

Introduction aux rythmes biologiques

Francis LEVI

**INSERM E 0118 « Chronothérapeutique des Cancers »
Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France**

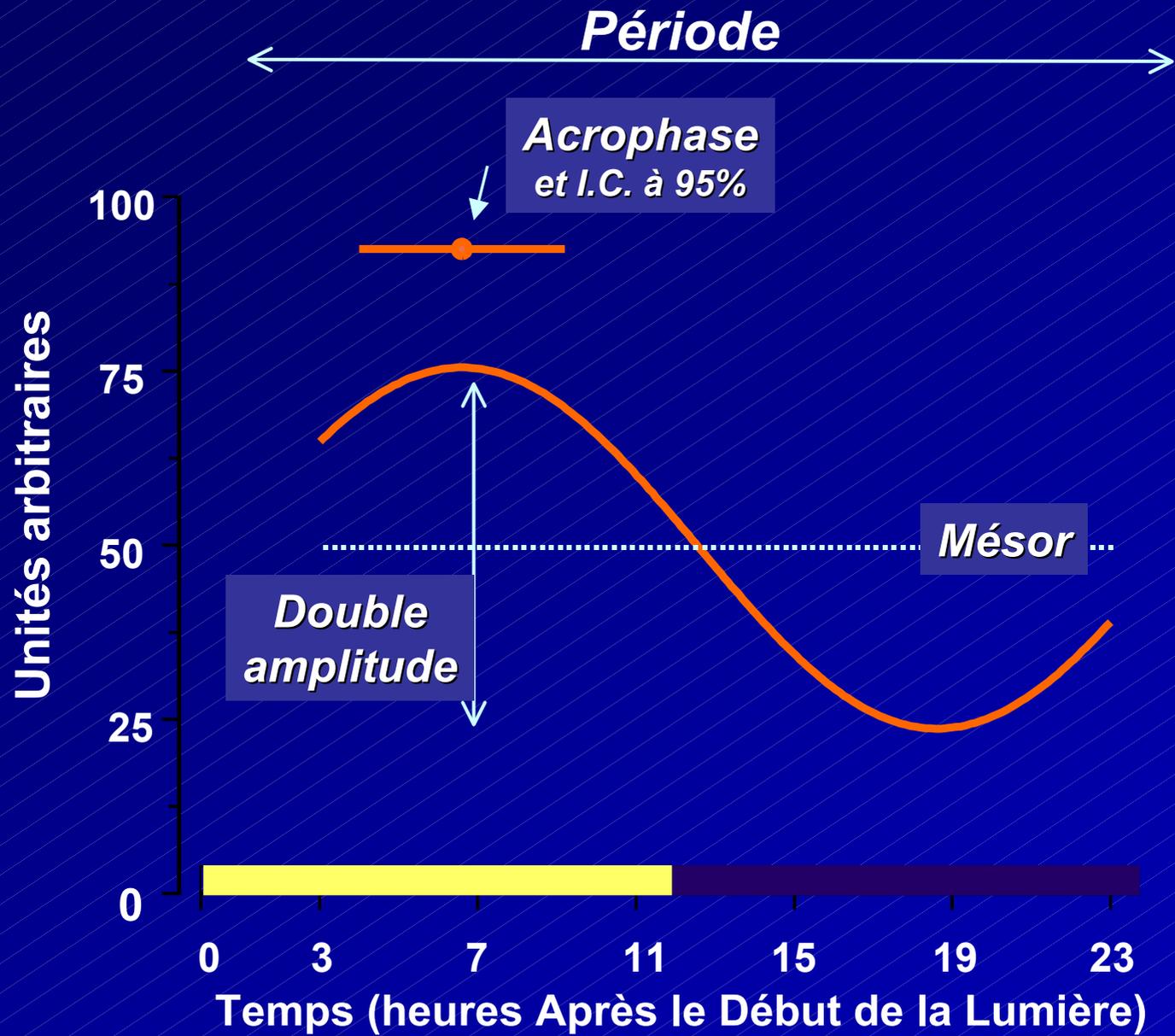
Rythmes Biologiques

- **Descriptif**



- **Neurosciences**
- **Biologie moléculaire**
- **Applications médicales**





Synchroniseur

Période

- **circadienne (20 à 28 h)**
- **ultradienne (< 20 h)**
- **infradienne (> 28 h)**
 - **circaseptaine**
 - **cycle de fertilité (estral, ovarien)**
 - **circannuelle**

Rythmes biologiques

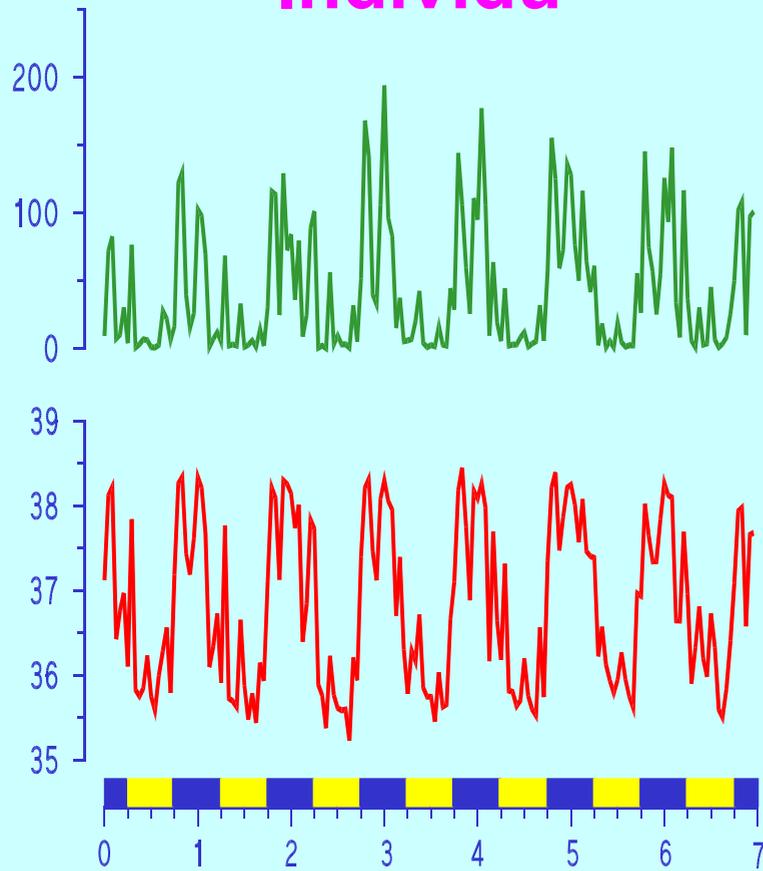
Période

- | | |
|-----------------------------|---------------|
| • Rythmes neuronaux | 0.01-10 s |
| • Rythmes cardiaques | 1 s |
| • Oscillations du calcium | 1 s - 30 mn |
| • Oscillations biochimiques | 1-20 mn |
| • Cycle mitotique | 10 min - 24 h |
| • Rythme circadien | 20 - 28 h |
| • Rythmes hormonaux | 10 min - 3 h |
| • Cycle ovarien | 28 jours |
| • Rythmes annuels | 1 an |

Rythmes circadiens de température et d'activité chez la Souris en LD 12:12

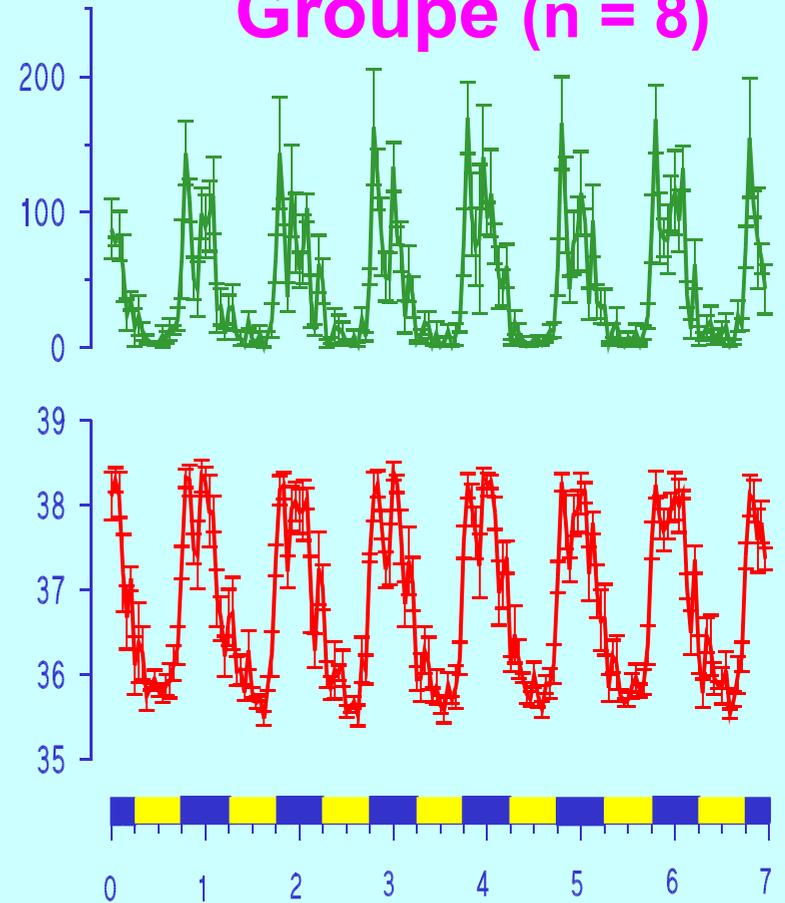
Activité (unités)

Individu



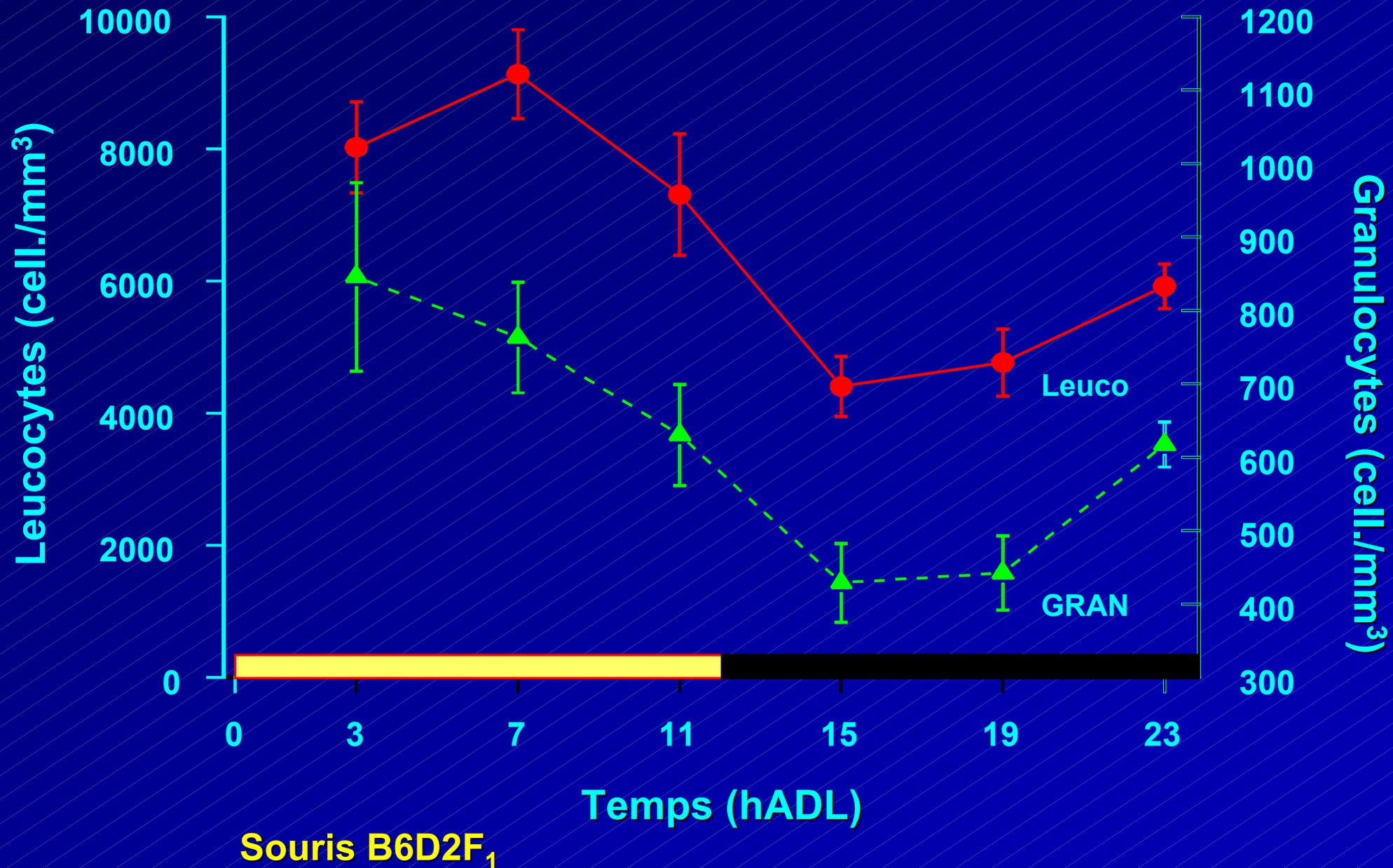
Température (°C)

Groupe (n = 8)

