

CANCÉROLOGIE

Le « score iNo » permet d'exploiter tout le potentiel du nucléole

Des chercheurs de l'ULB et de l'UCL ont mis au point cet outil très puissant destiné à faciliter le travail des pathologistes au moment d'établir un diagnostic et un pronostic. Leur étude amène aussi des avancées sur le plan fondamental qui concernent les ribosomopathies et la régulation de la protéine antitumorale p53.

Des chercheurs du Laboratoire de biologie moléculaire de l'ARN (www.LafontaineLab.Com), à l'Université Libre de Bruxelles, sous la direction du Pr Denis Lafontaine, ont développé le « score iNo » ou « indice de perturbation nucléolaire ».

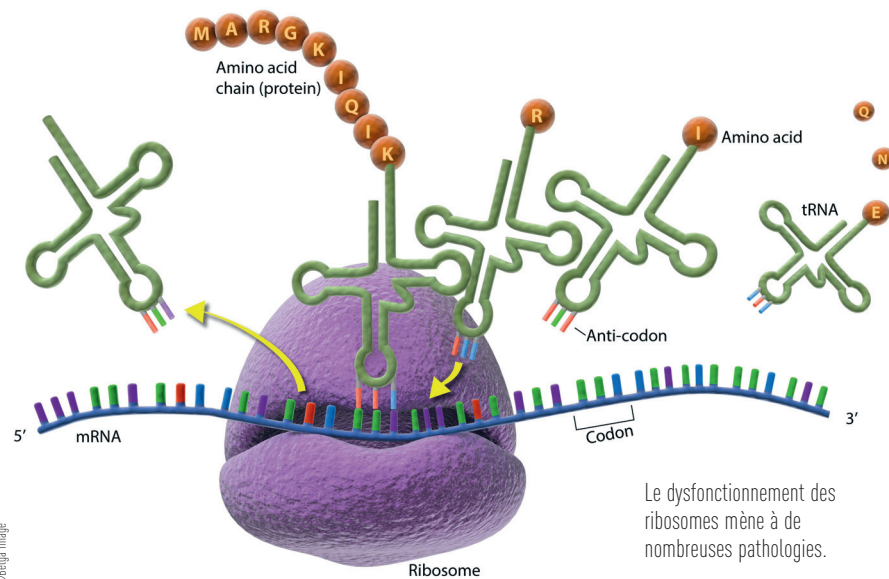
Cet indice innovant fournit des informations validées statistiquement permettant de savoir si la structure nucléolaire d'une cellule est endommagée ou non, et si oui, quelle est la gravité des dommages. Compte tenu du grand potentiel du « score iNo » pour une utilisation en biologie clinique, on peut s'attendre à des applications importantes dans la recherche biomédicale.

Une grande puissance statistique

« Au cœur de nos cellules, nous possédons une nanomachine, le ribosome, qui s'avère indispensable dans la mesure où il fabrique toutes nos protéines, » raconte le biologiste moléculaire Denis Lafontaine.

« Ce ribosome est synthétisé dans un des tiroirs - ou domaines fonctionnels - de la cellule que l'on appelle le nucléole. Or, depuis une centaine d'années, nous savons que la morphologie, la taille et le nombre de nucléoles sont modifiés selon l'état de santé de la cellule. Si, quand on l'observe au microscope, on s'aperçoit que le nucléole a une bonne tête, cela signifie que la cellule est en bonne santé et vice versa. »

« Par ailleurs, les pathologistes du cancer savent très bien que des cellules cancéreuses ont des nucléoles qui sont anormalement grands. Toutefois, faute d'outils quantitatifs



fiables qui soient suffisamment solides pour la mise en œuvre dans les protocoles cliniques de routine, ces mêmes pathologistes n'exploitent pas tout le potentiel du nucléole en tant que biomarqueur diagnostique et pronostic. »

Voilà ce qui a motivé le Pr Lafontaine et son équipe : fournir aux cliniciens l'outil qui leur manquait. Et c'est aussi la raison pour laquelle ils ont fait appel à des ingénieurs programmeurs de l'UCL, dirigés par le Pr Christophe De Vleeschouwer. « Ensemble, nous avons développé un logiciel qui puisse reconnaître la structure du nucléole, nous dire sans équivoque si elle est normale ou pas et quantifier l'anormalité. Notre score

iNo est un outil potentiellement utilisable de manière beaucoup plus systématique, doté d'une grande puissance statistique et qui doit permettre dans le futur d'orienter les patients vers un traitement ou un autre. »

La régulation de p53

Comme preuve du concept, Denis Lafontaine, qui est aussi directeur de recherches au F.R.S. /FNRS, et ses collègues se sont aussi concentrés sur ce qui arrive au nucléole dans les cellules dépourvues de protéine ribosomique.

