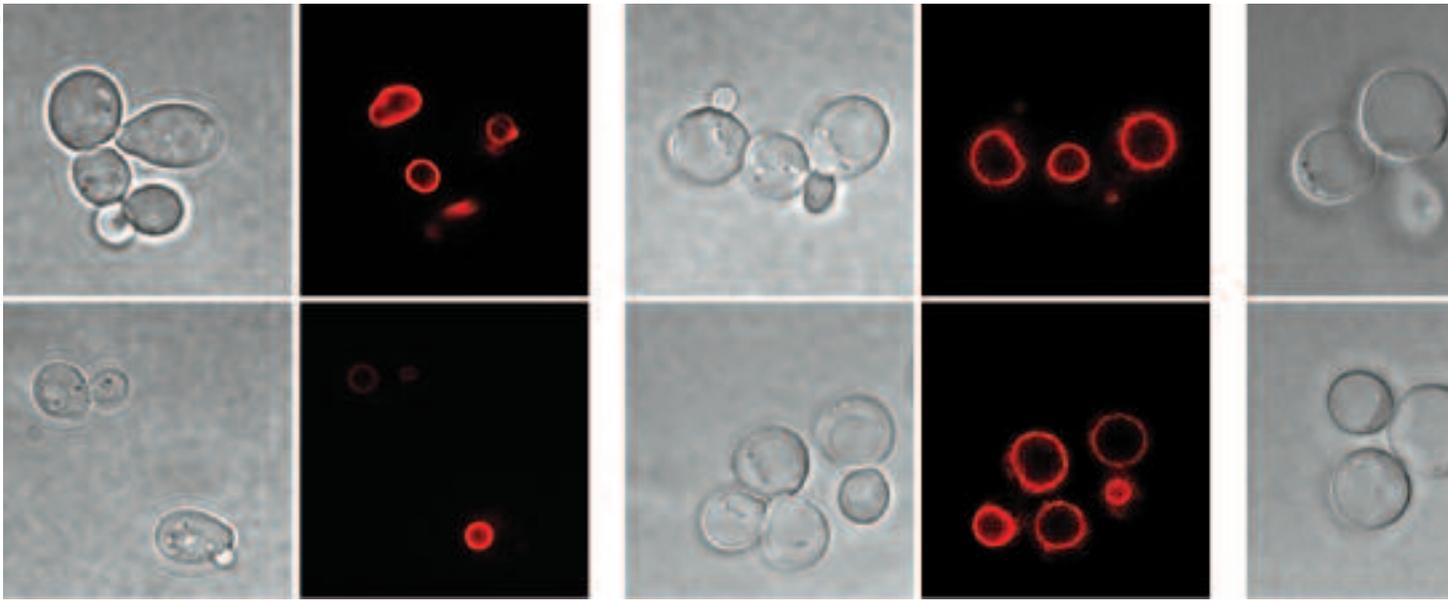


DR



Ne pas réveiller le path

En étudiant le passage des cellules d'un état «inactif» à celui de division, des chercheurs genevois ont découvert une cible thérapeutique potentielle contre les infections fongiques et le cancer

C'est le conte de *La Belle au bois dormant*, mais à l'envers: l'histoire finirait bien si l'on pouvait s'assurer que le personnage principal ne puisse plus jamais se réveiller. C'est à peu près – ou plutôt de manière très imagée – ce que des chercheurs du Département de microbiologie et de médecine moléculaire ont réalisé avec leur objet d'étude favori, la levure de la bière *Saccharomyces cerevisiae*. Claudio De Virgilio, professeur boursier, et ses collègues ont en effet identifié un mécanisme moléculaire indispensable pour qu'une cellule puisse sortir de son état dit de quiescence (une sorte d'hibernation dans laquelle la plupart des cellules eucaryotes passent la majorité de leur existence) et entrer dans sa phase de division cellulaire. Ce processus pourrait dès lors devenir une cible thérapeutique intéressante dans la lutte contre cer-

taines infections fongiques, voire contre le cancer, à condition que les résultats obtenus par les Genevois, publiés dans la revue *Molecular Cell* du 1^{er} juillet, demeurent valables chez l'être humain.

