

échos du vivant

Une publication de la Faculté de biologie et de médecine de l'UNIL à l'intention des gymnases

notre dossier

- Pour se diviser, les cellules entrent dans le cycle cellulaire, dont fait partie la mitose enseignée en classe.
- Des mécanismes complexes et encore mal connus régulent le cycle cellulaire. Les facteurs de croissance et de transcription jouent un rôle important.
- Les cellules tumorales, très hétérogènes, dérèglent ou détournent des voies de signalisation existantes pour se diviser.
- La connaissance des mécanismes aide à développer des thérapies pour les patients brûlés ou atteints d'un cancer. La bioinformatique peut y contribuer en identifiant les molécules adaptées.

Se diviser pour le meilleur et pour le pire

Les cellules se régénèrent durant toute notre vie. Mais les cellules tumorales se divisent à notre détriment. Dans ce dossier, nous allons tenter de mieux comprendre la division cellulaire en s'intéressant à des travaux réalisés à la Faculté de biologie et de médecine de l'UNIL et au CHUV.

Division hautement régulée

Le cycle cellulaire, dont fait partie la mitose, est un processus hautement régulé. Pour se diviser, une cellule a besoin de nutriments en suffisance. En outre, «des facteurs de croissance déclenchent des programmes d'expression des gènes nécessaires à la croissance et aux décisions de division cellulaire», explique Winship Herr, professeur ordinaire au Centre intégratif de génomique de l'UNIL. Plusieurs étapes clés du cycle cellulaire sont régulées par des *kinases* dépendantes des *cyclines* (Cdk). Ces protéines donnent notamment le «signal de départ» de la division, régulent la réplication de l'ADN, la formation du fuseau mitotique et la séparation des chromosomes-fils. Les complexes cyclines-kinases sont eux-mêmes activés

ou inhibés par d'autres protéines. La régulation du cycle cellulaire implique de multiples rouages interdépendants, dont seule une partie est connue.

Cellules tumorales variées

Or, ces rouages peuvent être déréglés ou détournés par la cellule tumorale. Celle-ci peut par exemple se diviser de façon illimitée, produire ses propres facteurs de croissance et bloquer les inhibiteurs des kinases du cycle cellulaire. Ces caractéristiques résultent de modifications de l'expression des gènes et varient d'une cellule à l'autre. «Une tumeur d'un gramme est constituée de cellules très hétérogènes qui ont pu évoluer pendant de nombreuses années», fait remarquer Ivan Stamenkovic, professeur ordinaire de l'UNIL et directeur de l'Institut universitaire de pathologie. Dans cette tumeur, certains sous-clones de la cellule initiale ont des propriétés de cellule souche. Ces cellules à division lente échappent à la chimiothérapie et peuvent reformer une tumeur hétérogène après le traitement. «Le cancer, ce sont des centaines de maladies différentes

avec quelques dénominateurs communs. Avec la médecine personnalisée, on pourrait cibler le traitement selon les cellules tumorales du patient», souligne le Prof. Stamenkovic.

Cicatriser les plaies

Mais ce que les cellules tumorales utilisent à notre détriment peut aussi servir à cicatriser les plaies. «Mon groupe de recherche a montré qu'un même facteur de transcription peut à la fois accélérer le développement d'un type de cancer de la peau et la cicatrisation des plaies chez des souris», explique le Dr Liliane Michalik, Privat Docent et Maître d'enseignement et de recherche au Centre inté-

gratif de génomique. La peau lésée produit des signaux perçus par des facteurs de transcription. Ces derniers stimulent la survie des cellules, accélèrent leur migration vers la région blessée et maintiennent l'inflammation à un niveau supportable. In vitro, de la peau artificielle a aussi permis de montrer que l'épiderme blessé envoie des signaux inflammatoires au derme. «Cela stimule l'activité des facteurs de transcription dans le derme, qui en retour envoie des signaux à l'épiderme où ces derniers maintiennent la prolifération normale des cellules pour réparer la plaie», précise le Dr Michalik.