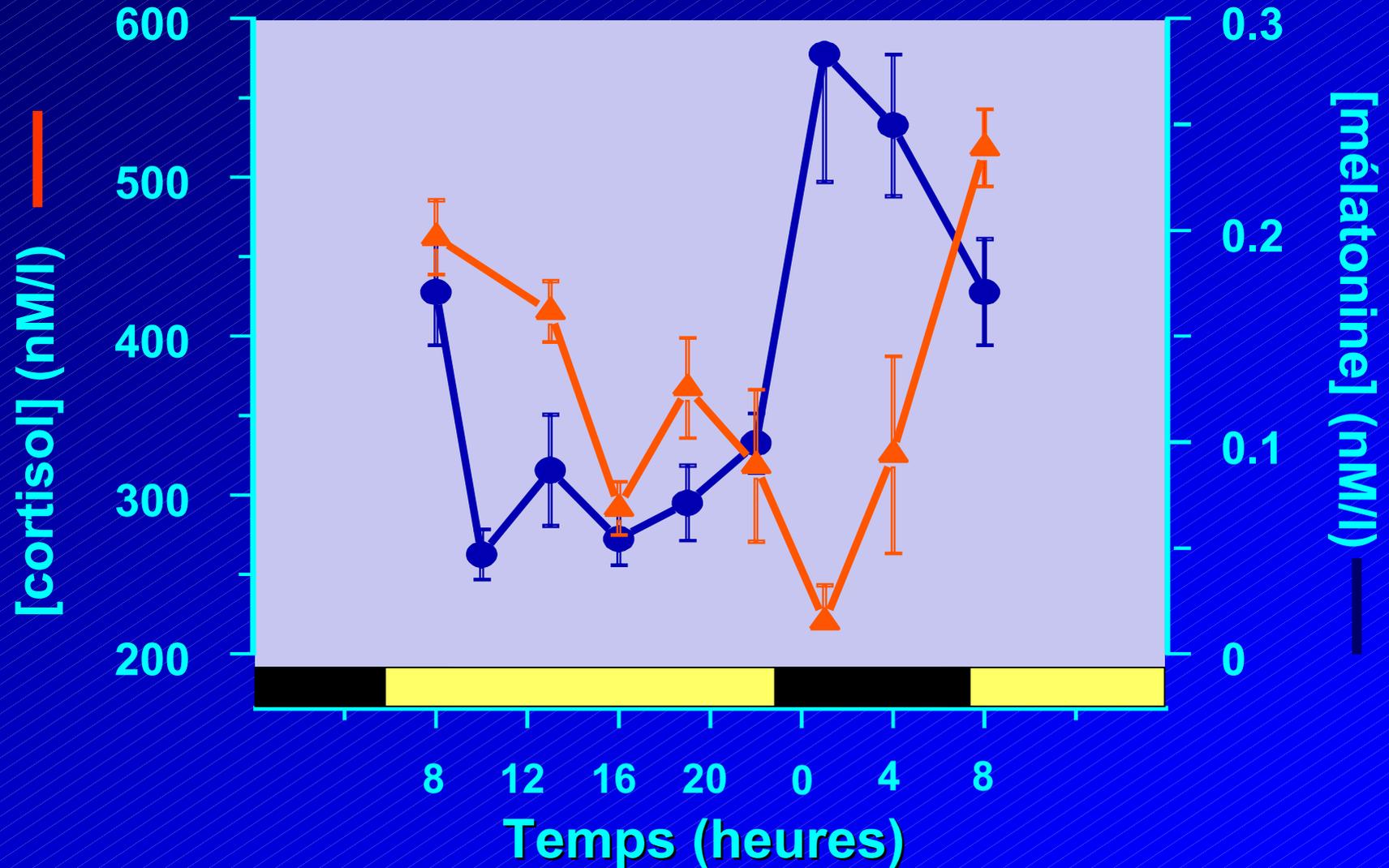


Jours

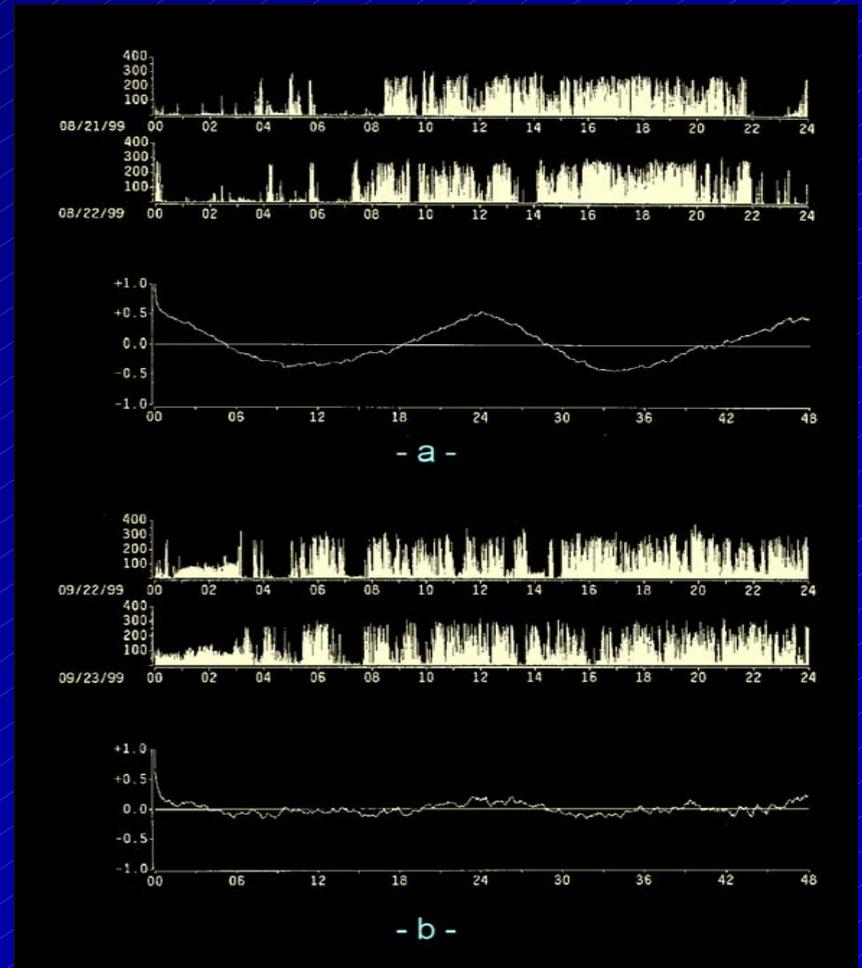
Rythme circadien des globules blancs circulants



Rythme du cortisol et de la mélatonine plasmatiques chez 18 patients cancéreux

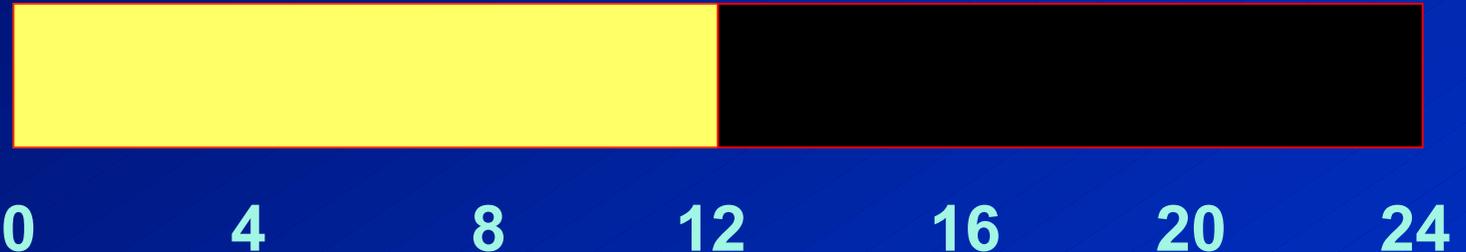


Cycle activité-repos mesuré par actimétrie



Heures Après le Début de la Lumière (hADL)
Hours After Light Onset (HALO)
Zeitgeber Time (ZT)

**Rat, Souris,
Hamster**
LD 12:12



Repos

Activité

Humains



Heure locale

Synchronisation



Structure circadienne

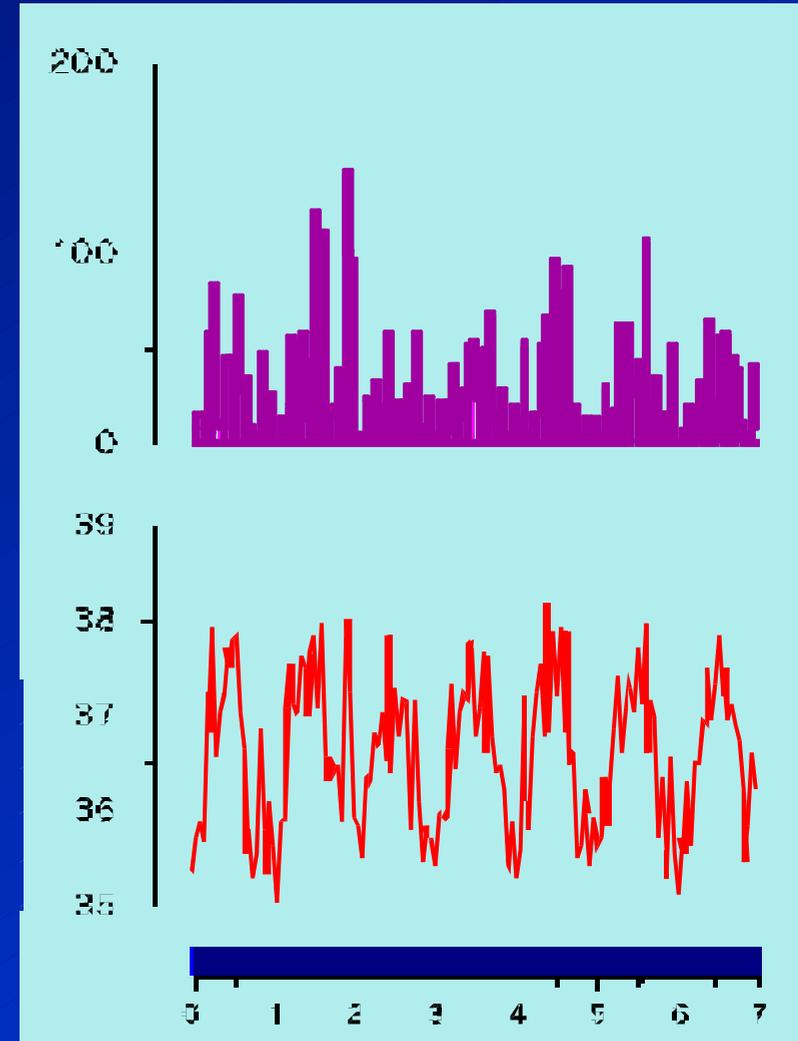
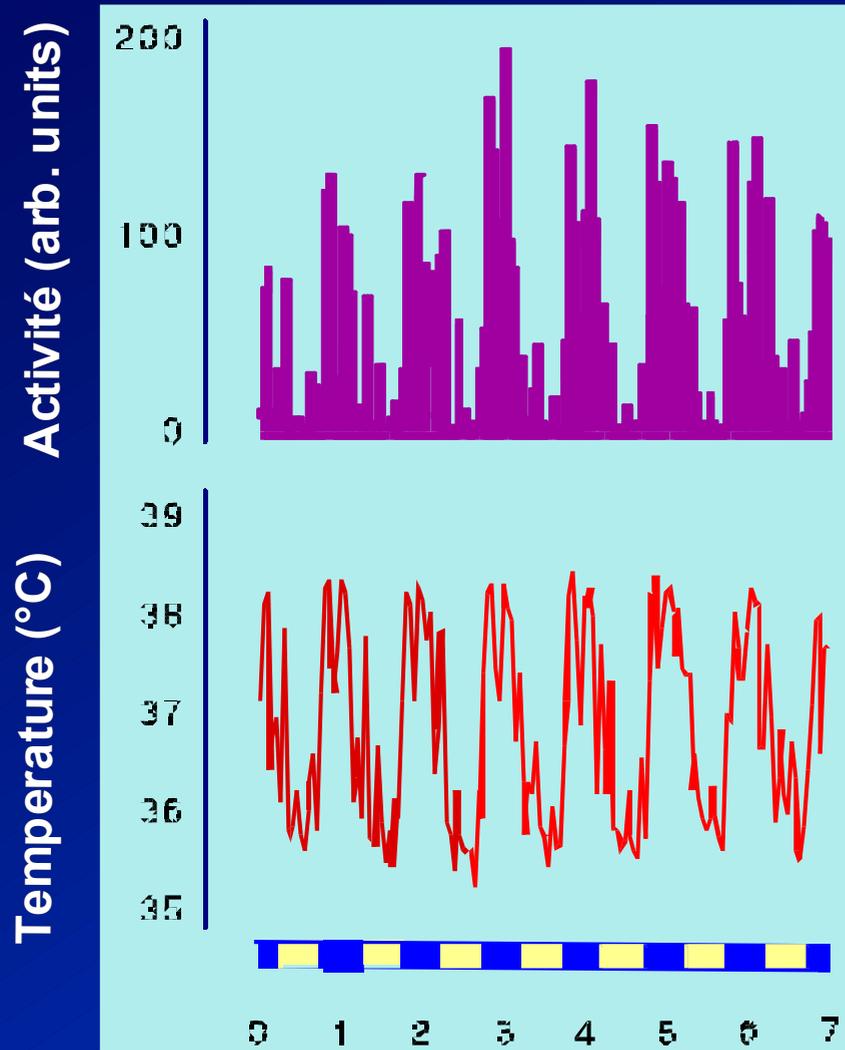
Rythmes circadiens

- endogènes
- ubiquitaires
- horloge centrale (mammifères)
- gènes spécifiques

Rythmes endogènes chez la souris B6D2F₁

LD 12:12

DD (19 semaines)

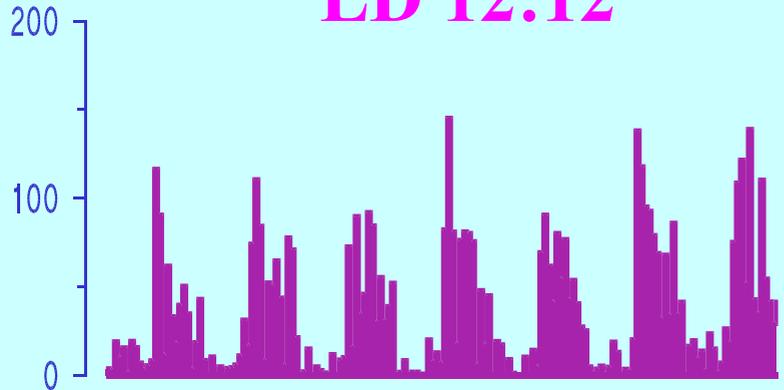


Jours)