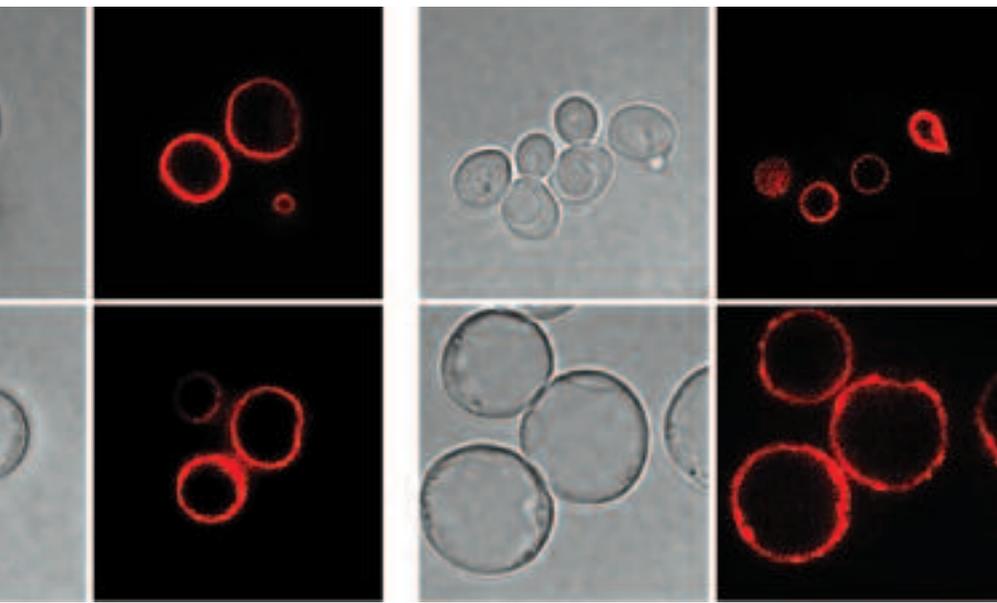
«Il existe de très nombreux champignons qui peuvent infecter l'homme et se montrer dangereux», explique Claudio De Virgilio. Le très opportuniste *Candida albicans*, par exemple, très proche de *Saccharomyces cerevisiae*, est une importante cause de morbidité chez les personnes atteintes du sida et dont le système immunitaire est déprimé. Mais il y en a d'autres, comme les multiples espèces *Aspergillus*, qui sont responsables de mycoses plus ou moins dangereuses. Le problème lorsqu'on traite les infections fongiques, c'est qu'une partie des champignons est en quiescence. Dans cet état, ils sont très résistants aux médicaments et survivent sans problème au traitement. Ils peuvent se

réveiller plus tard et redémarrer l'infection en proliférant. Du coup, une stratégie consistant à «endormir» les champignons puis à les empêcher de se réveiller pourrait donc s'avérer très utile. Notre étude ouvre une piste dans cette direction.»

Longue survie

En principe, pour la levure, l'entrée en quiescence est une réponse naturelle à des conditions extérieures devenues subitement défavorables. Le manque de nourriture, par exemple, pousse les cellules à cesser de se diviser, à diminuer leur activité et à commencer à accumuler des réserves d'énergie. Leur métabolisme ralentit drastiquement et leur paroi subit une modification qui la rend plus épaisse (expliquant en partie la résistance aux médicaments). Dans cet état, la levure peut survivre très longtemps – plus d'un siècle – et attendre des jours meilleurs.