Thérapie cellulaire

Le derme joue aussi un rôle essentiel dans la cicatrisation de la peau brûlée. «Il y a quelques années, on pensait qu'il suffisait de mettre des *kératinocytes* pour cicatriser la brûlure. On s'est rendu compte depuis que les *fibroblastes* sont plus importants», explique Lee Ann Laurent-Applegate, professeure associée de l'UNIL et directrice de l'Unité de thérapie régénérative du CHUV. Les plaquettes et les cellules intactes du derme et de l'épiderme stimulent la cicatrisation en produisant des facteurs de croissance. En attendant que les *kératinocytes* mis en culture d'un grand

«Le cancer, ce sont des centaines de maladies différentes avec quelques dénominateurs communs.»

Prof. Ivan Stamenkovic, directeur de l'Institut universitaire de pathologie de l'UNIL-CHUV

brûlé soient prêts à être greffés (voir image en première page), on peut lui appliquer un pansement biologique de collagène avec des cellules embryonnaires. Celles-ci produisent des stimuli qui lancent le processus de cicatrisation chez les cellules intactes. Les recherches actuelles visent à développer un pansement antibactérien pour réduire les infections chez les patients.

La connaissance des mécanismes de régulation de la division cellulaire, où l'*épigénétique* joue un grand rôle, ouvrira sans doute la voie à d'autres thérapies prometteuses.

Le chiffre

10⁹

ou un milliard. C'est le nombre de cellules se trouvant dans une tumeur d'un gramme, la plus petite qui soit détectable par un examen médical.

Bioinformatique:

utilisation de l'informatique et des mathématiques pour organiser et comprendre l'information issue de la biologie moléculaire, y compris la génomique.

Cyclines:

protéines dont la concentration varie cycliquement pendant le cycle cellulaire. Les cyclines se lient à et stimulent des kinases, dont l'activité est aussi régulée par deux phosphates.

Epigénétique:

modification de la chromatine, par exemple par méthylation de l'ADN, entraînant un changement héritable et réversible du phénotype.

Expression des gènes:

transcription d'une partie de l'ADN en ARN, traduit ensuite en protéines. Les gènes peuvent être transcrits (exprimés) ou réprimés (silencieux).

Facteurs de croissance:

substances vitales au développement d'un organisme. Ces facteurs stimulent la croissance et la multiplication des cellules.

Fibroblastes:

cellules du derme et des tissus conjonctifs qui synthétisent la matrice extracellulaire et le collagène.

Kératinocytes:

cellules de l'épiderme qui forment des couches protégeant l'organisme des pathogènes, de la chaleur, des UV et de la déshydratation.

Kinases:

protéines avec une activité enzymatique leur permettant de transférer un groupement phosphate sur une autre protéine.



Publications

Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts & Walter. [Biologie moléculaire de la cellule](#) Chapitres 17 (cycle cellulaire), 20 (cancer) et 23 (cellules souches). Lavoisier, Paris, 5^e édition, 2011

Hanahan & Weinberg.
[Hallmarks of cancer: the next generation](#)
Cell 144: 646-74

Site internet

[Cellules souches et médecine régénérative](#)
Matériel pédagogique du FNS

Vidéos et audios

«[Une révolution dans le traitement des cancers](#)»

RTS, émission CQFD, 23 juin 2014
Participation du Prof. Olivier Michielin

«[La biologie in silico](#)»

RTS, émission CQFD, 30 août 2013
La bioinformatique, c'est quoi?

«[La femme enceinte, plus vulnérable face au cancer](#)»

YouTube FBM-UNIL
Interview du Prof. Ivan Stamenkovic

[Chaîne YouTube FBM-UNIL](#)

La FBM se présente: instituts, recherche, Masters et plus encore.

Personne de contact

Mécanismes du cycle cellulaire

Winship Herr, professeur au [Centre intégratif de génomique](#) et directeur de l'[Ecole de biologie](#) de l'Université de Lausanne

