

# RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 39 - Numéro 3

Septembre 2008

<http://www.sf-chronobiologie.org>

## Sommaire

**Éditorial** 61

### Articles et commentaries

F. Gachon. Fonctions physiologiques des facteurs de transcription circadiens de la famille PARbZip 66

F. Halberg : La tension artérielle systolique humaine peut-elle présenter une période d'environ 1,3 ans en relation avec le rythme du vent solaire ? 76

**Annonces de congrès et conférences** 64, 83-87

### Rubriques

Résumé de thèse 82

Mise à jour de l'annuaire électronique 62

Notre site Web 63

Chronobiologistes 88



## Éditorial

Lors de sa dernière réunion qui s'est tenue à Caen en Juillet 2008, le conseil d'administration m'a élu président de la Société Francophone de Chronobiologie à la suite de Paul Pévet. C'est un grand honneur pour moi, mais aussi un challenge. Paul Pévet nous a présenté son bilan, suggéré la marche à suivre dans le futur et les écueils que nous ne manquerons pas de rencontrer. Je ne peux que souscrire à ces différents résultats et points de vue. Un problème supplémentaire nous apparaît, à savoir le faible nombre des équipes investies dans la recherche clinique en chronobiologie, ou leurs faibles interactions avec notre Société.



La chronobiologie implique une approche transversale de la recherche, selon l'expression consacrée. Notre discipline a intégré dans son champ d'investigation les aspects génétiques et moléculaires du fonctionnement des horloges, impliquant les modèles les plus sophistiqués et les techniques les plus modernes. A l'inverse, l'importance de la « dimension temporelle » dans les phénomènes biologiques est actuellement bien reçue de disciplines plus spécialisées. J'en veux pour

preuve les sessions de chronobiologie intégrées dans les programmes de la Société Américaine d'Endocrinologie (San Francisco, 15-18 juin 2008), de la Société Européenne de Recherche sur le Sommeil (Glasgow, 9-13 septembre 2008), ou même plus près de nous de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS ; Lille, 20-22 novembre 2008). C'est d'ailleurs dans le domaine de la médecine du

(Suite page 62)

(Suite de la page 61)

sommeil que les principes de la chronobiologie sont particulièrement pris en compte, à la fois sur les plans diagnostique et thérapeutique. En particulier, la dernière version de la Classification Internationale des Troubles du Sommeil a enrichi le sous-groupe des désordres circadiens. L'actimétrie, l'agenda de sommeil et le questionnaire de Horne et Ostberg (définissant la typologie circadienne) sont désormais des outils utilisés en routine dans la pratique clinique. Les thérapies cognitivo-comportementales de l'insomnie insistent sur l'importance d'appliquer les « donneurs de temps » à l'individu de façon optimale.

Un problème, perceptible depuis de nombreuses années, est que les cliniciens impliqués dans ces activités fréquentent peu ou pas notre Société. Certains d'entre eux qui en ressentent l'intérêt, ne peuvent le matérialiser, faute de temps. De plus, l'évolution des études médicales et pharmaceutiques détourne la grande majorité des étudiants d'un cursus type Ph D. En conséquence, cette absence d'interactions contribue à générer un vide chez nous dans des domaines de recherche pour lesquels la communauté scientifique internationale est partie prenante. La physiopathologie et la pharmacologie des maladies cardiovasculaires me semblent un bon exemple.

Une démarche inverse qui est de notre ressort est de participer activement, en qualité SFC, à la vie des autres Sociétés, pour tenter de retourner la tendance. Ainsi, Claude Gronfier, membre très actif de notre Société, a organisé une formation de chronobiologie ouverte aux médecins du sommeil et aux paramédicaux, dans le cadre de la SFRS (voir plus haut). Par ailleurs, certains d'entre nous sont impliqués dans l'enseignement des DU et DIU du sommeil. Une telle ouverture est possible vers d'autres disciplines, en particulier vers la psychiatrie. Elle s'est déjà concrétisée pour la cancérologie. C'est une des conditions de notre survie, et notre challenge pour le futur proche.

**Bruno Claustrat**  
Président

## Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :	Tel:	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Fax:	<input type="text"/>
Titres, fonctions :	Courriel :	<input type="text"/>
Adresse :	Mots clefs :	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	

### Pensez à actualiser vos données

**Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;**

**Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 63).**

**Etienne CHALLET**, Secrétaire Général de la SFC  
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes  
CNRS UMR7168, Université Louis Pasteur  
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex  
Tel: 03.88.45.66.93; Fax: 03.88.45.66.54  
e-mail: [challet@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:challet@neurochem.u-strasbg.fr)

## Visitez régulièrement le site Web de la SFC

Le site de la Société Francophone de Chronobiologie est consultable à l'adresse

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Tout comme l'ancien site, il comporte une présentation de la société et de ses activités ainsi qu'un annuaire de ses membres. Chaque membre recevra un courrier avec un nom de login et un mot de passe personnel qui lui donnera un accès personnel pour notamment modifier sa fiche. Le site constitue aussi une riche source d'informations sur la recherche et l'enseignement qui portent sur la chronobiologie, ainsi que sur l'actualité de cette discipline. Je vous laisse explorer le site de manière plus approfondie et compte sur vous tous pour l'alimenter régulièrement et le faire vivre longtemps !