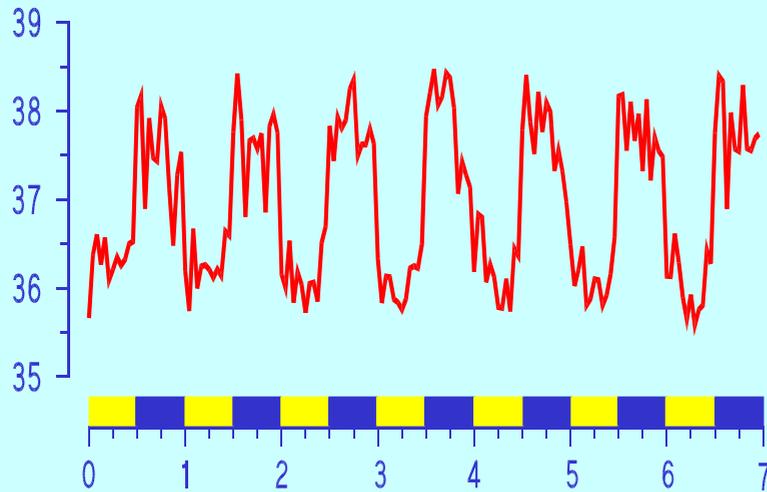
Rythmes circadiens de température et d'activité chez la Souris en LD 12:12 ou en LL

Activité (unités)

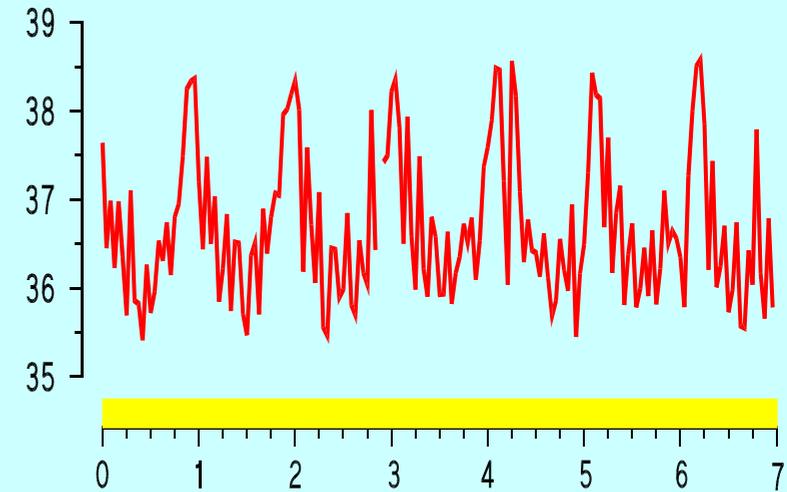
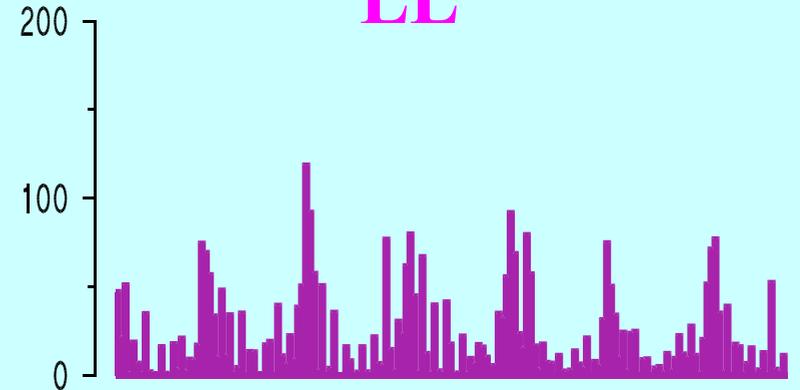
LD 12:12



Température (°C)



LL

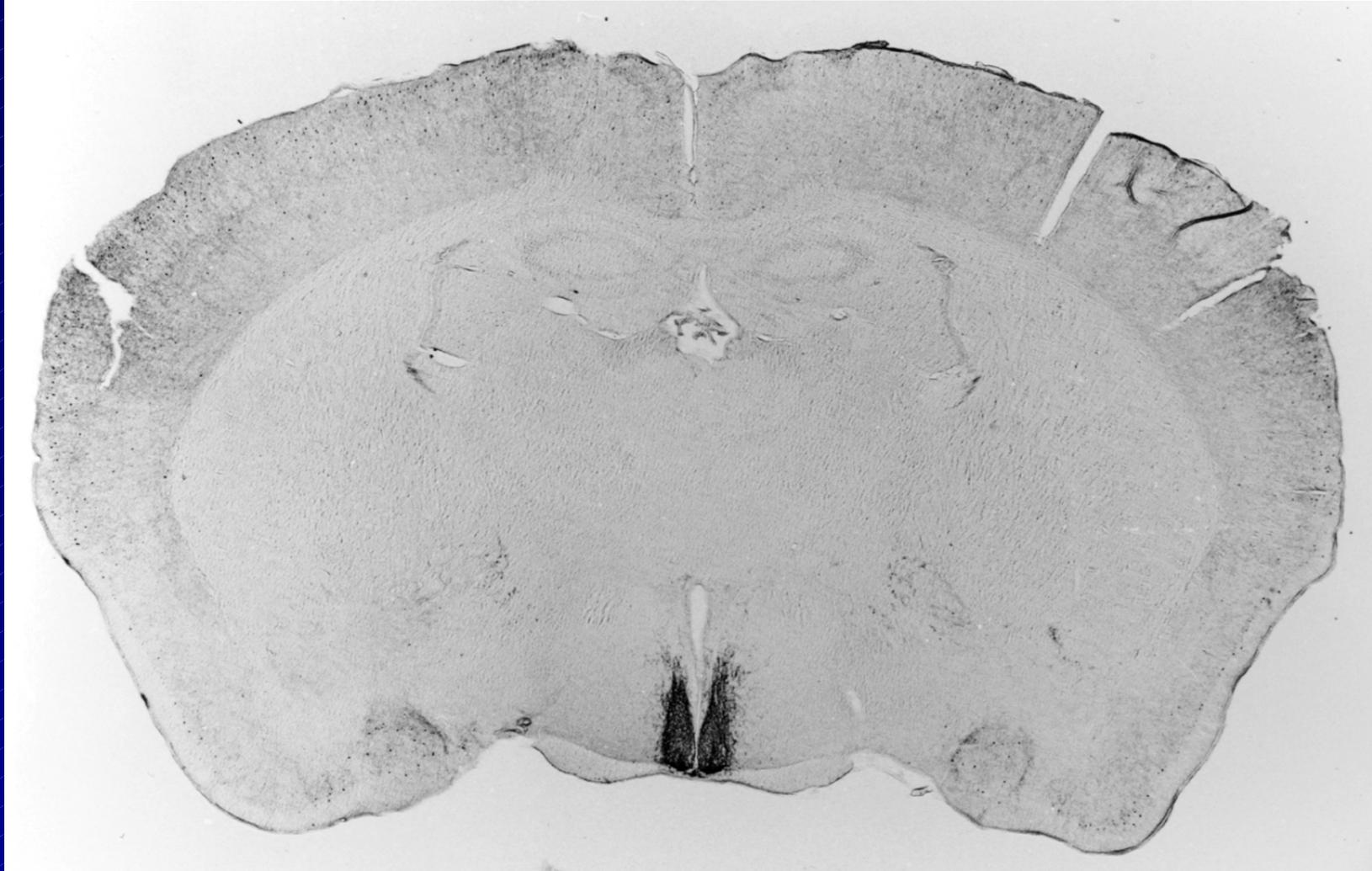


Jours

Endogénicité des rythmes circadiens chez l'Homme

- **Expériences d'isolement prolongé (> 300)**
- **Suppression des synchroniseurs (effet de masque)**
 - **lumière tamisée constante**
 - **alimentation contrôlée**
 - **position**

Noyau suprachiasmatique de souris



Modèle de souris avec lésion des NSC

Témoin

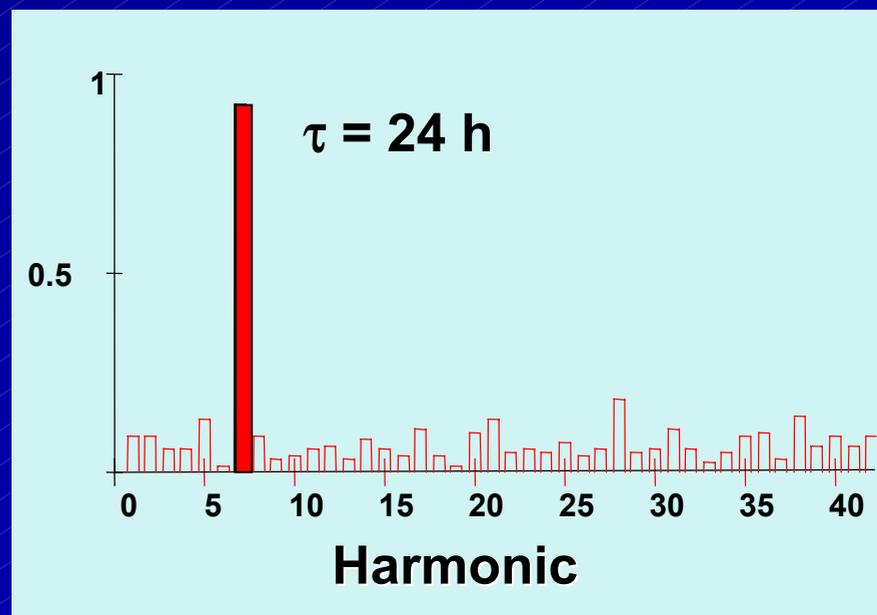
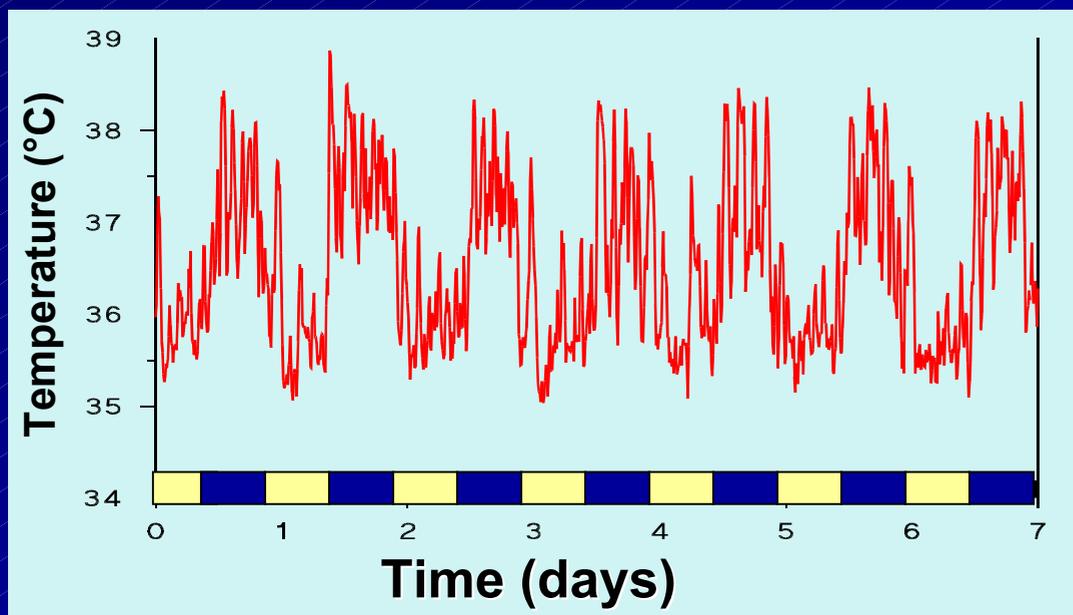
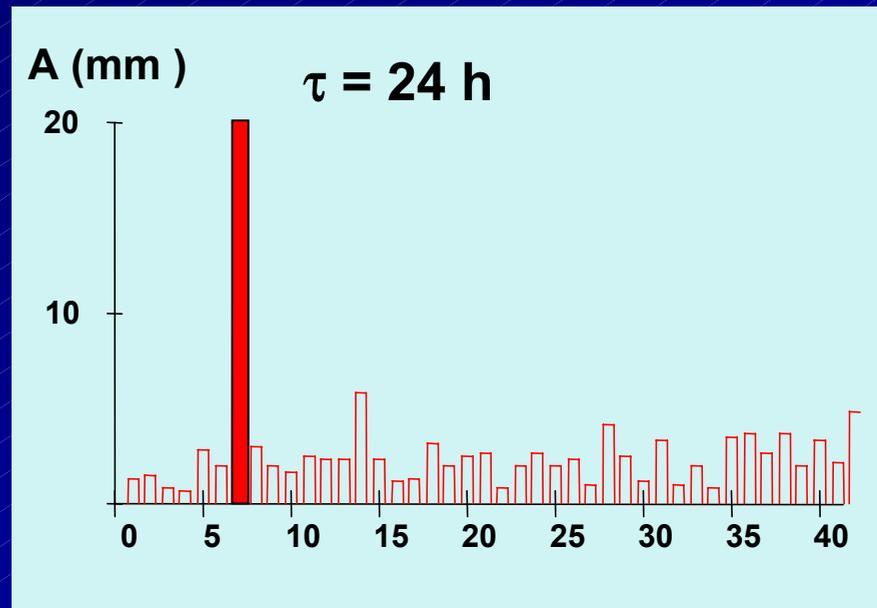
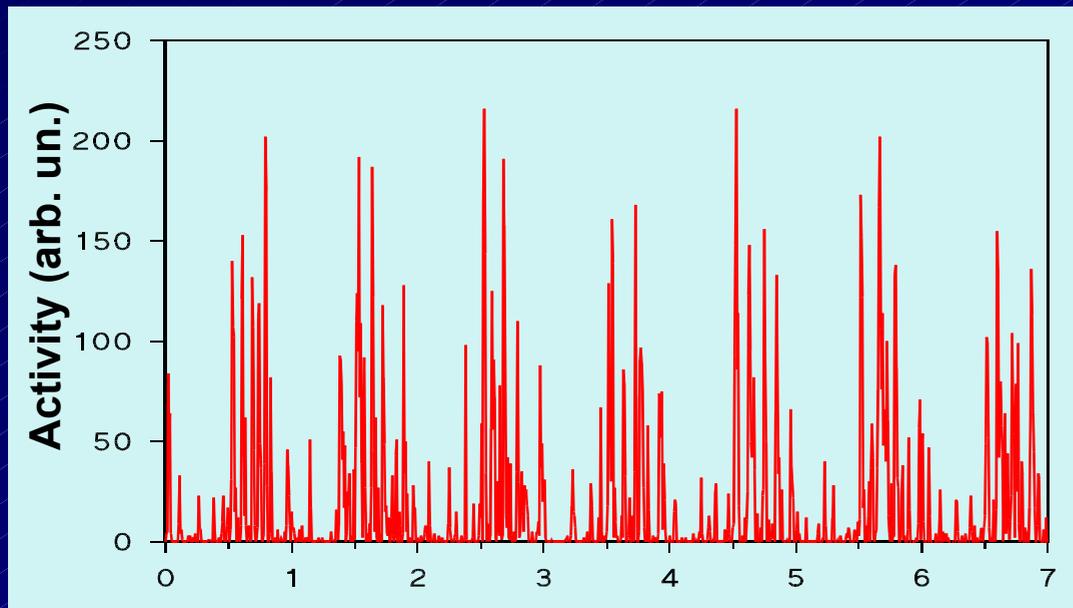