« C'était comme jouer au Mikado, » poursuit le Pr Lafontaine. « Nous avons

enlevé chaque protéine ribosomique, une à la fois, et demandé à notre microscope robot et nos logiciels : est-ce que la structure nucléolaire est touchée ou non ? »

« Une conclusion majeure de ce travail est que seulement quelques-unes des 80 protéines qui composent le ribosome sont nécessaires pour maintenir l'intégrité du nucléole. Et le plus surprenant c'est d'avoir découvert que les deux protéines ribosomiques les plus importantes pour le maintien de la structure du nucléole sont précisément celles qui jouent un rôle déterminant dans la régulation du niveau de la protéine p53. Or, p53 est une protéine très connue, considérée comme 'bonne' car, si elle est dégradée en permanence dans les cellules normales qui n'ont pas besoin d'être détruites, par contre elle nous protège en tuant les cellules cancéreuses dans lesquelles elle s'accumule. »

Ribosomopathies

Pour Denis Lafontaine, qui a déjà consacré 20 années de sa vie de chercheur au ribosome et au nucléole, cette trouvaille était « tout à fait inattendue ». « C'est beaucoup plus que nous ne l'avions espéré, » se réjouit-il.

« La recherche fondamentale continuera toujours à nous surprendre, » dit-il encore tout en ajoutant qu'il voit dans les résultats de sa dernière étude un indice supplémentaire sur le lien entre l'aspect du nucléole et l'état cancéreux ou non de la cellule mais aussi une connexion directe avec les ribosomopathies, un terme générique sous lequel on a rassemblé il y a quatre à cinq ans d'ici une série de maladies génétiques dont certaines sont connues depuis très longtemps.

« Je songe en particulier à certaines leucémies. Auparavant, nous ignorions quelle était la cause de ces maladies. Aujourd'hui, on se rend compte qu'il s'agit d'un problème dans la fabrication des ribosomes. Les patients atteints de ribosomopathies sont en effet porteurs de mutations dans des gènes qui encodent des protéines ribosomiques. »

Luc Ruidant

Pour plus d'informations : www.LafontaineLab.Com
Source : Nature Communications, 6 juin 2016, DOI : 10.1038/ncomms11390

Des interactions cérébrales anormales desservent la conscience

En ce qui concerne les fonctions cognitives nécessaires pour sortir de troubles de la conscience, la communication entre les réseaux est plus importante que la connectivité au sein de ces réseaux. Tel est le principal enseignement que le Dr. Carol Di Perri, chercheuse au Coma Science Group (GIGA Neurosciences, Université de Liège), retire d'une étude qu'elle a dirigée. Cette étude, qui vient d'être publiée par l'Université de Liège et le CHU de Liège, a été coordonnée par les professeurs Athena Demertzi, Steven Laureys et Andrea Soddu.

Au cours des dernières années, de nombreux tra-

voux ont montré que, même lorsque le cerveau est « au repos », qu'il n'est engagé dans aucune tâche spécifique, il fonctionne toujours. Et il existe deux réseaux liés à la perception, l'un du monde extérieur, l'autre des pensées internes. Jusqu'à présent, les travaux sur les troubles de la conscience étaient principalement axés sur la connectivité au sein de chacun de ces réseaux plutôt que sur leurs interactions fonctionnelles.

Mais l'étude liégeoise montre quelque chose de plus subtil. Au terme d'une comparaison réalisée chez 21 patients en état végétatif, 24 en état de conscience

minimal, 13 ayant émergé de cet état de conscience minimal et 35 sujets témoins, les chercheurs ont découvert une communication pathologique entre les deux réseaux liés à la perception.

A l'inverse, chez les patients qui ont récupéré d'un état de conscience minimale, les interactions habituelles entre les réseaux sont partiellement conservées, bien qu'il n'y ait pas de différences dans la connectivité au sein de chaque réseau.

« Les deux réseaux de neurones interagissent de manière concurrente dans le cerveau humain, de telle sorte que les patients qui sortent d'un état de consci-

ence minimale oscille entre perception du monde extérieur et de leurs pensées intérieures d'une manière intégrée », explique le Pr Soddu.

« Nos résultats éclairent les mécanismes qui sous-tendent la fonction neuronale nécessaire pour sortir des états de conscience altérés et ils soulignent l'importance des interactions entre réseaux dans l'émergence de fonctions cognitives supérieures, » estime pour sa part le Pr Laureys, directeur du Coma Science Group et neurologue au CHU de Liège. « Ils pourraient conduire à de nouvelles options thérapeutiques. »

L. R.

Source : The Lancet Neurology, 27 avril 2016, DOI : 10.1016/S1474-4422(16)00111-3