Sophie LUMINEAU



The screenshot shows the homepage of the Société Francophone de Chronobiologie (SFC). The header includes the SFC logo and the tagline "L'étude des rythmes du monde vivant". A navigation menu at the top lists: Accueil, La SFC, Actualités, Annonces, Bibliographie, Espace membre, Services, Liens, and a language selector (FR). On the left, there is a search bar and a sidebar menu with categories like "A propos de la SFC", "Les activités de la SFC", "Actualités", "Evénements", "Soutenances", "Annonces", "Bibliographie", "Espace membres", "Forums", "L'annuaire des membres", "Description des services", and "Liens". The main content area is titled "Actualités diverses" and is divided into "En cours ou à venir (2)" and "Dernièrement (10)". The "En cours ou à venir" section includes items like "Dépression saisonnière et chronothérapie" and "Vous souhaitez recevoir les photos du 40ème Congrès de la SFC ?". The "Dernièrement" section includes "A propos de la zone 'A la une'", "CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL : quoi de neuf ?", "Affiliation de la SFC à la European Biological Rhythms Society (EBRS)", "Devenir membre de la SFC", "Offre de bourse post-doctorale", "Prix 2007 'Jeune chercheur, Jeune chercheuse' de la SFC", "Bourses de voyage pour participer au 39e congrès de la SFC", "Vous êtes un chronobiologiste en post-doc ? Venez participer au prochain congrès de la SFC grâce à une bourse de voyage", and "Vos travaux de recherche relèvent de la chronobiologie ? Et vous avez moins de 35 ans ? Alors soumettez votre candidature au prix de la SFC". On the right, there are two boxes: "A propos de ce service" and "A la une", both containing information about the society's services and upcoming events.

### Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

Si vous connaissez votre identifiant et votre mot de passe, aller dans **Espace membres** et entrer l'identifiant et votre mot de passe, puis suivre les instructions.

Si vous n'avez pas encore votre identifiant et votre mot de passe, vérifier d'abord que vous êtes bien enregistré dans l'annuaire **Annuaire des membres** et cliquer sur la lettre initiale du nom. Noter le mail sous lequel vous êtes enregistré.

Aller dans **Espace membres** et cliquer sur **Login/Mot de passe oublié?** ; on vous demande alors le mail sous lequel vous êtes enregistré, et vous recevrez alors votre identifiant et votre mot de passe.

TEMPES APPARENT

ebrs

# XI. Congress of the European Biological Rhythms Society

Strasbourg, France  
August 22-28, 2009

In association with  
the Japanese Society for Chronobiology

*International Scientific Committee:*

Paul Pévet, Chairman (Strasbourg, F), Shizufumi Ebihara (Nagoya, J), Carolina Escobar (Mexico DF, M), Russell Foster (Oxford, UK), Ken-Ichi Honma (Hokkaido, J), Andries Kalsbeek (Amsterdam, NL), David Kennaway (Adelaide, A), Horst-Werner Korf (Frankfurt/Main, G), Hitoshi Okamura (Kobe, J), François Rouyer (Gif sur Yvette, F), William Schwartz (Worcester, USA), Shigenobu Shibata (Tokyo, J), Rae Silver (New York, USA), Debra Skene (Guildford, UK), Jörg H. Stehle (Frankfurt/Main, G), Alena Sumova (Praha, Czech Republic).

*Local Organising Committee:*

Paul Pévet (Chairman), Patrice Bourgin, Béatrice Bothorel, Etienne Challet, Marie-Paule Felder-Schmittbuhl, David Hicks, Mireille Masson-Pévet, Valérie Simonneaux.

Information on Strasbourg: [www.ot-strasbourg.com](http://www.ot-strasbourg.com) and information on Alsace: [www.tourisme-alsace.com](http://www.tourisme-alsace.com)



If you are interested in participating and would like to receive more information, please contact:  
Dr. P. Pévet - Department of Neurobiology of Rhythms, Institute for Cellular and Integrative Neuro-  
sciences - LC2UMR7163 CNRS and University Louis Pasteur, 5 rue Blaise Pascal, Strasbourg, France  
e-mail: [pvet@neurosciences.unistra.fr](mailto:pvet@neurosciences.unistra.fr) Phone: (33) 3 88 45 68 00 Fax: (33) 3 88 45 68 54.  
For further information, see also: [www.ebrs2009.org](http://www.ebrs2009.org)

## Composition du bureau de la SFC au 5 juin 2008

### Secrétaire Général



**Etienne Challet**

Neurobiologie des Rythmes  
CNRS UMR 7518  
Université Louis Pasteur  
5 rue Blaise Pascal  
67000 Strasbourg  
Tel (+33) (0)3 88-45-66-93  
Fax (+33) (0)3 88-45-66-54  
[challet@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:challet@neurochem.u-strasbg.fr)

### Président



**Bruno Claustrat**

Service de Radioanalyse  
Hôpital Neurocardiologique  
59 Boulevard Pinel  
69677 Bron  
Tel (+33) (0)4 72 35 72 84  
Fax (+33) (0)4 72 35 73 05  
[bruno.claustrat@chu-lyon.fr](mailto:bruno.claustrat@chu-lyon.fr)