NSC(-)

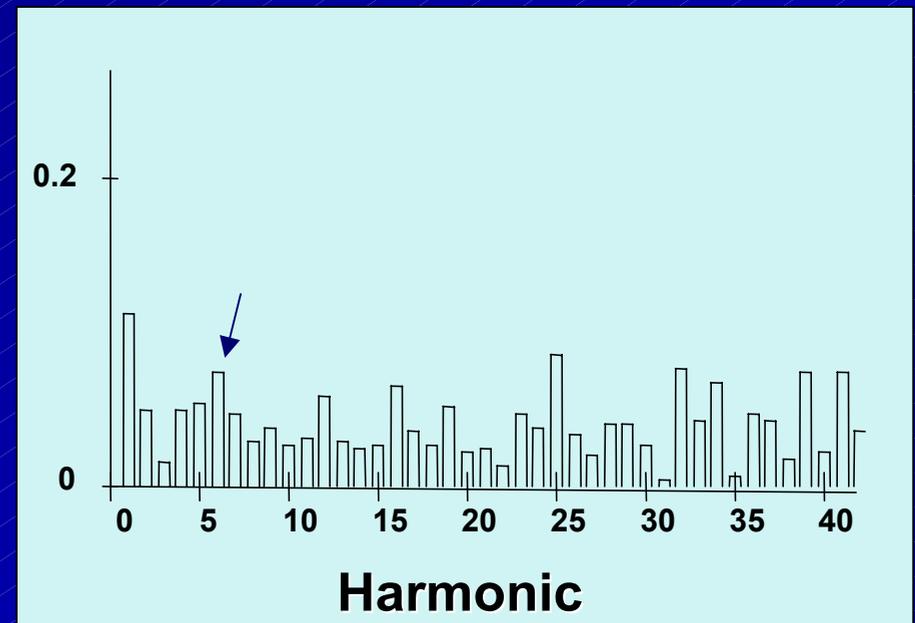
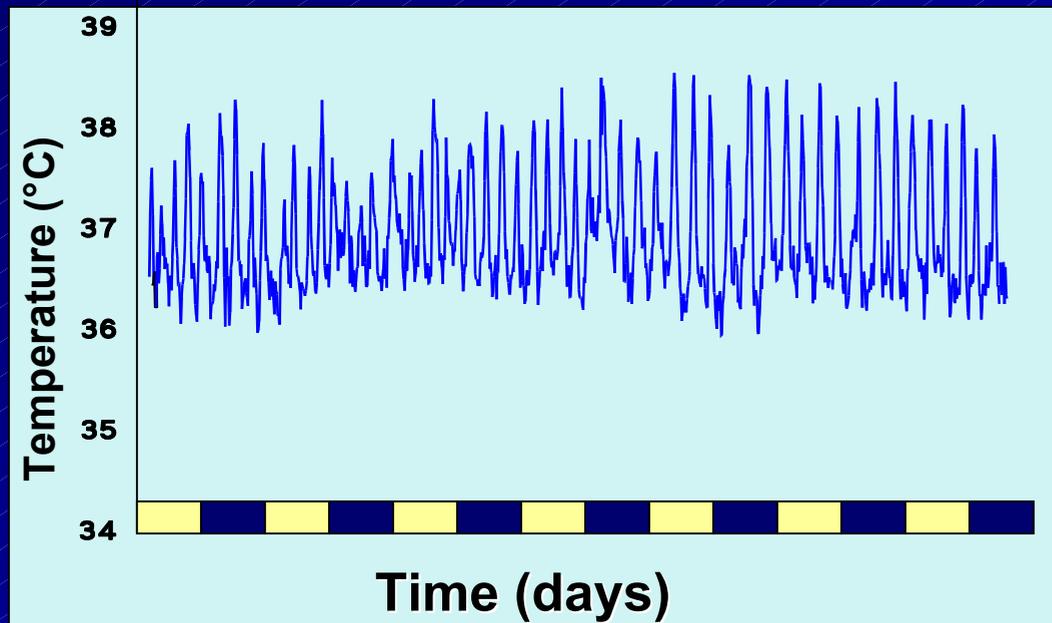
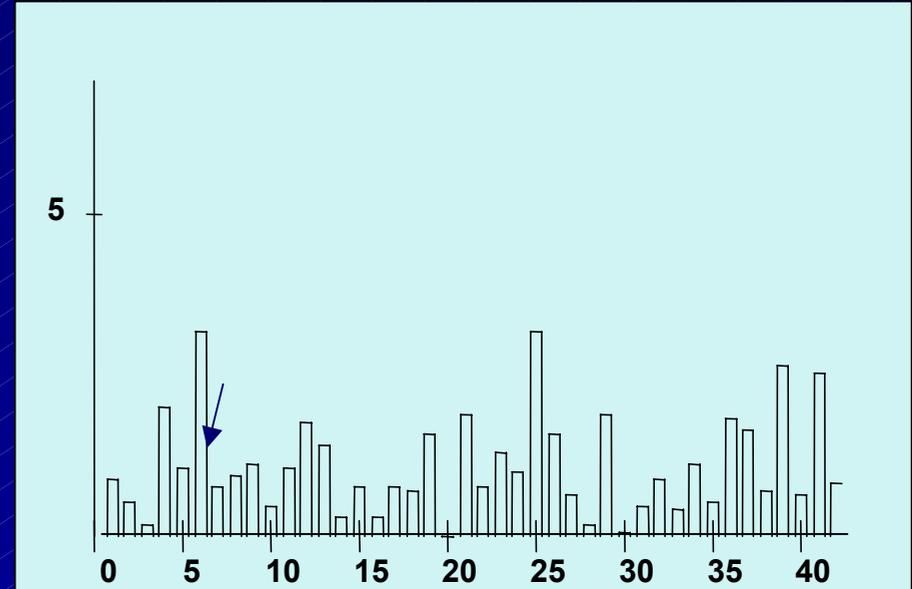
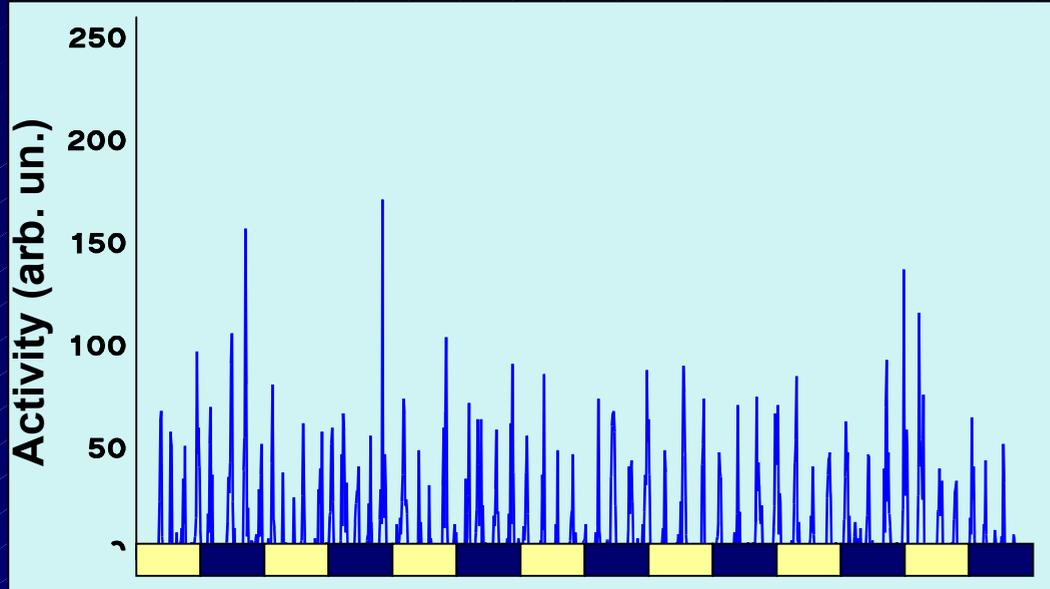


Immunocoloration PHI

Cycle activité-repos et rythme thermique (souris témoin)



Cycle activité-repos et rythme thermique (souris avec NSC détruit)

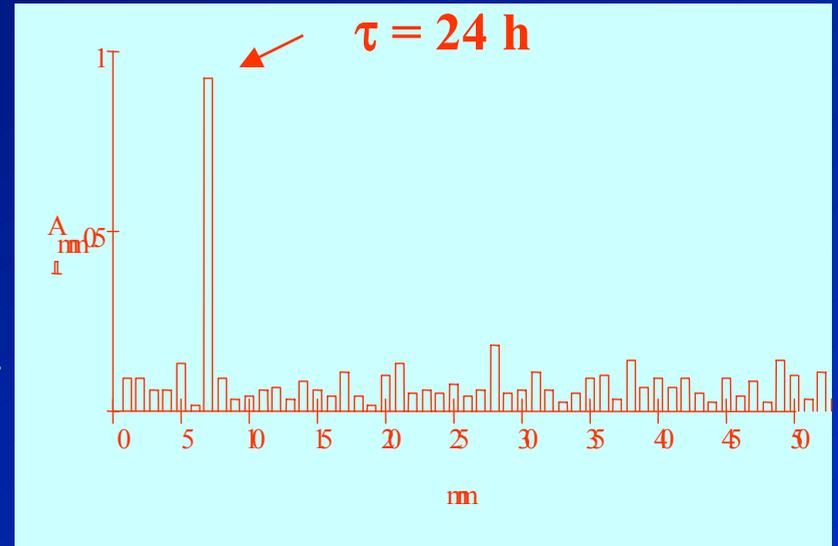
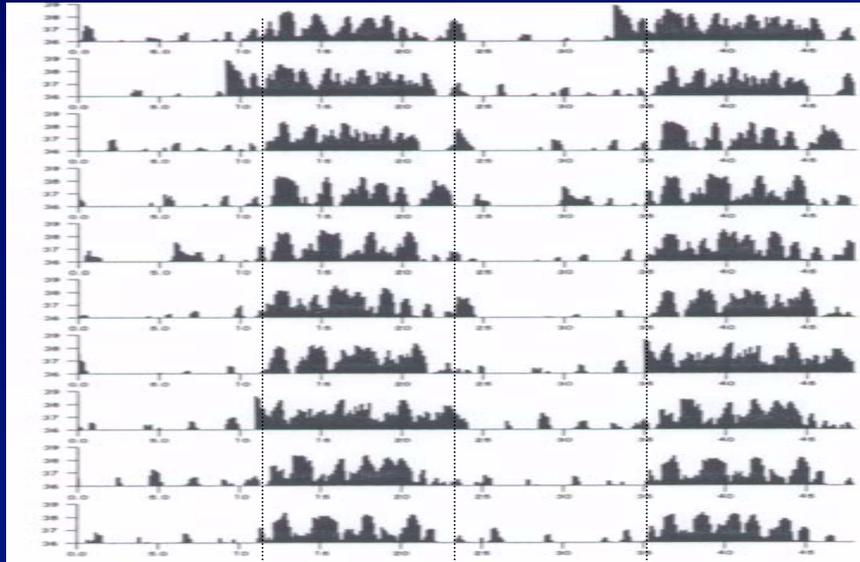


Température péritonéale

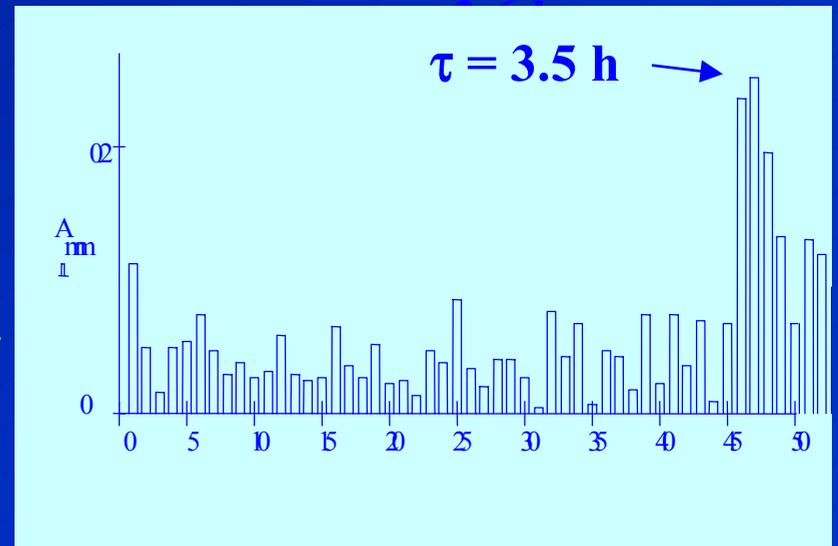
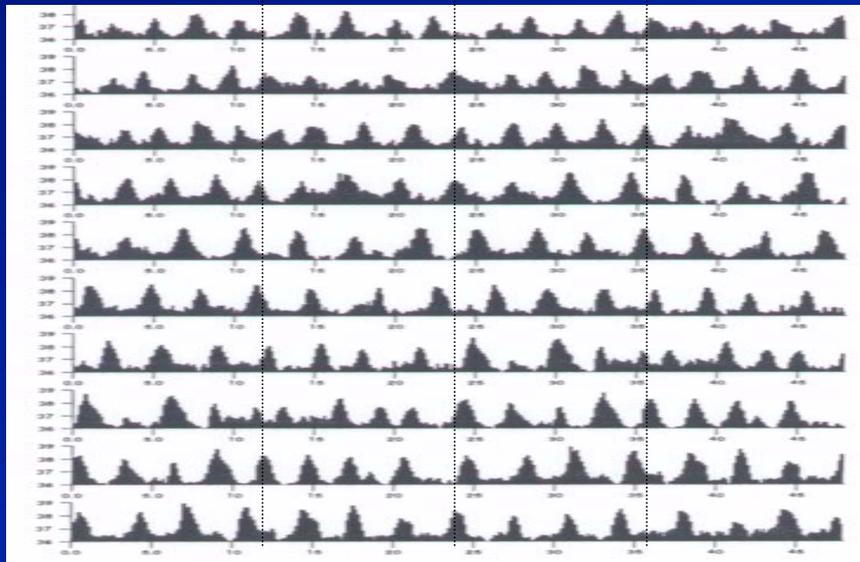
Double-tracé

