

DEPARTEMENT DES RELATIONS EXTERIEURES
Communication Recherche

Aéropole de Charleroi
Rue des Professeurs Jeener et Brachet, 12 – 6041 Charleroi
Nathalie Gobbe, T +32 (0)71 60 02 06, +32 (0)474 84 23 02,
M ngobbe@ulb.ac.be
Nancy Dath, T +32 (0)71 60 02 03, M ndath@ulb.ac.be

COMMUNIQUE DE PRESSE

Bruxelles, le 23 août 2013

Le Laboratoire Métabolisme de l'ARN de l'Université libre de Bruxelles révèle des caractéristiques décisives de la biogenèse des ribosomes humains, machines moléculaires sophistiquées, essentielles pour décoder l'information génétique et la traduire en protéines fonctionnelles.

Les protéines sont des constituants cellulaires majeurs, qui jouent un rôle structural ou fonctionnel, tandis que les ribosomes sont des acteurs clés de la synthèse des protéines. Les ribosomes sont des machines moléculaires sophistiquées, essentielles pour décoder l'information génétique et la traduire en protéines fonctionnelles.

L'information génétique, transmise de parent à enfant, d'une cellule mère aux cellules filles, se trouve dans une molécule depositaire très stable et assez inerte, l'ADN. À quelques exceptions près, les gènes, qui sont tous encodés dans l'ADN, sont d'abord transcrits en ARN messagers (ARNm), qui sont ensuite traduits par les ribosomes en protéines actives.

Chaque ribosome, qui contient environ 85 éléments fondamentaux (4 ARN et quelque 80 protéines), se compose de deux sous-unités spécialisées : l'une « lit » le message, l'autre assemble les blocs de construction des protéines, à savoir les acides aminés. Malgré un nombre relativement limité de composants, il faut une « ligne d'assemblage » hautement complexe pour synthétiser des ribosomes.

[...] « *Pour une cellule, assembler un ribosome fonctionnel s'apparente à résoudre un puzzle tridimensionnel d'une complexité gigantesque : chaque pièce doit trouver ses partenaires corrects, au bon moment, à la bonne place. Il n'y a pas de place pour l'erreur dans l'assemblage d'un ribosome parce que, dans le ribosome mature, beaucoup de pièces sont si intimement liées qu'il serait difficile de les dissocier sans les casser* » [...]

Comme les ribosomes sont absolument indispensables à l'expression des gènes, une perturbation de leur synthèse conduit irrémédiablement à de graves maladies. En fait, une nouvelle classe de pathologies humaines a été récemment découverte et qualifiée de « maladies ribosomiques » ou « ribosomopathies ».

Les ribosomopathies constituaient le thème de la 9^e Conférence internationale sur la synthèse des ribosomes, co-organisée par le **Professeur Denis Lafontaine – Laboratoire Métabolisme de l'ARN, Université libre de Bruxelles (IBMM, Faculté des Sciences)** -, et qui s'est tenue à Banff, Alberta, Canada, l'été dernier. Au cours de cette réunion, des chercheurs ont expliqué que les ribosomopathies entravent l'hématopoïèse et accroissent le

risque de cancer et que leur étiologie est liée à une mutation dans les composantes ribosomiques ou à une perturbation de la machinerie d'assemblage des ribosomes. Un exemple stupéfiant de ribosomopathie est la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T récemment découverte par la collègue belge du Professeur Lafontaine, le Dr Kim De Keersmaecker (KU Leuven) [1].

Traditionnellement, la biogenèse des ribosomes s'étudiait au mieux chez la levure bourgeonnante (c'est la levure du boulanger). Cet organisme modèle partage bien des caractéristiques avec les cellules humaines, ce qui en fait un outil expérimental extrêmement puissant. Il a fallu plus de 15 ans et des efforts de recherche considérables de la part de dizaines d'équipes du monde entier, y compris celle du Professeur Lafontaine en Belgique, pour identifier les quelque 200 facteurs dont on sait maintenant qu'ils sont nécessaires pour assembler des ribosomes dans la levure.

À présent, dans le numéro du 22 août de *Molecular Cell* [2], l'équipe dirigée par le Professeur Lafontaine explique avoir testé directement dans les cellules humaines la participation de 625 protéines nucléolaires à la biogenèse du ribosome, et avoir identifié, pour la première fois en une seule étude, 286 nouveaux facteurs d'assemblage du ribosome, dont 74 sans équivalents dans la levure.

Cette étude révèle que 38% des facteurs d'assemblage du ribosome identifiés par l'équipe du Professeur Lafontaine ont été liés à des maladies humaines graves, principalement au cancer et à des troubles génétiques. Elle montre en outre que près d'un tiers des facteurs humains identifiés effectuent des fonctions supplémentaires, voire totalement différentes, par rapport à leurs équivalents dans la levure. Cette conclusion est très importante car elle met en évidence des implications fondamentales pour la compréhension des ribosomopathies au niveau moléculaire et pour l'élaboration d'agents thérapeutiques efficaces.

Ce travail fournit un ensemble de données de référence clés et une ressource fondamentale pour la communauté scientifique, y compris pour des équipes multi-disciplinaires et des cliniciens, en offrant des indications utiles pour la recherche sur les pathologies humaines. Il révèle avec force que la biogenèse des ribosomes est bien plus complexe chez les humains qu'on ne le croyait jusqu'ici et il constitue une ressource précieuse pour tous ceux qui étudient les ribosomopathies en identifiant de nouveaux biomarqueurs potentiellement importants de la dysfonction de la synthèse des ribosomes. Une base de données en ligne, riche en informations et pleinement consultable, résumant ce travail est disponible sur la page www.ribogenesis.com.

*Le Professeur Denis Lafontaine dirige l'organisation du 10^e anniversaire de la « **Conférence triennale internationale sur la synthèse des ribosomes** », qui se tiendra à Bruxelles au cours de l'été 2015.*

Contact scientifique :

Denis Lafontaine
Métabolisme de l'ARN, Université libre de Bruxelles
+ 32 (0)2 650 97 71 – Denis.Lafontaine@ulb.ac.be

Références :

1. De Keersmaecker K, *et al.* (2012) Exome sequencing identifies mutation in CNOT3 and ribosomal genes RPL5 and RPL10 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45: 186-190.
2. Tafforeau L, Zorbas C, Langhendries J-L, Mullineux S-T, Stamatopoulou V, Mullier R, Wacheul L, Lafontaine DLJ (2013) The complexity of human ribosome biogenesis revealed by systematic nucleolar screening of pre-rRNA processing factors. *Molecular Cell* 51.