### Trésorière



**Fabienne Aujard**

Ecophysiologie  
CNRS UMR 5176 - MNHN  
4 avenue du Petit Château  
91800 Brunoy  
Tel (+33) (0)1 60 47 92 37  
Fax (+33) (0)1 60 46 81 18  
[fabienne.aujard@wanadoo.fr](mailto:fabienne.aujard@wanadoo.fr)

### Secrétaire Adjointe



**Sophie Lumineau**

Ethologie Evolution Ecologie  
UMR CNRS 6552 Université Rennes 1  
Campus de Beaulieu  
Avenue du General Leclerc  
35042 Rennes Cedex  
Tel (+33) (0)2 23 23 68 36  
Fax (+33) (0)2 23 23 69 27  
[sophie.lumineau@univ-rennes1.fr](mailto:sophie.lumineau@univ-rennes1.fr)

### Vice président



**Howard Cooper**

Institut Cellules Souches et Cerveau  
Département de Chronobiologie  
Inserm U846,  
18 avenue du Doyen Lépine  
69675 Bron cedex  
Tel (+33) (0)4 72 91 34 69  
Fax: (+33) (0)4 72 91 34 61  
[howard.cooper@inserm.fr](mailto:howard.cooper@inserm.fr)

### Trésorière adjointe



**Berthe Vivien-Roels**

Neurobiologie des Rythmes  
CNRS UMR 7518  
Université Louis Pasteur  
12 rue de l'Université  
67000 Strasbourg  
Tel (+33) (0)3 90 24 05 19  
Fax (+33) (0)3 90 24 05 28  
[vivien@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:vivien@neurochem.u-strasbg.fr)

## Composition du bureau de la rédaction de Rythmes

### Réalisation



**Jean-François Vibert**

ESIM INSERM UMR S 707  
Faculté de Médecine P et M Curie  
27 rue Chaligny  
75571 Paris  
Tel (+33) (0)1 44 73 84 31  
Fax (+33) (0)1 44 73 84 54  
[jean-francois.vibert@upmc.fr](mailto:jean-francois.vibert@upmc.fr)

### Rédaction



**Fabienne Aujard**

Ecophysiologie  
CNRS UMR 5176 - MNHN  
4 avenue du Petit Château  
91800 Brunoy  
Tel (+33) (0)1 60 47 92 37  
Fax (+33) (0)1 60 46 81 18  
[fabienne.aujard@wanadoo.fr](mailto:fabienne.aujard@wanadoo.fr)

### Réalisation



**Jacques Beau**

Rythmes biologiques et cancers  
INSERM U 776, Hôpital P. Brousse  
14-16, Avenue P.V. Couturier  
94800 Villejuif (France)  
tel : (33) 1 45 59 38 55  
fax : (33) 1 45 59 36 02  
[jacques.beau@inserm.fr](mailto:jacques.beau@inserm.fr)



## Fonctions physiologiques des facteurs de transcription circadiens de la famille PARbZip

Frédéric Gachon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inserm, Equipe Avenir, Montpellier, F-34396, France

<sup>2</sup>CNRS, Institut de Génétique Humaine - UPR 1142, Montpellier, F-34396, France

IGH CNRS UPR 1142, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 5

Tel: 04 99 61 99 74, Fax: 04 99 61 99 01

E-mail : frederic.gachon@igh.cnrs.fr

### Résumé

Les protéines de la famille PARbZip (pour « Proline and Acidic amino acid-Rich basic leucine Zipper ») représentent une sous-famille de facteurs de transcription circadiens appartenant à la grande famille des facteurs de transcription à domaine bZip. Ces facteurs de transcription sont directement contrôlés par l'oscillateur moléculaire circadien et sont suspectés d'accomplir des fonctions secondaires de l'horloge. Ces protéines PARbZip contrôlent l'expression de gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme, mais également l'expression et l'activité de facteurs de transcription impliqués dans le contrôle du métabolisme. Par exemple, les facteurs de transcription PARbZip contrôlent le métabolisme de la vitamine B6 qui influence l'homéostasie des neurotransmetteurs dans le cerveau et la délétion des protéines PARbZip conduit à l'apparition de crises d'épilepsie spontanées ou audiogéniques fréquemment mortelles chez l'animal. Dans le foie, les reins et l'intestin, les facteurs de transcription PARbZip régulent la transcription des enzymes de détoxification de phase I, II et III, en plus du récepteur nucléaire CAR (Constitutive Androstane Receptor), l'un des principaux senseurs des xénobiotiques. D'ailleurs, les souris dépourvues de facteurs de transcription PARbZip présentent des déficiences dans la détoxification des xénobiotiques et présentent une forte mortalité et des signes de vieillissement précoce qui font que moins de 20% de ces souris atteignent l'âge d'un an. De ce fait ces facteurs de transcription constituent le relais entre les horloges moléculaires locales et le métabolisme circadien des xénobiotiques (c'est-à-dire des molécules chimiques, étrangères à l'organisme et toxiques), mais aussi des substances endobiotiques.