Analyse spectrale

Témoin



NSC (-)



0 12 24 12 24
Heures après le début de la lumière

Cycle activité-repos

Drosophile

d-per
d-tim

Homologues

d-clock
d-cyc
d-cry

Rongeurs

Souris

m-clock
m-bmal-1

Rat

r-per1
r-per2

Hamster

tau
(*cklε*)

Homologues

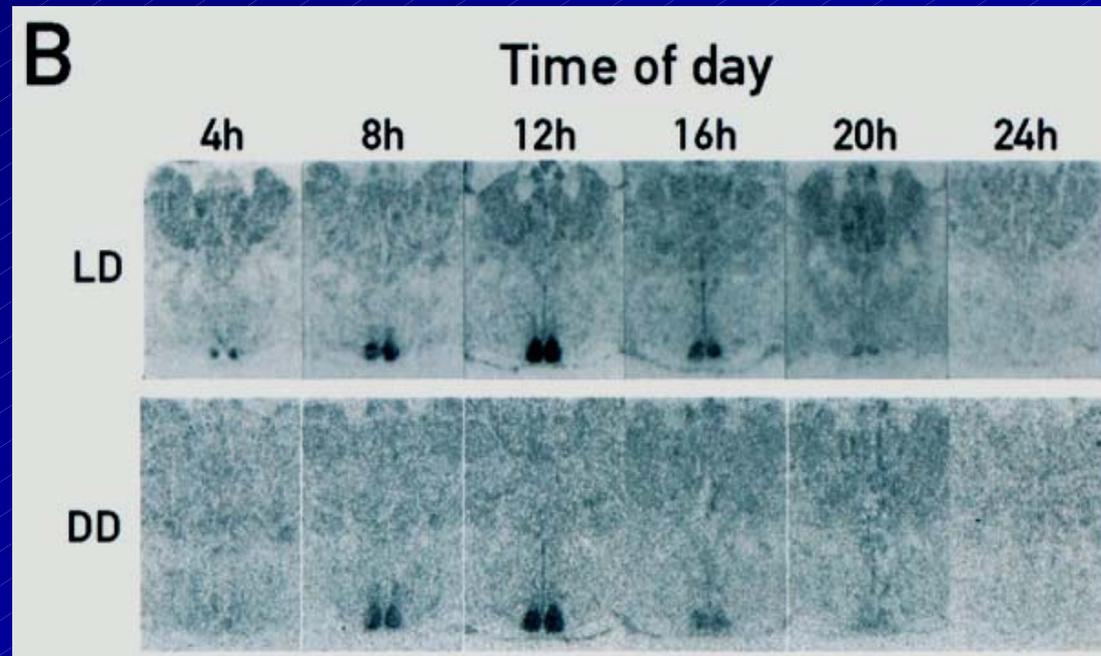
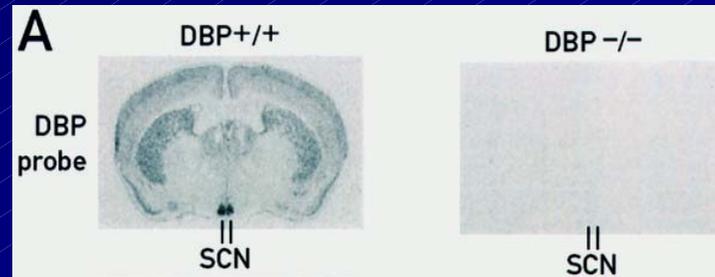
m-per1
m-per2
m-per3
m-tim
m-cry1
m-cry2

Autres homologues

Clock
Poisson zèbré

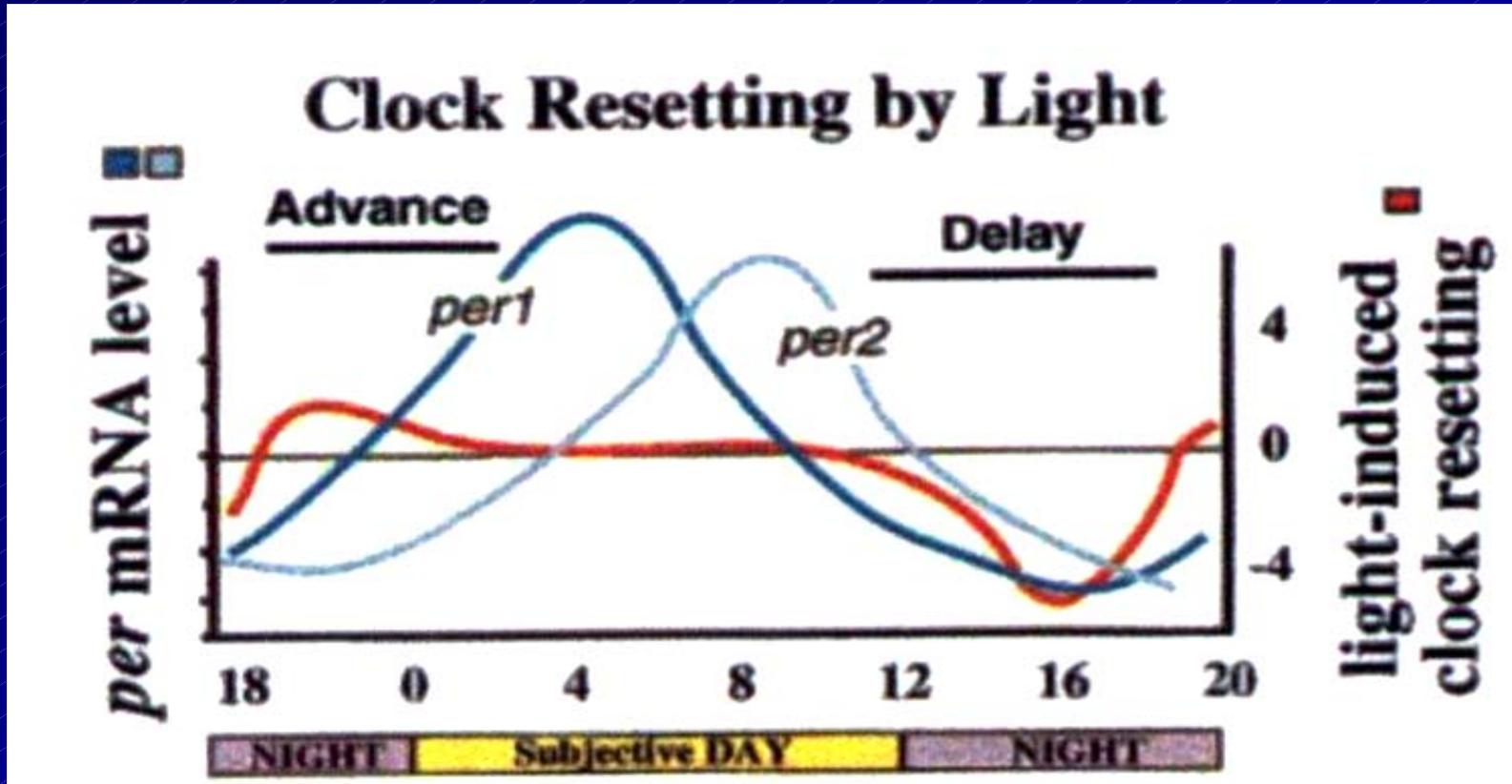
Per, tim,
clock,
bmal-1, cry
Homme

Rythme circadien de l'expression de gènes dans les NSC



Schibler et coll., 1997

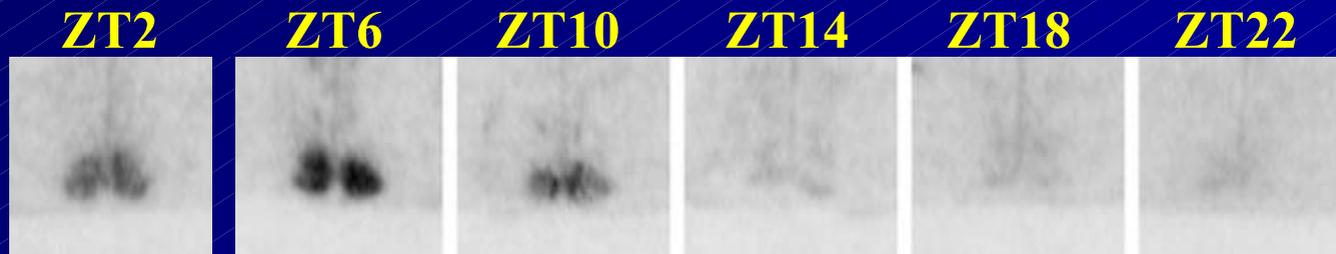
Réponse de phase à la lumière



Temps (heures)

Décalage de phase des rythmes d'expression de Per1 dans les NSC et dans les tissus périphériques

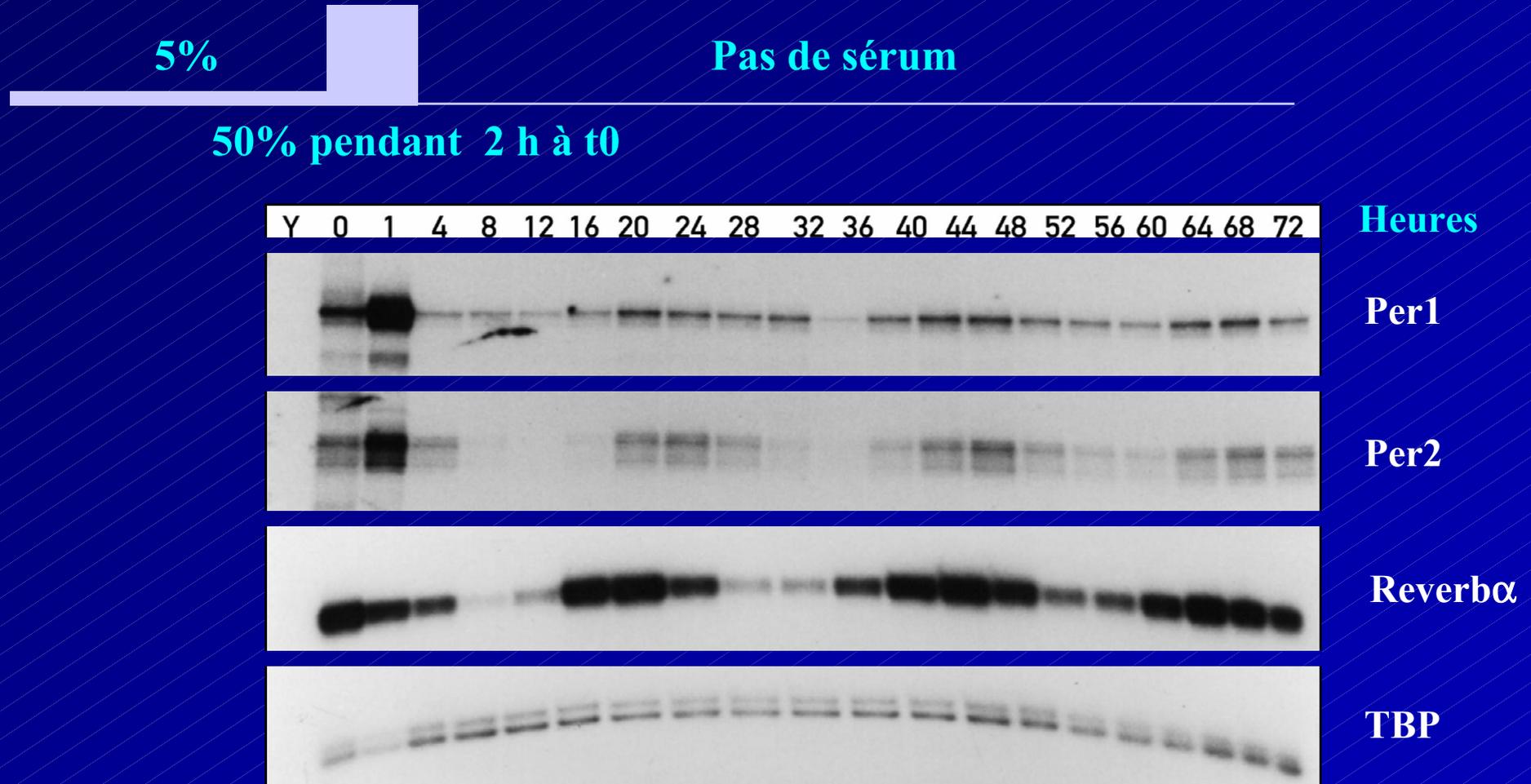
ARNm Per1 dans les NSC



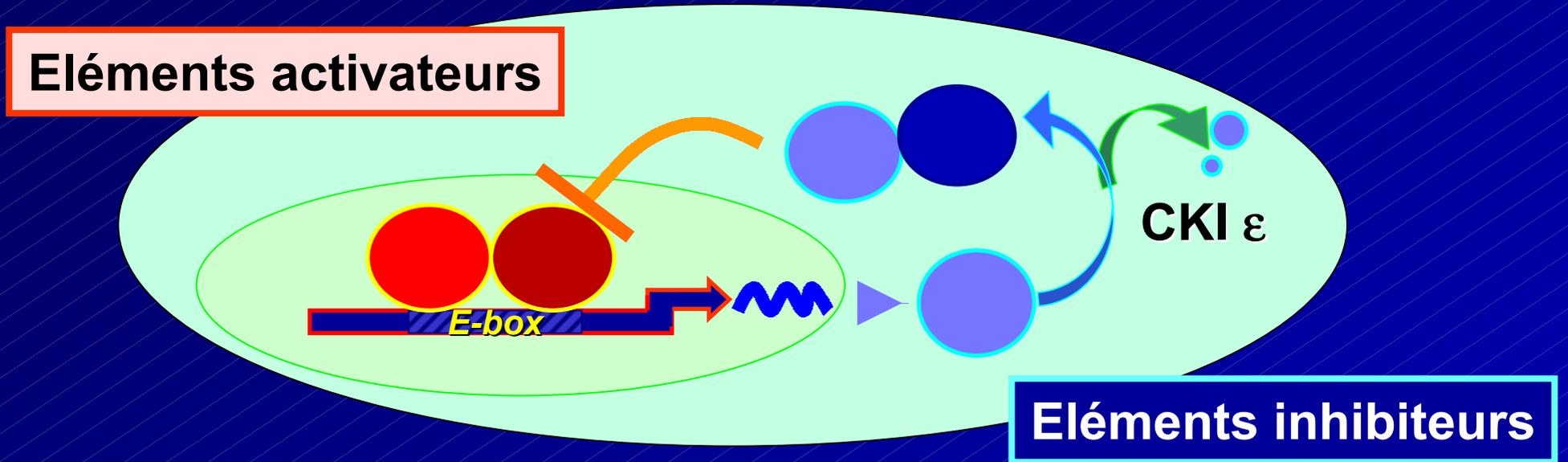
ZT2 ZT6 ZT10 ZT14 ZT18 ZT22

ARNm Per1 dans le foie

Un choc sérique induit l'expression rythmique de gènes dans des fibroblastes de rat en culture



