



RUTH LUTHI-CARTER
RUTH.LUTHI-CARTER@EPFL.CH
LABORATOIRE DE NEUROGÉNOMIQUE FONCTIONNELLE,
FACULTÉ SV, EPFL

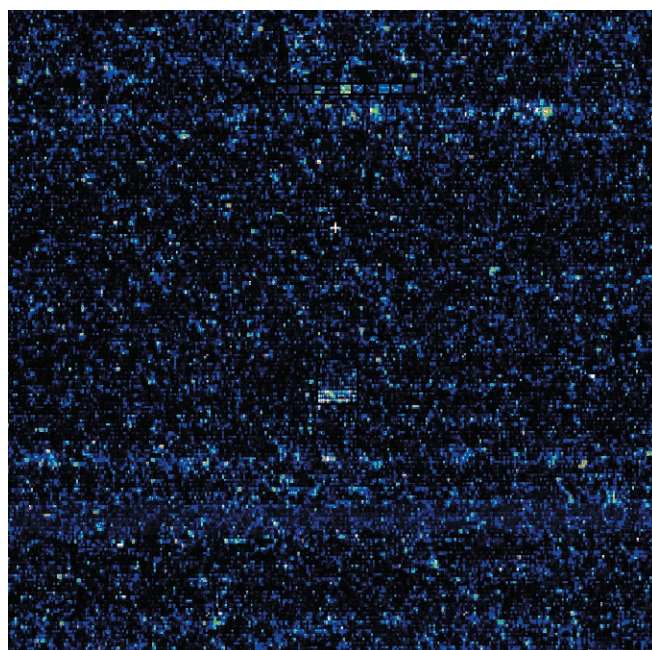


ETIENNE REGULIER
ETIENNE.REGULIER@EPFL.CH
LABORATOIRE D'ÉTUDE SUR LA NEURODÉGÉNÉRESCENCE,
FACULTÉ SV, EPFL

PUCES, GÈNES ET ADN

Le nouveau Laboratoire de Neurogénomique Fonctionnelle de l'EPFL (LNGF), dirigé par le Professeur Ruth Luthi-Carter, vise à développer la technologie des profils d'expression de gènes par puces à ADN pour découvrir l'implication de nouvelles molécules dans les fonctions cérébrales et dans les maladies neurodégénératives. Le LNGF utilisera cette technologie de haute capacité de traitement pour étudier les effets d'agents pharmacologiques, environnementaux et de protéines pathogènes sur le patrimoine génétique des mammifères. Cette information sera alors utilisée pour la compréhension de modifications moléculaires dans les processus neuronaux.

IMAGE D'UNE MICROPUCE À ADN. CHAQUE SIGNAL FLUORESCENT CORRESPOND AU NIVEAU D'EXPRESSION D'UN GÈNE PARTICULIER. CETTE PUCE A ÉTÉ EXPOSÉE À L'ACIDE NUCLÉIQUE DU CERVEAU D'UN ANIMAL HUNTINGTONIEN TRAITÉ AVEC UN MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL



La technologie d'étude de l'expression de gènes est basée sur la fixation de sondes fluorescentes sur des séquences ADN spécifiques déposées sur un support solide (la puce). Ainsi, en un seul passage et après acquisition numérique quantitative de l'image de la puce analysée (par scanner), les modifications d'expression de plus de 10'000 gènes sont accessibles. Ainsi, en utilisant deux ou trois supports de ce type, l'effet d'un traitement particulier sur le génome complet d'un mammifère est théoriquement couvert. Le développement d'une plate-forme technologique permettant une analyse de l'expression des gènes est très récent. Le domaine de la génomique fonctionnelle a connu une expansion énorme grâce à l'analyse et à la compilation des séquences de l'ADN par une collaboration internationale. La commercialisation d'équipements permettant la création et l'archivage de puces à ADN de haute densité a également permis une nouvelle avancée de la technologie. Cette approche peut être appliquée de manière globale pour étudier les différences entre cellules et tissus dans différentes conditions. La technologie à puces ADN représente donc un outil bioanalytique très puissant qui, on l'imagine aisément, génère un volume de données à traiter extrêmement important. Afin d'analyser, traiter et stocker ces données, une collaboration étroite des biologistes avec leurs homologues biostatisticiens et bioinformaticiens est

nécessaire. En effet, en plus de l'extraction de données sur les changements d'expression de gène, une part importante des développements futurs portera sur l'extrapolation de la fonction de protéines cellulaires à partir du gène. Le développement de bases de données et de modèles moléculaires (algorithmes) joueront un rôle primordial.