### Introduction

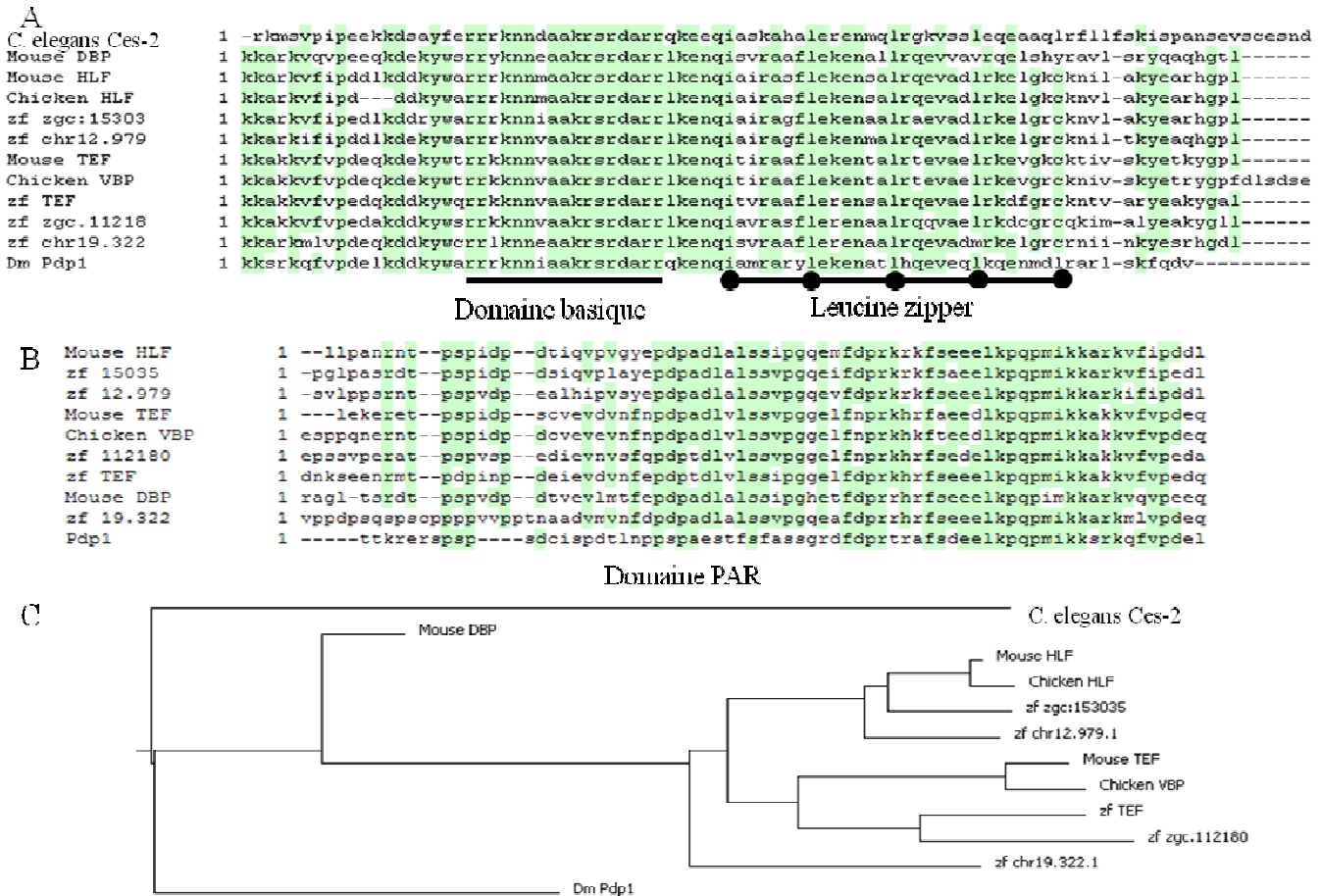
Les protéines à domaine « basic-leucine Zipper » (bZip) constituent une grande famille de facteurs de transcription présente chez les levures, les plantes et les animaux chez qui ils régulent une large variété de gènes impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques (Hurst, 1995). Ces facteurs de transcription sont sous-divisés en 6 sous-familles en fonction de leur spécificité de liaison à l'ADN et de la similarité de leurs séquences protéiques, principalement dans leurs domaines bZip. Ces sous-familles sont : ATF/CREB, AP-1, C/EBP, NF-E2, Maf, et PARbZip. Ces domaines bZip permettent la dimérisation de ces protéines par des régions "coiled-coil" et, de ce fait, ces facteurs de transcription sont rencontrés sous la forme d'homo ou d'hétérodimères. Ces dimères lient des séquences ADN constituées de palindrome de 9 à 10 paires de bases, parfois dégénérées. Ce domaine bZip comprend une partie N-terminale d'approximativement 20 acides aminés, majoritairement basiques, et d'un domaine « leucine zipper » (fermeture éclair de leucine) intervenant dans la dimérisation. Le domaine « leucine zipper » forme une hélice  $\alpha$  caractérisée par la présence de résidus hydrophobes (principalement leucine, mais également valine ou alanine) se trouvant tous sur la même face de l'hélice. Elles forment une surface hydrophobe qui permet la dimérisation (Landschulz et al., 1988; O'Shea et al., 1989). La spécificité de la dimérisation vient de la composition

du domaine « leucine zipper » : la présence de résidus chargés à l'interface entre les 2 hélices influence la spécificité de l'interaction entre les 2 molécules (O'Shea et al., 1992; Vinson et al., 1993). Le dimère de protéines bZip consiste donc en deux hélices  $\alpha$  parallèles continues avec la région basique de chaque protéine qui se positionne dans le sillon majeur d'un demi-site de liaison à l'ADN, tandis que le domaine « leucine zipper » permet la dimérisation et permet aux régions basiques de rester dans la bonne configuration et permet la reconnaissance du site de liaison.