Horloge circadienne moléculaire



Gènes de l'horloge

Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Tim, Bmal1, Clock, Rev-erb, CKI ϵ , Dec1, Dec2



Gènes contrôlés par l'horloge

~5-10% du génôme

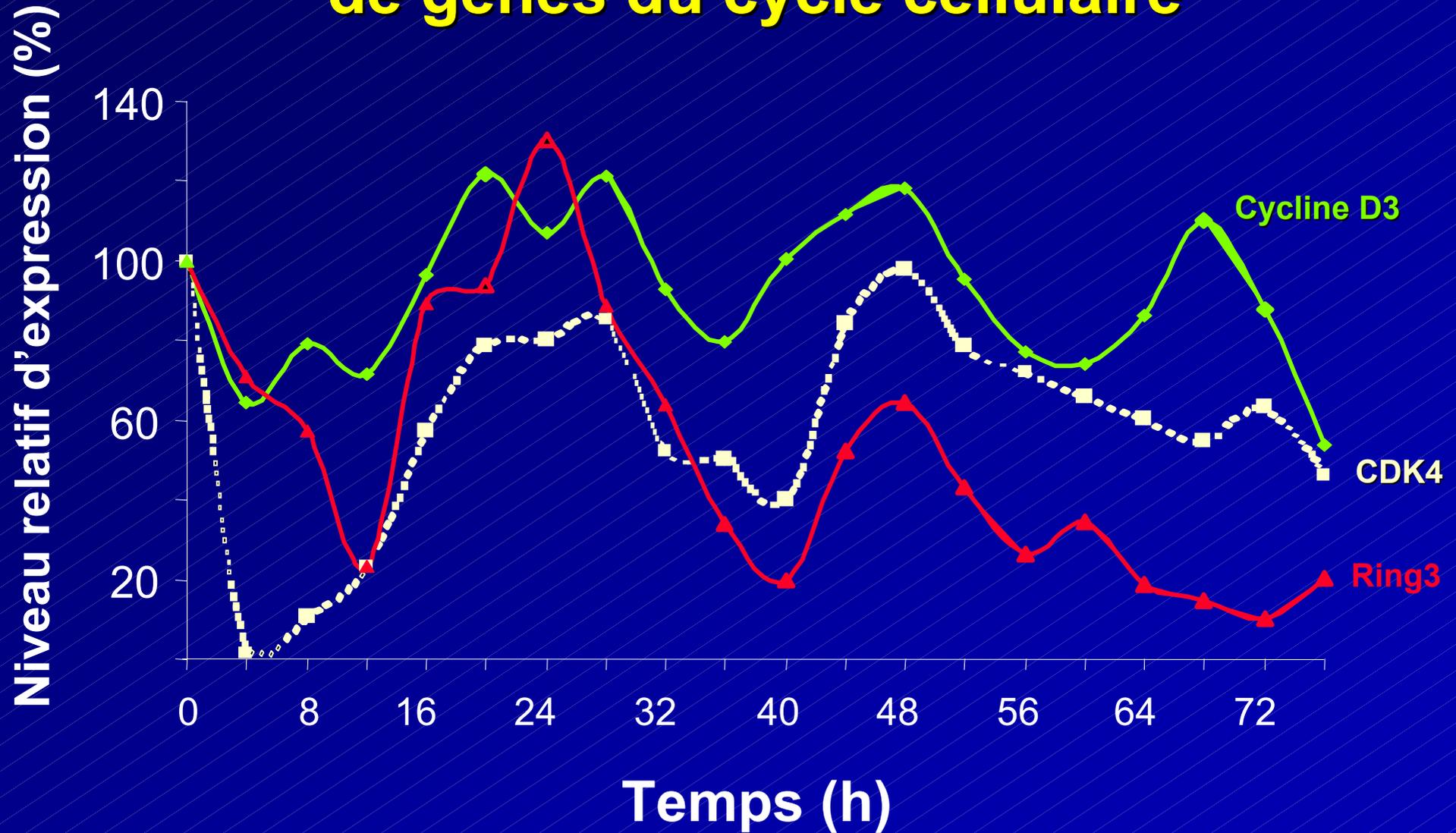


Cycle activité-repos
Rythmes métaboliques
Rythmes du cycle cellulaire

Analyse de l'expression des gènes du rythme circadien par micropuces ADN

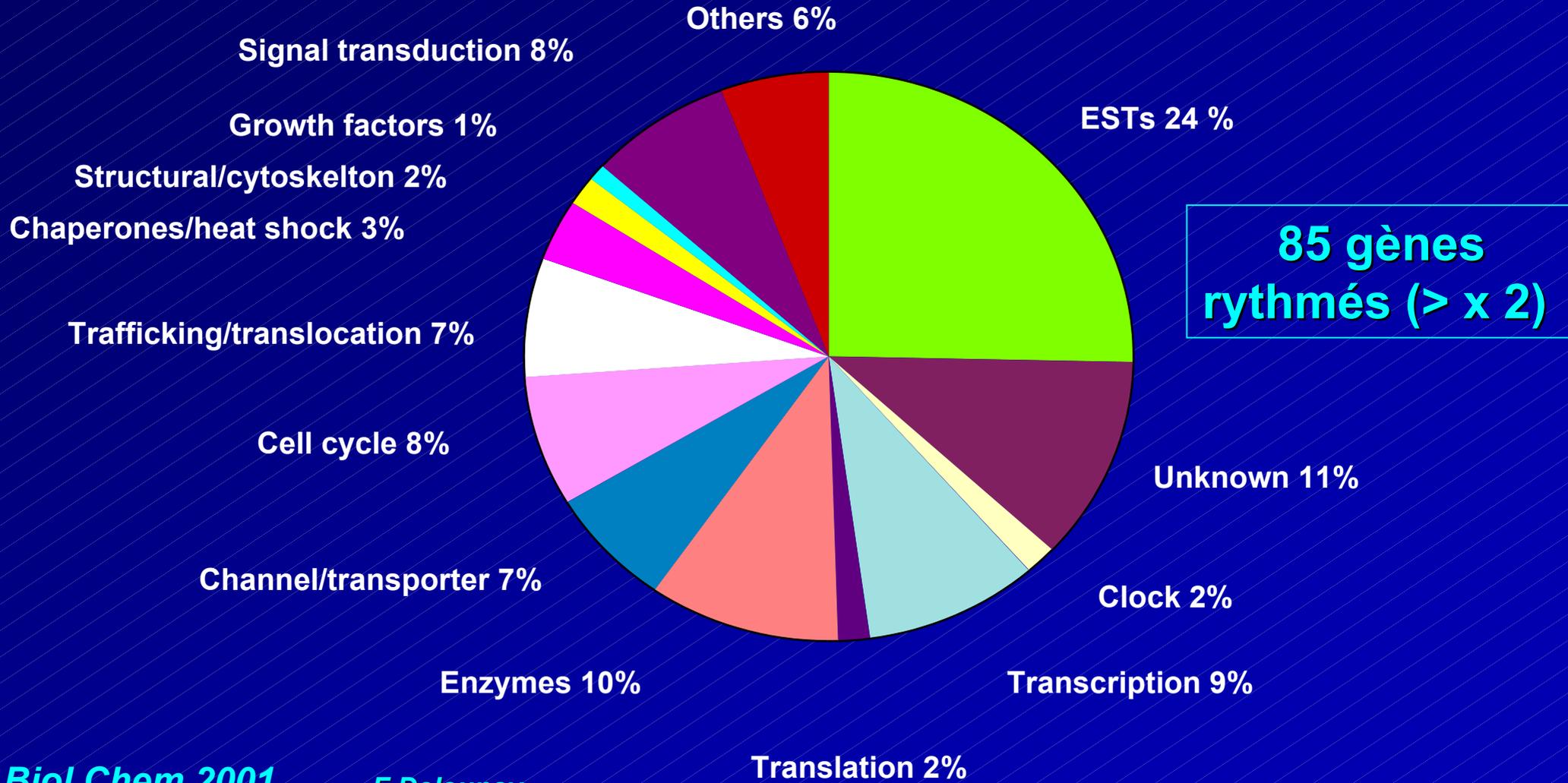
Modèle	Micropuce	Nombre de gènes	Référence
<i>Arabidopsis</i>	Affymetrix GeneChip	8 200	Harmer <i>et al.</i> , 2000 Science 290: 2110-2113.
	Produits PCR/ Lames de verre	7 800	Schaffer <i>et al.</i> , 2001 Plant Cell 13:113-123.
<i>Drosophile</i>	Affymetrix GeneChip	13 600	Mc Donald & Rosbash, 2001 Cell 107: 567-578 Claridge-Chang <i>et al.</i> , 2001 Neuron 32: 657-671
	Affymetrix GeneChip	9 957	Grundschober <i>et al.</i> , 2001 J Biol Chem 276: 46751-46758

Expression circadienne *in vitro* de gènes du cycle cellulaire



Classes fonctionnelles des transcrits cycliques dans des fibroblastes de rat en culture

Custom Affymetrix arrays (Roche/incyte)

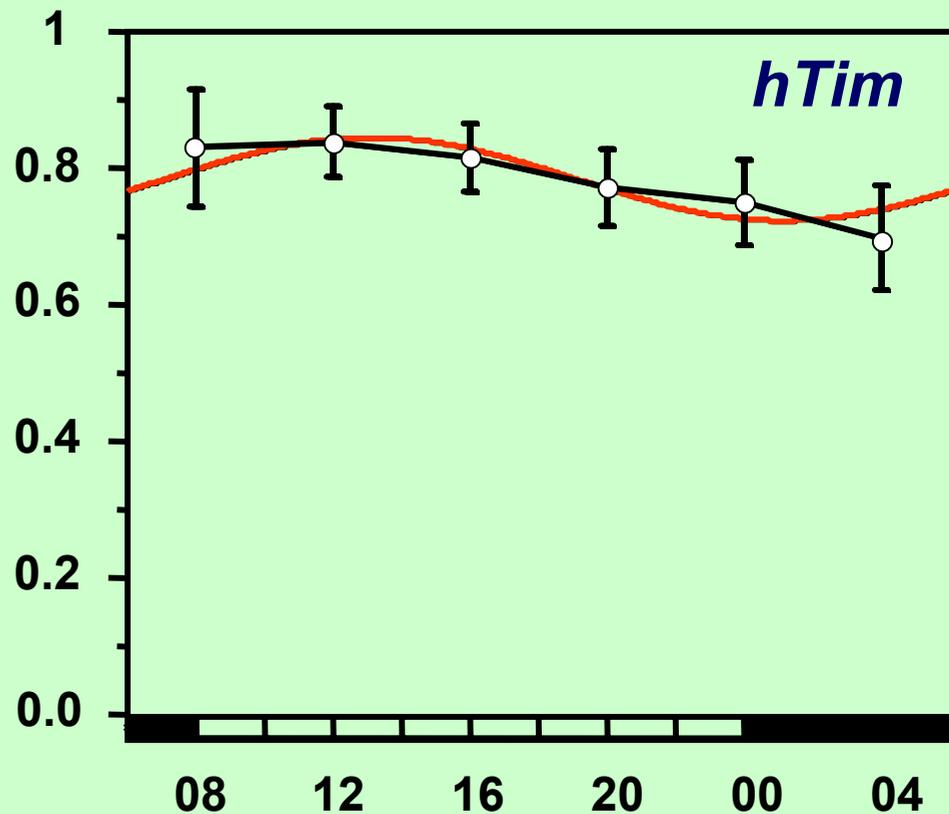
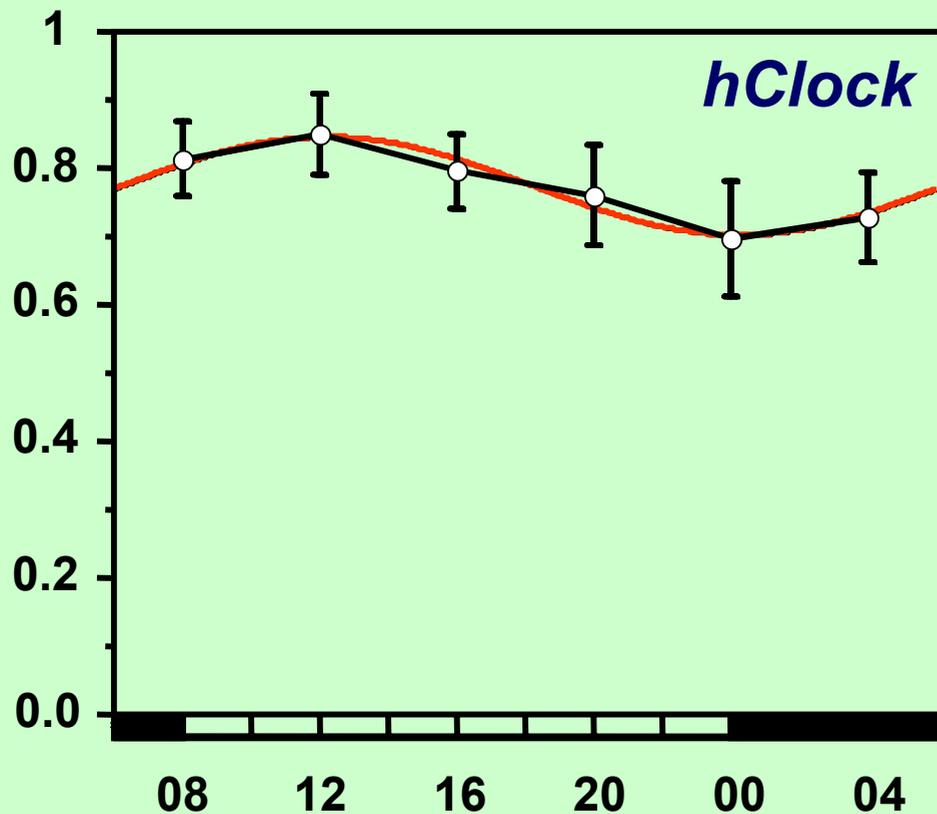