winship.herr@unil.ch

éclairage

Mieux cibler les cellules tumorales

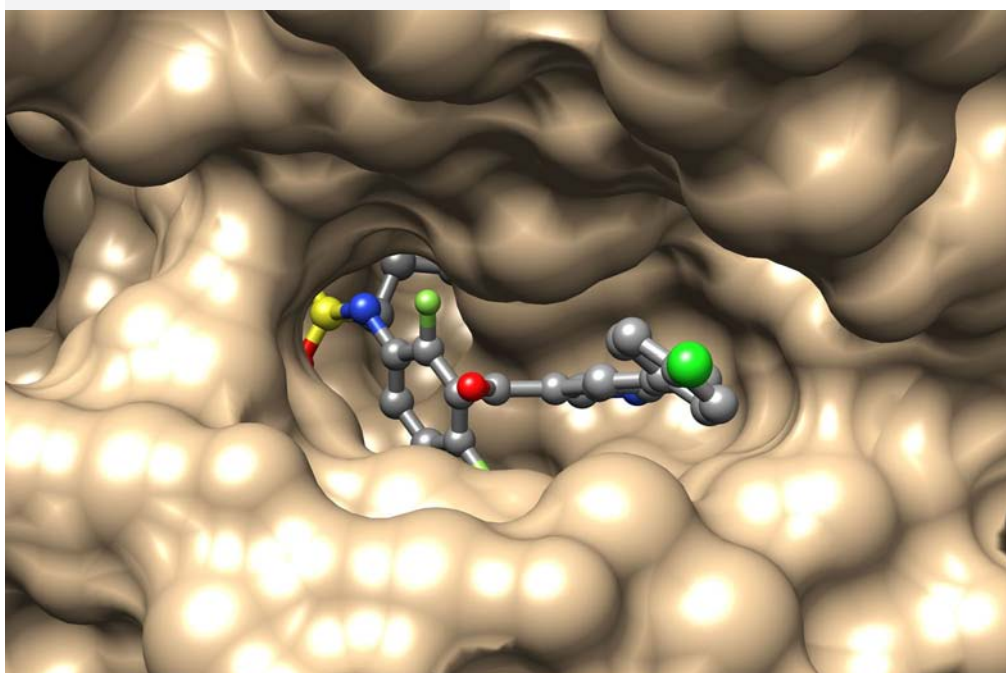
La bioinformatique identifie des molécules susceptibles d'agir sur la prolifération des cellules tumorales.

Des milliers de substances peuvent être testées sur des cellules tumorales en culture sans qu'aucune n'empêche leur prolifération. Mais que sont quelques milliers sur 10^{60} substances théoriquement synthétisables, un nombre supérieur à celui des atomes dans l'univers? La *bioinformatique* peut identifier des molécules adaptées.

Combinée au séquençage de l'ADN, la bioinformatique permet d'identifier des mutations à l'origine de la transformation tumorale de la cellule. Certaines codent pour des *kinases* impliquées dans la prolifération. «La cellule tumorale ne crée jamais rien, elle ne fait que détourner des voies de signalisation existantes, en les modifiant légèrement», précise Olivier Michielin, professeur associé au Département d'oncologie UNIL-CHUV. Ces kinases sont l'une des cibles des nouvelles thérapies en oncologie.

Une représentation virtuelle de la kinase est élaborée par un logiciel en se basant sur ses propriétés physico-chimiques et sa structure en trois dimensions. Pour bloquer la kinase, on lie une petite molécule à une zone de sa surface peu sujette à mutation. Puis le logiciel ajoute à cette molécule un petit fragment, qu'il conserve si cela améliore la liaison avec la kinase. Dans le cas contraire, il teste un autre fragment. En ajoutant petit à petit de nouveaux fragments, «on obtient une molécule ayant de bonnes chances de se lier à la kinase», relève le Dr Vincent Zoete, chef de groupe associé à l'Institut suisse de bioinformatique.

C'est donc en identifiant une cible dans les cellules tumorales et en élaborant des molécules pour les atteindre que la bioinformatique aide à développer des traitements plus susceptibles d'être efficaces.



La bioinformatique a servi à concevoir une molécule (au centre) utilisée pour traiter les cas graves de mélanome. Nommée Vemurafenib, celle-ci inhibe la forme active de la kinase mutée B-Raf V600E, en se liant au site de liaison de l'ATP.
© Dr Vincent Zoete, SIB



parcours

Audrey Megali, biologiste dans un bureau d'études

Quel a été votre parcours?

J'ai étudié la biologie à l'Université de Lausanne, avec une année Erasmus en Ecosse, et j'ai obtenu une [Maîtrise ès Sciences en comportement, évolution et conservation](#). Ensuite, j'ai fait un stage au Centre-nature ASPO de La Sauge et j'ai travaillé au Tierspital à Berne. Enfin, j'ai été stagiaire chez A.MAibach Sàrl, un bureau d'études en environnement à Oron-la-Ville. Ce stage a débouché sur mon emploi actuel. Je travaille sur des projets de préservation et d'aménagement de sites naturels: passages à faune, réseaux agroécologiques, plans de gestion forestiers et revitalisation de cours d'eau.