Dans ce cadre, le LNGF collaborera avec ces spécialistes au sein de la communauté scientifique lausannoise mais également dans le cadre d'un consortium suisse (*nationwide Swiss Array Consortium - SAC*). Ces interactions permettront de mettre en relation des experts sur les aspects divers du traitement des puces à ADN, *i.e.* fabrication des puces, détection par fluorescence, traitement de l'ARN (acide ribonucléique), de l'ADN (acide désoxyribonucléique), analyse des séquences de protéines, des bases de données et amélioration des stratégies d'extraction. La communauté scientifique de l'arc lémanique travaille également à la mise en réseau des chercheurs intéressés par l'application des puces à ADN. On peut notamment citer la création du centre intégratif de génomique (CIG) et du centre d'ADN à puces (DAF – *DNA Array Facility*) tous deux situés sur le campus universitaire lausannois.

Ruth Luthi-Carter a préalablement étudié la maladie de Huntington au *Massachusetts General Hospital* de Boston. Ses travaux ont notamment porté sur la compréhension du rôle toxique de l'huntingtine, protéine responsable de la maladie d'Huntington. En effet, alors que la forme normale de cette protéine est nécessaire au maintien de certaines fonctions cellulaires, la forme mutée de l'huntingtine induit progressivement la mort sélective des cellules neuronales. Cette dysfonction induite provient d'une perturbation importante de la machinerie cellulaire de la cellule notamment au sein de l'ADN et des facteurs essentiels à la production des composants cellulaires. Ainsi, les travaux de Ruth Luthi-Carter ont démontré que la transcription, processus par lequel une séquence d'ADN fournit l'information à la cellule, était affectée par l'huntingtine mutée. De ces observations et par l'étude des gènes affectés, les mécanismes pathologiques conduisant à la mort cellulaire pourront être élucidés. Le LNGF poursuivra donc au sein de l'EPFL ces études fondamentales sur l'implication génique dans la maladie d'Huntington mais étudiera également des traitements de thérapie génique envisagés pour diverses maladies neurodégénératives en collaboration avec l'équipe du Professeur Aebischer (LEN). La compréhension de ces mécanismes moléculaires devrait permettre de trouver un moyen de bloquer le processus pathologique par des traitements thérapeutiques appropriés. Ces informations sont particulièrement cruciales pour les maladies neurodégénératives pour lesquelles il n'existe encore aucun traitement efficace. Le LNGF évaluera également les effets bénéfiques potentiels de traitements expérimentaux agissant sur la transcription des gènes. En plus de ses travaux sur les maladies neurodégénératives, le laboratoire s'intéressera à l'étude des fonctions cérébrales au niveau moléculaire. Alors que chez les organismes primitifs le nombre de gènes activés par un facteur donné est relativement bien caractérisé, peu de chose sont connues concernant les gènes cibles d'un facteur de transcription chez les mammifères. Ceci est particulièrement vrai pour les cellules neuronales très hétérogènes.

«Je suis personnellement très enthousiaste par la participation du LNGF au Swiss Array Consortium» confie Ruth Luthi-Carter. *«Je pense que ce forum permettra aux chercheurs suisses de travailler ensemble vers un but commun, à savoir exploiter l'énorme quantité d'information générée par le séquençage du génome humain, information désormais accessible à la communauté scientifique. Ce genre d'approche multidisciplinaire mènera assurément à des collaborations fructueuses entre biologistes et informaticiens afin d'exploiter l'ensemble des possibilités de cette technologie très prometteuse qu'est l'analyse par puces ADN».* ■