Quelques modèles de souris avec gène circadien muté

- clock
- per1
- per2
- per1 et per2
- bmal1
- cry1

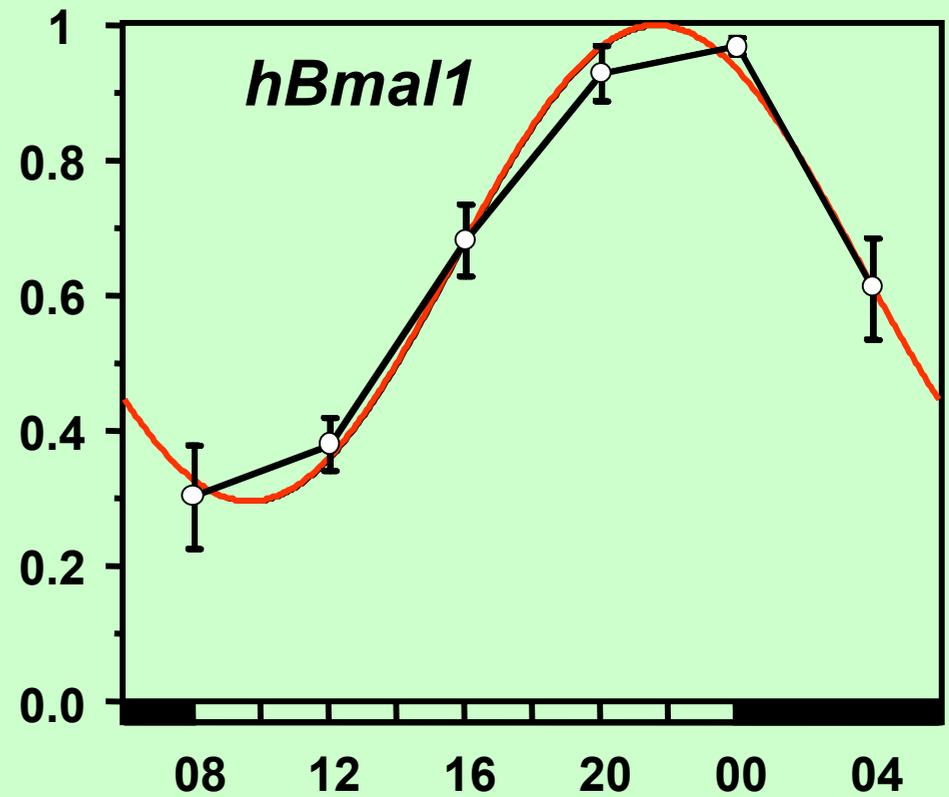
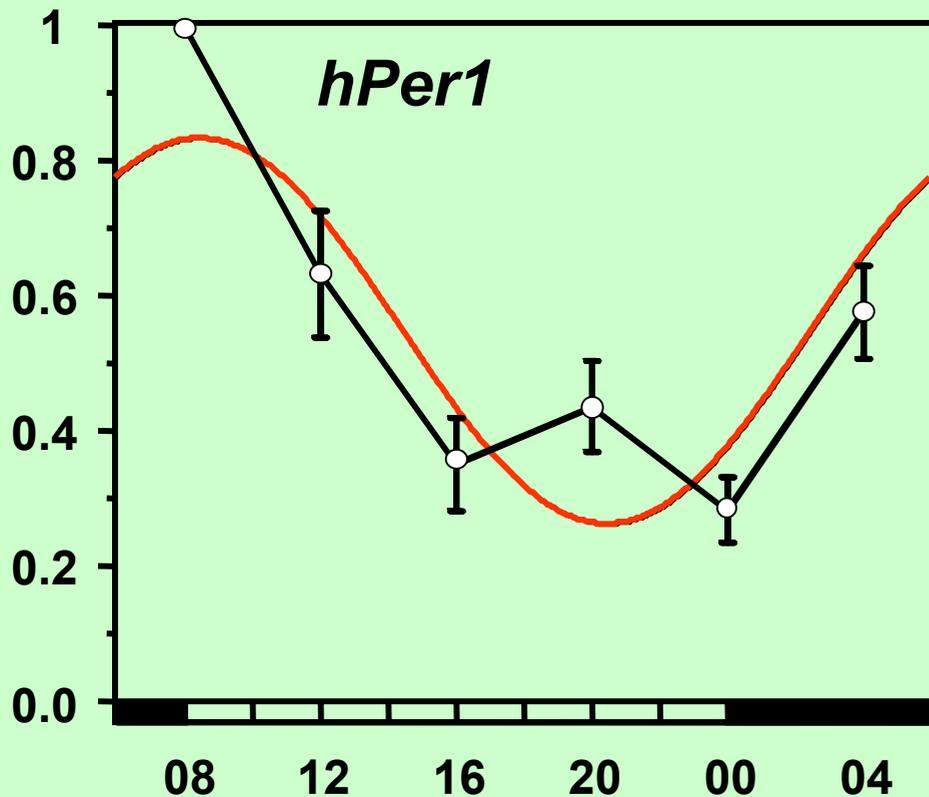
- Rythme circadien amorti en LD 12:12 (cycle activité-repos)
- Période circadienne allongée, puis supprimée en DD

Expression de hClock et hTim dans la muqueuse buccale humaine



Heure de prélèvement

Expression de hPer1 et hBmal1 dans la muqueuse buccale humaine

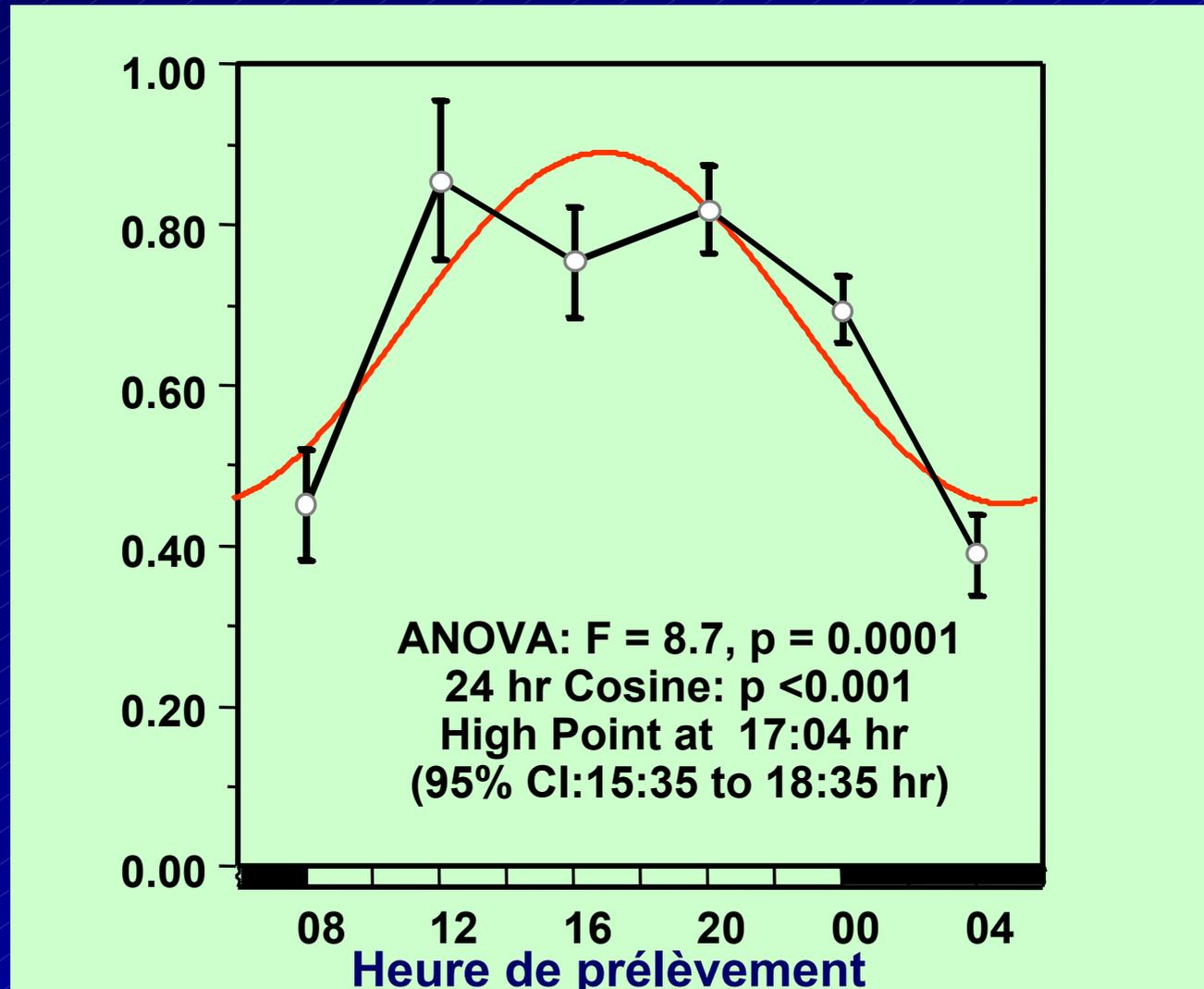


Heure de prélèvement

ANOVA: $F = 16.1$, $p < 0.001$; Cosinor à 24 hr : $p < 0.001$
Maximum à 08:29 hr (I.C. à 95% : 07:16 à 09:40 hr)

ANOVA: $F = 25.7$, $p < 0.001$; Cosinor à 24 hr : $p < 0.001$
Maximum à 21:40 hr (I.C. à 95% : 21:00 à 22:20 hr)

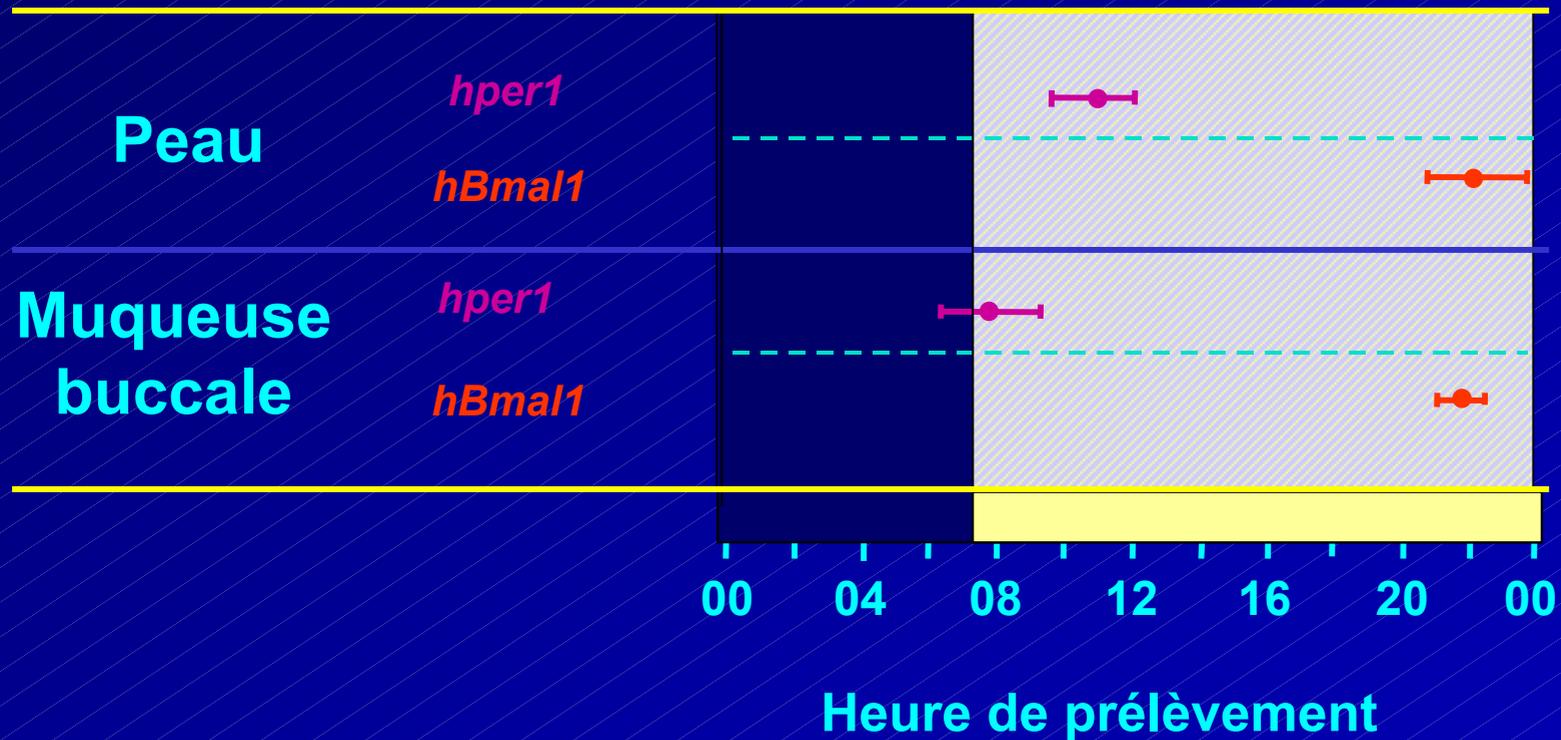
Expression de hCry1 dans la muqueuse buccale humaine



ANOVA: F = 8.7, p < 0.001 ; Cosinor à 24 hr : p < 0.001 , maximum à 17:04 hr (I.C. à 95% : 15:35 à 18:35 hr)

Bjarnason et al., Am J Path 2000

Rythmes synchrones d'expression de *hPer1* et *hBmal1* dans la muqueuse buccale et la peau humaines