### La famille PARbZip

Les facteurs de transcription de la famille PARbZip sont conservés du nématode (*C. elegans*) jusqu'à la drosophile et aux vertébrés. Les protéines PARbZip sont caractérisées par une forte similarité dans leurs séquences en acides aminés, spécialement dans les domaines bZip et PAR (Proline and Acidic amino acid Rich) (Figure 1). Ce domaine PAR caractérise cette famille, tout comme le domaine activateur de transcription (Drolet et al., 1991). Cependant, les protéines CES-2 de *C. elegans* (Metzstein et al., 1996) et E4BP4 des vertébrés (Cowell, 2002) forment une sous-classe de répresseurs transcriptionnels appelés « PAR-related bZip » : ils partagent le domaine de liaison à l'ADN avec les protéines

(Suite page 67)



**Figure 1 :** Comparaison des séquences des protéines PARbZip de *C. elegans*, drosophile (*Dm*), poulet, poisson zèbre (zebrafish : ZF) et souris. Alignement des séquences des domaines bZip (A) et PAR (B) des facteurs de transcription PARbZip. Les domaines basiques et leucine zipper sont soulignés. Il est à noter la très forte homologie entre les protéines TEF et HLF des différentes espèces. C. Distances génétiques entre les facteurs de transcription PARbZip. Il est à noter la très forte conservation entre les orthologues de *Hlf* et *Tef*, *Dbp* montrant moins de conservation de séquence à cause de son apparition tardive durant l'évolution. Tous ces gènes ont pour ancêtre commun le gène *Pdp1* de drosophile.

(Suite de la page 66)

PARbZip mais sont dépourvus des domaines PAR et activateurs de transcription. Ceux-ci ne sont donc pas le sujet de cet article.

Le domaine PAR a été décrit pour la première fois par Drolet et al. après la description de la protéine « Thyrotroph Embryonic Factor » (TEF) chez le rat (Drolet et al., 1991) et son homologie avec la protéine de rat « albumin D box-Binding Protein » (DBP), le membre fondateur de cette famille (Mueller et al., 1990). Dans le même temps, Iyer et al. ont rapporté le clonage à partir d'une banque d'ADNc de poulet d'une protéine fortement homologue à TEF, la « Vitellogenin Binding Protein » (VBP) (Iyer et al., 1991). Un homologue de TEF a également été caractérisé chez le poisson zèbre (Xu et al., 1998). Finalement, en 1992, deux groupes indépendants identifient le « Hepatic Leukemia Factor » (HLF), le troisième membre de cette famille chez les mammifères, du fait de son implication dans une translocation chromosomique détec-

tée dans des cas de leucémie de cellules pre-B (Hunger et al., 1992; Inaba et al., 1992). Enfin, « PAR Domain Protein 1 » (PDP1), un homologue des protéines PARbZip, a été caractérisé chez la drosophile (Lin et al., 1997). La recherche d'homologies dans la séquence génomique de différentes espèces a révélé la présence des trois gènes *Dbp*, *Tef* et *Hlf* chez tous les mammifères. Cependant, chez les vertébrés inférieurs comme le poulet, seuls les gènes *Hlf* et *Vbp*, l'homologue de *Tef* chez le poulet, ont été trouvés. De la même manière, les cinq gènes codant pour des protéines PARbZip chez le poisson zèbre partagent plus d'homologies avec *Hlf* et *Tef* qu'avec *Dbp* (voir Figure 1). Cela suggère que tous les gènes PARbZip ont dérivé du gène de drosophile *Pdp1*, donnant d'abord *Dbp* chez les vertébrés, comme le suggère la plus grande différence de séquence du gène *Dbp* des mammifères comparé aux autres gènes PARbZip. *Dbp* a ensuite donné les gènes *Hlf* et *Tef*, puis *Dbp*

(Suite page 68)

(Suite de la page 67)

a probablement ensuite été perdu durant l'évolution récente des vertébrés primitifs actuels, mais conservé chez les mammifères. Du fait de leur grande conservation chez les animaux et de l'accroissement du nombre de gènes durant l'évolution, on peut penser que les protéines PARbZip régulent des fonctions importantes qui doivent être rigoureusement contrôlées et donc non perturbées par de possibles mutations délétères dans ces gènes.

### **Dimérisation et liaison à l'ADN**

Comme indiqué précédemment, les protéines PARbZip agissent sous forme de dimères et DBP, TEF et HLF forment en effet des homo et des hétérodimères chez les mammifères (Drolet et al., 1991; Hunger et al., 1992; Newman and Keating, 2003). De manière intéressante, l'étude des souris dans lesquelles le gène *Dbp* a été inactivé nous a révélé que les protéines TEF et HLF sont exprimées de manière beaucoup plus faible dans les noyaux des hépatocytes de ces souris en comparaison avec ceux des souris de type sauvage (Gachon et al., 2004a). Cela est probablement dû au fait que les protéines TEF et HLF sont stabilisées en s'hétérodimérant avec DBP. Il est donc concevable que *in vivo* TEF et HLF, qui ont l'activité transcriptionnelle la plus importante (Ossipow et al., 1999), forment des hétérodimères avec DBP. En effet, l'inactivation des gènes *Tef* et *Hlf* a un impact plus important sur l'expression des gènes cibles des protéines PARbZip que la délétion de *Dbp* (Gachon et al., 2006).