Que vous ont apporté les stages pour votre poste actuel?

Les stages m'ont permis de découvrir les débouchés et mieux cerner mes intérêts, pour le travail de terrain par exemple. J'ai aussi appris à communiquer avec des gens très différents et approfondi

ma connaissance des oiseaux. Et A.MAibach Sàrl m'a engagée grâce à mon stage chez eux!

Vos études à l'UNIL vous ont-elles bien préparée?

Esprit critique, recherche et synthèse d'informations sont des compétences acquises pendant mes études et très utiles à mon poste actuel. Mais en arrivant ici, j'ai dû en plus apprendre à connaître les lois, les procédures à suivre et les personnes à contacter, et approfondir mes connaissances naturalistes et en géomatique.

Qu'est-ce qui vous plaît le plus dans votre travail?

Apprendre constamment me stimule. Le terrain me plaît beaucoup, même si j'aimerais pouvoir y consacrer plus de temps. C'est gratifiant de voir le résultat de son travail, par exemple un cours d'eau revitalisé selon les recommandations que j'avais faites. Et pendant mes loisirs, je peux profiter de la nature sans penser au travail.

agenda

27 novembre 2014, dès 9h30

[2^e journée de l'innovation pédagogique](#)
Présentations, ateliers et conférence illustrant des méthodes d'apprentissage actives et participatives. Sur inscription. Amphipôle, UNIL-Sorge.

3 et 4 décembre 2014, dès 9h00

[Journées Découverte](#)
Information aux gymnasiens sur les Bachelors de l'UNIL. Amphimax et Amphipôle, UNIL-Sorge.

11 décembre 2014, 17h15

«[De nouvelles opportunités dans le traitement du cancer](#)»
Leçon inaugurale du Prof. George Coukos, chef du Département d'oncologie UNIL-CHUV. Auditoire César Roux, CHUV.

15 décembre 2014, 19h

«[Immunothérapies contre le cancer](#)»
Café scientifique. Café Le Java, Lausanne.

27 janvier au 8 février 2015

«[Superordinateurs contre le cancer de la peau. Venez modéliser un médicament qui sait viser!](#)»
Atelier sur réservation au Musée de la main, en lien avec l'article «Mieux cibler les cellules tumorales».

Jusqu'au 22 février 2015

[LAB/LIFE - Deux expositions sur le vivant](#)
Musée de la main, Lausanne. Pour tout savoir sur les cellules souches et sur le quotidien des chercheurs en sciences de la vie à l'UNIL et au CHUV.

Sur demande

[Plusieurs ateliers sur l'ADN](#)
A faire avec vos élèves, par exemple sur les mutations génétiques. L'Eprovette, laboratoire public de l'UNIL.

coin medias

«[ADN, la réalité dépasse la fiction](#)» RTS, Le 19h30, 26 octobre 2014

«[Stocker la fertilité, un marché en forte croissance](#)» 24heures.ch, 25 octobre 2014

«[Les bourdons de montagne sont menacés selon l'UNIL](#)» 24heures.ch, 21 octobre 2014

«[Liens familiaux: de la fourmi à l'homme](#)» RTS, CQFD, 14 octobre 2014

«[Un Nobel qui donne le blues à nos yeux](#)» RTS, Corpus, 8 octobre 2014

«[Human Brain Project: un an après](#)» RTS, CQFD, 30 septembre 2014

«[Pourquoi les frères et sœurs ne peuvent pas avoir d'enfants ensemble?](#)» RTS, Corpus, 26 septembre 2014

«[Les envahisseurs](#)» RTS, Babylone, 17 septembre 2014

[Revue de presse complète de la FBM-UNIL](#) disponible en ligne chaque mois

impresum

échos du vivant

Une publication de la FBM en collaboration avec ses écoles de biologie et de médecine.

Rédaction et mise en page: Anne Burkhardt.

Comité rédactionnel: Jean-Christophe Decker, Elena Martinez, Liliane Michalik, Manuela Palma de Figueiredo, Peter Vollenweider.

Adresse de la rédaction: Université de Lausanne, Faculté de biologie et de médecine, Unité de communication, Quartier UNIL-CHUV, Rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne.

Pour vous inscrire à cette newsletter électronique: <http://www.unil.ch/echosduvivant/>