Gènes de l'horloge et cycle activité-repos chez l'Homme

polymorphisme
hClock

Préférence
diurne

Katzenberg et al.
Sleep 1998, 21, 569-76

polymorphisme
hPer3

Syndrome de retard à
l'endormissement

Ebisawa et al.
EMBO Rep 2001, 21, 342-46

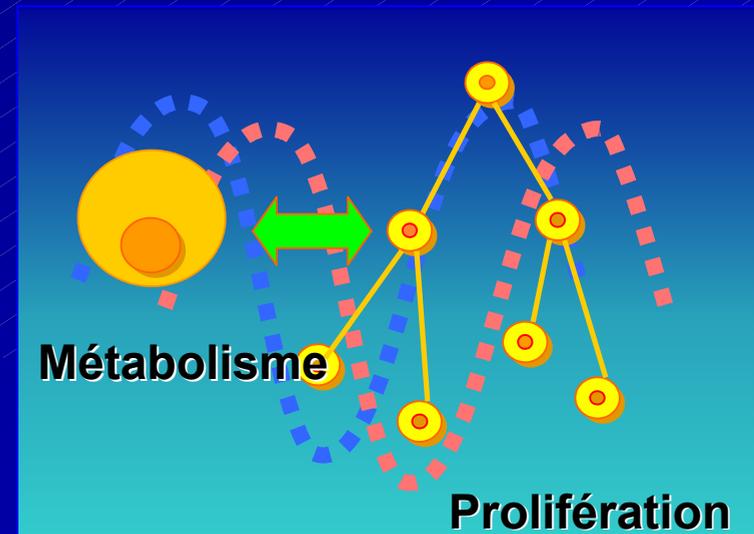
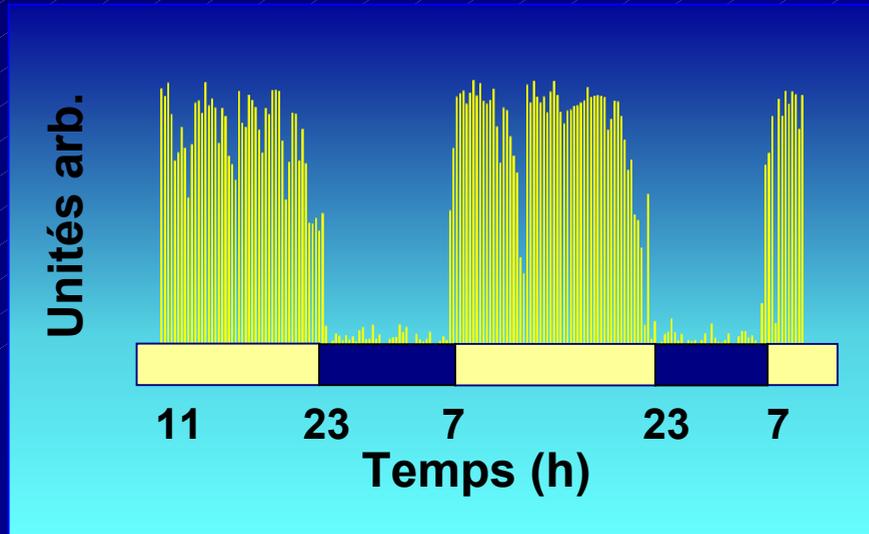
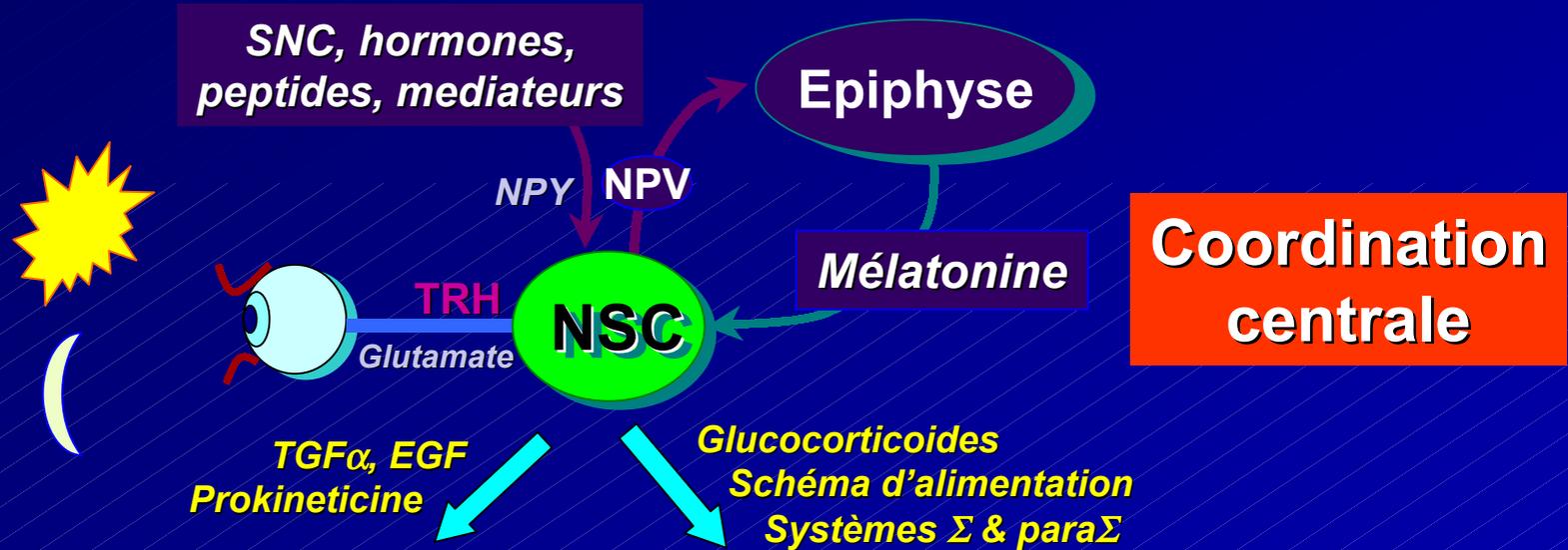
mutation
hPer2

Syndrome familial
d'avance de phase
du sommeil

Toh et al.
Science 2001, 291 : 1040-43

Concepts, méthodes et acquis récents en chronobiologie

Systeme circadien



Synchronisation

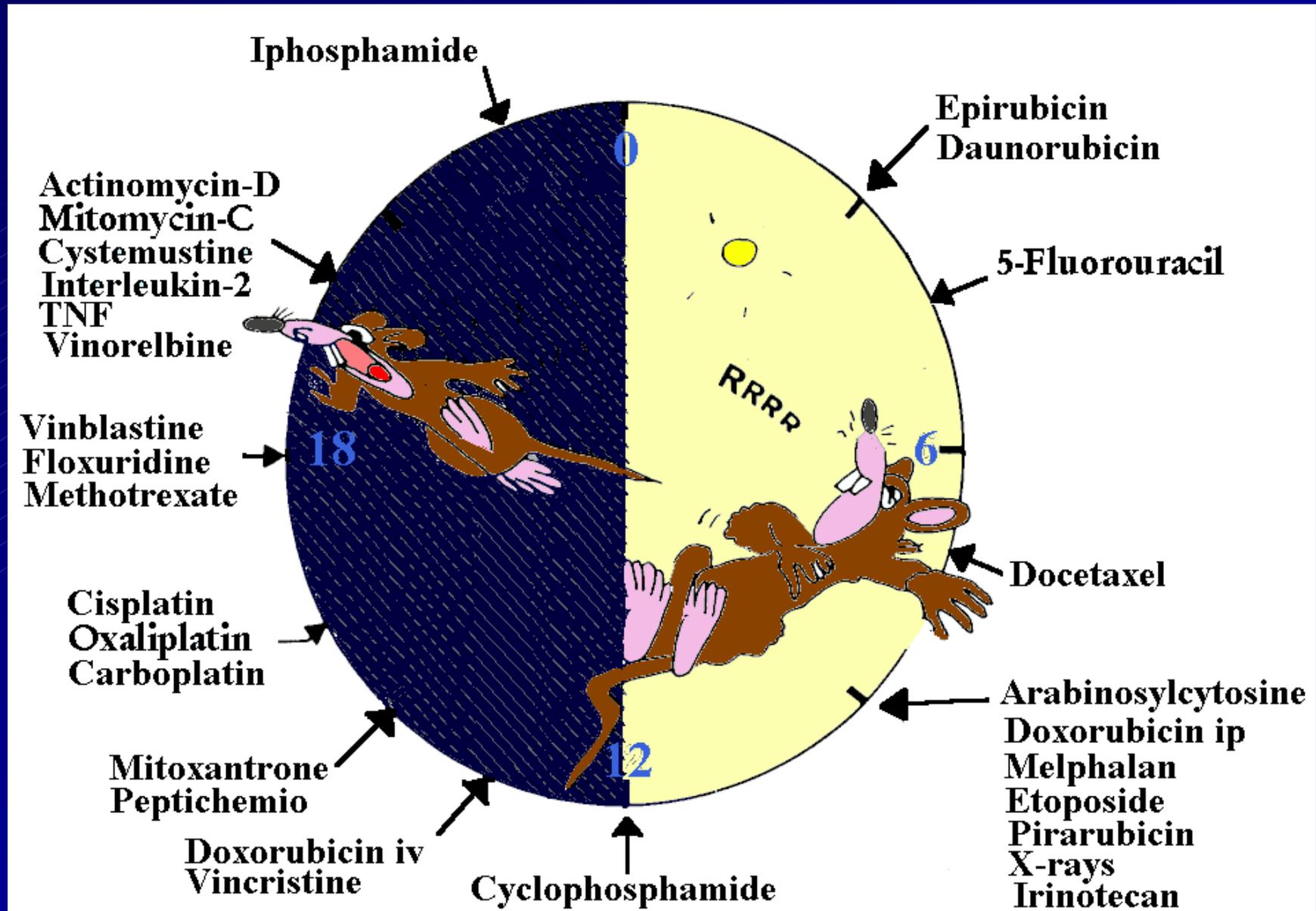


Structure circadienne



Chronopharmacologie
Chronothérapie

Rythme circadien de tolérance aux anticancéreux



**Pharmacologie
Thérapeutique**

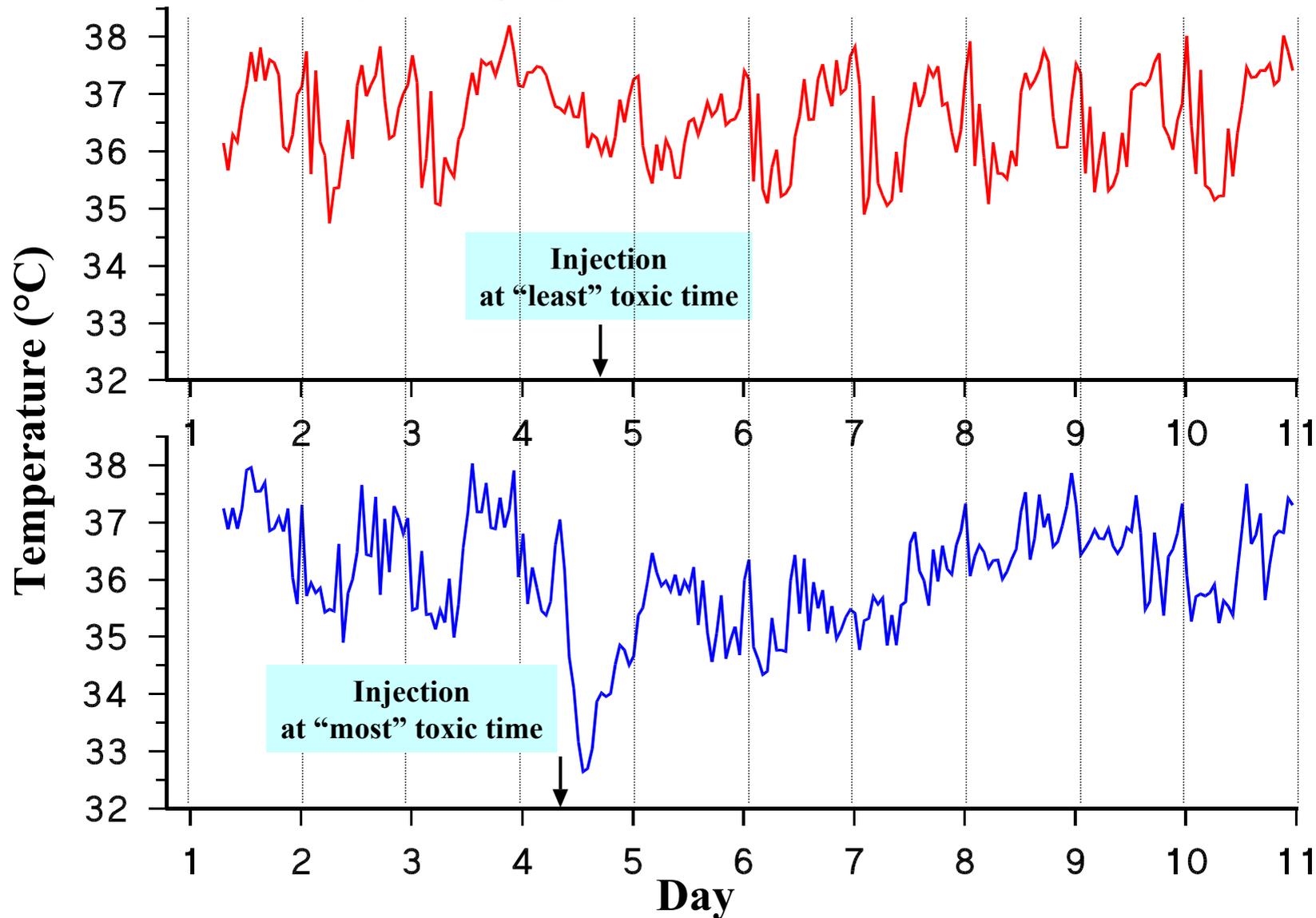


Structure circadienne



Synchronisation

Same dose of cancer drug alters body temperature rhythm pending upon time of administration



Implications médicales et thérapeutiques

- Troubles du sommeil
- Psychiatrie (dépression)
- Pneumologie (asthme)
- Rhumatologie (arthrose)
- Cardiologie (HTA, infarctus)
- Cancérologie

Conclusions

- Rythmes des fonctions biologiques
- Horloges cellulaires et coordination centrale
- Implications pathologiques et thérapeutiques
- Nécessité d'intégrer un grand nombre de paramètres d'où l'intérêt d'une modélisation