Tous les dimères de protéines PARbZip lient la même séquence d'ADN appelée PARRE (PARbZip Responsive Element). La sélection *in vitro* de séquences montrant la plus forte capacité à lier la protéine DBP à partir d'un mélange d'oligonucléotides synthétisés au hasard a permis de définir une séquence consensus 5'-RTTAYGTAAY-3' (R = A ou G, Y = C ou T) (Falvey et al., 1996). Cependant, l'alignement des PARRE des cibles des protéines PARbZip *in vivo* révèle de nombreuses séquences avec un C en première position. Il semble donc que la séquence PARRE consensus soit plutôt 5'-VTTAYGTAAY-3' (V = C, A or G) (Gachon et al., 2006). De manière intéressante, cette séquence est identique au site de liaison préféré de C/EBP $\beta$ . Cependant, si C/EBP $\beta$  peut se lier à des séquences plus dégénérées (un site de liaison de C/EBP $\beta$  existe en moyenne toute les 250 paires de base), ceci n'est pas vrai pour les protéines PARbZip (Falvey et al., 1996). Ce phénomène tend à limiter la compétition entre ces deux groupes de facteurs de transcription puisque le nombre de sites de liaison pour C/EBP $\beta$  est plus important que le nombre de PARRE. De plus, les séquences d'ADN et les protéines liées à l'ADN à la proximité des PARRE influencent probablement la spécificité de liaison dans cette région.

### **Expression des protéines PARbZip**

Bien que des ARNm codant pour des facteurs de transcription de la famille PARbZip puissent être détectés dans tous les organes de l'adulte, leurs expressions durant le développement diffèrent significativement entre les espèces. Chez la drosophile, les ARNm de *Pdp1* peuvent être détectés durant l'embryogénèse 9h après la fécondation et sont trouvés dans la plupart des organes de la larve et de l'adulte (Lin et al., 1997). Chez le poisson zèbre, les ARNm de *Tef* sont exprimés également durant l'embryogénèse et dans la plupart des organes de l'adulte, mais pas tous (Xu et al., 1998). Aucune indication concernant les autres membres de la famille PARbZip n'a été rapportée chez le poisson zèbre. Chez le poulet, les ARNm de *Vbp* sont aussi exprimés durant l'embryogénèse et la plupart des organes de l'adulte (Iyer et al., 1991). Chez la souris, *Dbp* et *Tef* sont trouvés dans tous les organes de l'adulte mais ne sont pas exprimés durant l'embryogénèse (à l'exception de *Tef* qui est exprimé seulement dans le lobe antérieur de l'hypophyse de l'embryon) (Drolet et al., 1991; Mueller et al., 1990). L'expression des ARNm de *Hlf* est limitée chez l'adulte au cerveau, au foie, aux reins et au petit intestin (Falvey et al., 1995). Contrairement à *Dbp* et *Tef*, les ARNm de *Hlf* peuvent être détectés dans l'embryon à partir de E13,5 dans les mêmes organes que l'adulte (Hitzler et al., 1999).

Une observation surprenante concernant l'accumulation des protéines PARbZip dans les différents tissus réside dans le fait que le niveau des protéines corrèle avec la taille relative des cellules : à niveaux d'ARNm identiques, l'accumulation est plus importante dans les grandes cellules telles que les cellules parenchymateuses du foie, et plus faible dans les petites cellules telles que les cellules de la rate ou des poumons (Falvey et al., 1995; Fonjallaz et al., 1996; Wuarin and Schibler, 1990). Il est possible que la plus grande accumulation des protéines PARbZip dans les cellules du foie comparée à celle observée dans les cellules de la rate reflète la quantité absolue de la machinerie de synthèse des protéines dans chaque cellule. Ceci est contraire à ce qui est observé pour certains facteurs nucléaires ubiquitaires tels qu'Oct1 et NF-Y qui sont accumulés à un niveau identique par cellule, indépendamment de la taille de celles-ci (Schmidt and Schibler, 1995).

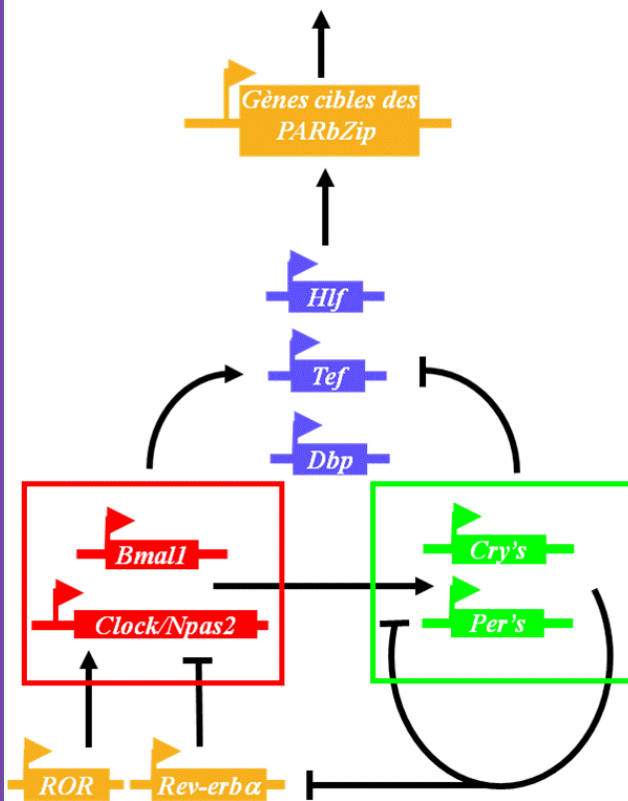
### **Expression circadienne des protéines PARbZip**