«Le phénomène de la sortie de la quiescence est très peu étudié», précise Claudio De Virgilio. La plupart des recherches se concentrent sur la phase de division cellulaire. C'est assez paradoxal, puisque environ 90% des cellules eucaryotes sont continuellement dans



Les levures «*Saccharomyces cerevisiae*» avec, en rouge, les membranes vacuolaires. Sur la ligne du haut: une souche sauvage soumise à un traitement de rapamycine de plus en plus long. Sur la ligne du bas: une souche transgénique dont le gène EGO1 est muté. Les vacuoles finissent par prendre toute la place.

toutes associées à la membrane de la vacuole, l'organelle qui s'occupe de dégrader et de recycler les protéines contenues dans la levure et devenues inutiles. On a remarqué que cette vacuole grossit considérablement sous l'effet de la rapamycine, jusqu'à occuper presque tout l'espace dans la cellule. Ensuite, durant la phase de réveil, elle reprend sa taille normale chez les individus sauvages, alors qu'elle demeure énorme chez les trois mutants.»

Une cible de choix

Les chercheurs ont montré qu'un bon fonctionnement des protéines EGO est indispensable à la sortie de l'état de quiescence consécutif à l'inhibition de TOR par la rapamycine. Une étude plus poussée de la relation entre ces différentes molécules indique, selon les chercheurs, l'existence d'un mécanisme de contrôle de la croissance des cellules qui est disposé sur la membrane vacuolaire et qui pourrait être sensible justement à la disponibilité en nutriments. Comme indiqué plus haut, cette découverte suggère immédiatement une stratégie de lutte contre les infections fongiques. Le traitement pourrait consister à utiliser la rapamycine, qui endormirait les champignons, et un médicament encore à développer, qui inhiberait les protéines EGO (ou les gènes associés) pour empêcher que l'agent infectieux ne se réveille. Une autre application possible concerne le cancer. Il se trouve qu'à l'instar de la protéine TOR, Gtr2 possède un homologue très semblable chez l'être humain:

9

ogène qui dort

un état de quiescence – c'est le cas notamment de la majorité des cellules d'un être humain adulte. Dans notre laboratoire, nous nous sommes donc intéressés aux mécanismes moléculaires permettant de sortir de cet état (nous étudions aussi comment les levures y entrent, mais c'est une autre histoire). Nous avons commencé par forcer nos levures à s'"endormir". Nous y sommes parvenus en utilisant la rapamycine.»

La rapamycine est un médicament connu depuis longtemps et qui est utilisé pour inhiber TOR, une protéine-clé responsable du contrôle de la croissance des cellules. On retrouve un analogue très bien conservé de cette molécule chez tous les eucaryotes, donc également chez l'être humain. La rapamycine est notamment utilisée comme immunodépresseur – elle empêche la prolifération des cellules T – chez les personnes qui ont subi une greffe d'organe afin d'éviter le phénomène de rejet. Les chercheurs genevois se sont aperçus que le médicament, appliqué sur la levure, accélère l'entrée des cellules dans l'état de quiescence. «Normalement, nous affamons nos échantillons pour les "endormir", mais ce processus peut prendre jusqu'à trois jours,

note Claudio De Virgilio. Avec la rapamycine, nous obtenons le même résultat en deux ou trois heures seulement.»

L'autre avantage qu'offre la levure est que son génome a été entièrement décrypté et ses 5700 gènes identifiés. Le laboratoire genevois détient en outre une collection de 5000 mutants présentant chacun une altération sur un gène différent – les quelques centaines de mutations restantes étant létales et donc inexploitable dans ce cas. Les chercheurs ont alors exposé toutes leurs levures à la rapamycine pour les amener dans un état de quiescence avant de les replacer dans un milieu normal censé les réveiller. Plusieurs se sont avérées incapables de sortir de leur léthargie. Trois d'entre elles ont retenu l'attention des chercheurs.

«Les trois gènes de levure en question codent pour des protéines, baptisées Ego1, Gtr2 et Ego3, qui appartiennent à un même complexe, explique le professeur. Elles sont

Le laboratoire genevois détient une collection de 5000 mutants, un pour chaque gène

le Rag C. Par ailleurs, chez l'homme, à la fois TOR et Rag C sont surexprimés dans certaines cellules tumorales. Ainsi, si la fonction de Rag C, comme son homologue Gtr2, est également impliquée dans la sortie de l'état de quiescence des cellules, il pourrait représenter une cible de choix pour un traitement anticancéreux. ■

Anton Vos