



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

# COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 21 août 2012



attention sous embargo jusqu'au 23 août. 2012, 20h, heure suisse

## COMMENT LA TEMPÉRATURE CORPORELLE REMET-ELLE LES PENDULES BIOLOGIQUES À L'HEURE?

Des chercheurs de l'UNIGE  
démontent les rouages  
moléculaires des gènes  
horlogers sensibles aux  
variations de température



Chez les mammifères, tels que l'homme ou la souris, la température corporelle fluctue de quelques degrés chaque jour. Ces petites différences sont néanmoins suffisantes pour influencer l'expression des gènes horlogers.

© UNIGE

De nombreuses fonctions de notre organisme fluctuent de façon régulière au cours de la journée. Ces variations circadiennes (ou quotidiennes) sont provoquées par des oscillateurs locaux, nichés au cœur de nos cellules, ou par des signaux sous l'influence de l'horloge centrale, située dans le cerveau. Ueli Schibler, professeur à l'Université de Genève (UNIGE), dévoile un mécanisme moléculaire par lequel la température corporelle influence l'expression des «gènes horlogers» qui rythment nos journées. Ces travaux, menés en collaboration avec l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), démontrent également comment la production de DBP, une protéine impliquée dans la détoxification et le métabolisme des médicaments, est modulée par les variations quotidiennes de température. Cette recherche a fait l'objet d'une publication dans la revue *Science*.

Bon nombre de nos fonctions biologiques, telles que la fréquence cardiaque, la sécrétion des hormones et la température corporelle, sont réglées par des horloges internes. La plupart de nos cellules en possèdent une, qui est constituée par une famille de «gènes horlogers» dont l'activité cyclique atteint un pic spécifique en vingt-quatre heures. Ces oscillateurs locaux sont synchronisés par une horloge centrale, située dans le cerveau et ajustée elle-même au temps géophysique par les cycles de lumière et d'obscurité.

L'horloge centrale contrôle aussi les signaux de coordination envoyés aux oscillateurs subalternes. «Les variations de la température corporelle constituent l'un de ces signaux de remise à l'heure quotidienne, mais nous ne savions pas comment il agissait», explique Ueli Schibler, professeur au Département de biologie moléculaire de l'UNIGE. Afin de répondre à cette question, l'équipe du chercheur a mis au point un système permettant d'incuber des cellules soumises à des cycles simulant la température physiologique.

### Une technique d'ingénierie génétique pour sonder les cellules vivantes

«Nous avons découvert que les cycles de température modulent l'expression rythmique d'une protéine appelée CIRP et qu'elle est requise pour une activation robuste des gènes horlogers, au quotidien», rapporte Jörg Morf, chercheur au Pôle de recherche national *Frontiers in Genetics* et premier auteur de l'article. Contrairement à la plupart des protéines régulatrices, qui contrôlent l'expression des gènes en se fixant directement sur eux, CIRP agit en aval, en se liant aux transcrits des gènes, les ARNs.

En collaboration avec le groupe de Felix Naef à l'EPFL, les chercheurs ont ensuite identifié les ARNs cibles de CIRP dans les cellules vivantes, au moyen d'une technique d'ingénierie génétique ultra sophistiquée

qu'ils ont développée. Ils ont ainsi pu sonder le transcriptome, c'est-à-dire les ARNs de l'ensemble des gènes transcrits à un moment donné. «CIRP se lie à des transcrits qui codent pour différentes protéines de l'oscillateur cellulaire, ce qui les stabilise et leur permet de s'accumuler», détaille Ueli Schibler. La finesse des techniques utilisées a par ailleurs permis aux chercheurs de localiser et compter chaque molécule d'ARN d'un gène horloger spécifique ciblé, nommé Clock.

### **Effet sur la détoxification et le métabolisme des médicaments**

Ce système fonctionne un peu comme les rouages d'une montre : les variations de température induisent une production rythmique de CIRP, qui renforce à son tour l'activation cyclique de gènes horlogers. Chez l'humain, la différence de température corporelle de 1°C relevée entre le matin et le soir prend une nouvelle signification. «Nous avons récemment démontré qu'une variation aussi minime était suffisante pour synchroniser les oscillateurs cellulaires», rapporte le biologiste genevois.

L'un de ces rouages biochimiques contrôlés par CIRP entraîne l'accumulation cyclique de DBP, une protéine impliquée dans l'élimination des toxines et le métabolisme des médicaments. «Certains traitements anticancéreux administrés à des souris malades le matin provoquent 100% de mortalité, tandis que toutes celles qui reçoivent la même dose le soir survivent. Ceci illustre à quel point les horloges circadiennes peuvent influencer l'efficacité et la toxicité des médicaments», note Ueli Schibler.

## contact

**Ueli Schibler**

022 379 61 75

[ueli.schibler@unige.ch](mailto: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](mailto:media@unige.ch)

[www.unige.ch](http://www.unige.ch)