Il a été montré chez la drosophile (Blau and Young, 1999) et les rongeurs (Falvey et al., 1995; Fonjallaz et al., 1996; Wuarin and Schibler, 1990) que les protéines PARbZip sont exprimées de manière circadienne avec une très forte amplitude. Cependant, l'expression de VBP chez les oiseaux ne semble pas circadienne (Iyer et al., 1991). Les rythmes cir-

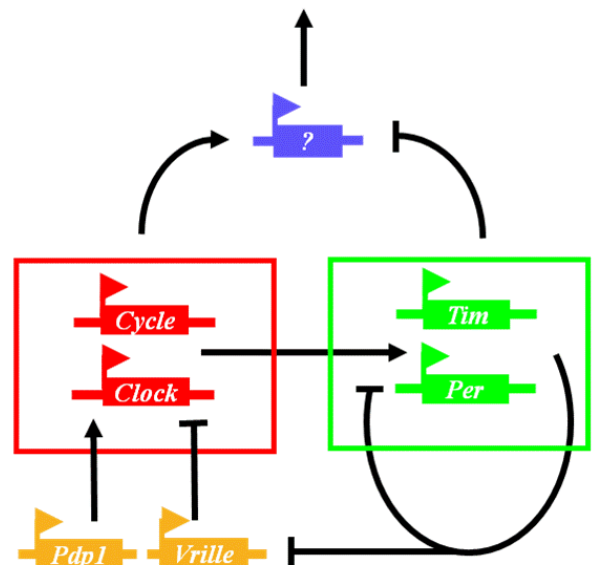
(Suite page 69)



## Comportement et physiologie circadienne dépendante des PARbZip



## Comportement et physiologie circadienne



**Figure 2 :** Modèle simplifié comparant les oscillateurs moléculaires de souris (gauche) et de drosophile (droite) L'expression des gènes *Per* et *Cry*, qui constitue la branche négative de l'oscillateur, de même que les gènes *PARbZip* et *Rev-erba*, est contrôlée par les hétérodimères formés par *BMAL1* avec *CLOCK* ou *NPAS2* qui constituent la branche positive. Les protéines *PER* et *CRY* forment un complexe qui est transloqué dans le noyau où elles peuvent réprimer l'activité des hétérodimères de *BMAL1*. Les récepteurs nucléaires *REV-ERBa* et *ROR* créent une autre boucle en régulant de manière cyclique le promoteur de *Bmal1*. Les protéines *PARbZip* codées par les gènes *Dbp*, *Hlf* et *Tef* régulent les gènes secondaires qui influencent le métabolisme et le comportement des animaux. Dans le cas de l'oscillateur moléculaire de la drosophile, *PDP1*, de même que sa contrepartie négative *VRILLE*, prennent respectivement la place de *ROR* et *REV-ERBa* pour générer une expression rythmique de *Clock*. La possible fonction de *PDP1*, ou d'une autre protéine, dans les fonctions secondaires de l'horloge n'est pas déterminée à ce jour.

(Suite de la page 68)

cadiens, du latin *circa diem* (environ un jour), ont évolué pour permettre l'anticipation par les espèces sensibles à la lumière, des bactéries aux mammifères, de leurs besoins physiologiques et ainsi être mieux adaptés aux changements quotidiens de leur environnement (Gachon et al., 2004b). Le rythme circadien de l'expression des gènes est généré dans tous les organismes par un oscillateur moléculaire contrôlé par une boucle de régulation transcriptionnelle et traductionnelle positive (voir Figure 2 et Gallego and Virshup, 2007 pour une revue récente). Cet oscillateur moléculaire contrôle directement l'expression de *Pdp1* chez la drosophile (Cyran et al., 2003) et *Dbp* chez la souris (Ripperger et al., 2000). Dans ce cas, il a été démontré que la liaison rythmique des hétérodimères de *BMAL1* sur les E-box présente dans et à proximité du gène induit des modifications de la chroma-

tine locales et rythmiques qui contribuent à l'expression circadienne de *Dbp* (Ripperger and Schibler, 2006). Même si cela n'a pas été clairement démontré pour l'instant, il semble que le même mécanisme soit impliqué dans la régulation de *Tef* et *Hlf* puisqu'une inhibition de l'oscillateur moléculaire détruit leur expression circadienne (Kornmann et al., 2007).

### Fonction circadienne des protéines *PARb-Zip*

De manière intéressante, chez la drosophile, la fonction des répresseurs *REV-ERB* et des activateurs *ROR* sur le promoteur de *Bmal1* est exécutée respectivement par *VRILLE*, l'orthologue de *E4BP4* chez la drosophile, et l'isoforme *PDP1ε* de *PDP1* (Cyran et al., 2003; Glossop et al., 2003). Ceci a

(Suite page 70)

(Suite de la page 69)

pour conséquence que les mouches avec une mutation dans ces gènes ne présentent pas d'activité circadienne. Il a été suggéré que DBP pourrait aussi avoir un rôle dans l'oscillateur moléculaire en activant la transcription de *Per1* (Yamaguchi et al., 2000). Cependant, ceci n'a jamais été confirmé *in vivo* par des expériences de perte de fonction : des souris avec une délétion de un ou des trois facteurs de transcription PARbZip sont rythmiques, avec une différence maximale de 30 minutes dans la longueur de leur période et avec une expression normale des gènes *Bmal1*, *Per1-2* et *Cry1-2* (Gachon et al., 2004a; Lopez-Molina et al., 1997). Même si PDP1 fait partie de l'oscillateur moléculaire et joue un rôle important dans la génération des rythmes chez la drosophile, ce n'est pas le cas des mammifères chez lesquels les protéines PARbZip jouent plutôt un rôle important de régulateur des fonctions secondaires de l'horloge circadienne. La fonction circadienne des protéines PARbZip est résumée dans la figure 2. Cependant, le facteur de transcription qui accomplit cette régulation des fonctions secondaires de l'horloge chez la drosophile n'a pas encore été identifié. Des données récentes suggèrent que PDP1 pourrait également jouer un rôle dans la régulation du métabolisme et l'adaptation aux restrictions caloriques puisque des larves de drosophile contenant une protéine PDP1 mutante montrent des défauts de mitose et une augmentation de l'endoréplication similaire à ce que l'on observe chez des larves soumises à des restrictions nutritionnelles (Reddy et al., 2006). Ce défaut métabolique conduit à un arrêt de la croissance et du processus de transformation de la larve qui ne forme pas de

chrysalide et ne donne donc pas de mouche adulte. Il semble donc que la fonction *Pdp1* dans la régulation du métabolisme de la drosophile mérite d'être étudiée plus en détail.

### **Les protéines PARbZip contrôlent le métabolisme des neurotransmetteurs**

Chez la souris, la fonction *in vivo* a été mise en évidence par l'inactivation des trois gènes par recombinaison homologue dans des cellules souches embryonnaires. Des souris dépourvues d'un ou deux gènes de la famille PARbZip ne montrent que des phénotypes mineurs tels qu'une perturbation du sommeil et une légère variation de leur période (Franken et al., 2000; Lopez-Molina et al., 1997). Cependant, les souris déficientes pour les trois gènes de cette famille souffrent d'une forte mortalité juvénile, montrent des signes de vieillissement précoce, comme les souris knockout pour *Bmal1* qui présentent un niveau très faible d'expression des gènes PARbZip (Kondratov et al., 2006) et meurent prématurément. Cette forte mortalité pendant les trois premiers mois semble être provoquée par des crises d'épilepsies spontanées ou induites par le bruit, probablement causé par une déficience dans l'expression de la pyridoxal kinase (*Pdxk*) (Gachon et al., 2004a). Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme de la vitamine B6 (pyridoxine) et permet sa maturation sous sa forme active, le pyridoxal phosphate (PLP). PLP est un cofacteur pour de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés parmi lesquelles la glutamic acid decarboxylase, l'aromatic amino acid decarboxylase ou l'histidine decarboxylase qui sont impliqués dans la synthèse des neurotransmetteurs suivants : GABA, glutamate et histamine. Ceci a pour

conséquence de provoquer chez ces souris un déséquilibre de l'homéostasie des neurotransmetteurs avec une diminution des niveaux de sérotonine et de dopamine dans le cerveau tandis que le niveau d'histamine augmente. De manière intéressante, une déficience en PLP causée par une nourriture dépourvue de vitamine B6 (Sharma and Dakshinamurti, 1992) ou une mutation génétique dans un gène impliqué dans le métabolisme du PLP (Waymire et al., 1995), mais également un excès de PLP provoquée par l'injection péritonéale de cette substance cau-



(Suite page 71)

(Suite de la page 70)

sent des crises d'épilepsie (Norris et al., 1985). Le besoin de niveau de PLP constant au cours de la journée de façon à préserver l'homéostasie des neurotransmetteurs peut expliquer pourquoi l'amplitude de l'expression des gènes circadiens, et en particulier les gènes PARbZip, est fortement réduite dans la plupart des régions du cerveau comparé aux organes périphériques. En d'autres mots, les gènes contrôlés par l'horloge tels que *Pdxk* dont l'activité minimale et/ou maximale doit rester dans des valeurs limites offrent une raison d'être physiologique pour les faibles amplitudes d'expression des gènes de l'horloge dans le système nerveux central. Ce résultat est fortement renforcé par le fait que la surexpression de DBP par injection d'un adeno-associated virus exprimant DBP dans l'hippocampe de rat augmente la susceptibilité de ces animaux pour les crises d'épilepsies provoquées par le kainate (Klugmann et al., 2006).

### **Fonction des protéines PARbZip dans la détoxification des xénobiotiques**

Après l'âge de trois mois, les souris knockout pour les gènes PARbZip ne semblent plus souffrir de crises d'épilepsies mais continuent de montrer une forte morbidité et meurent prématurément : moins de 20% de ces souris atteint l'âge d'un an. Comme les facteurs de transcription de la famille PARbZip ont été décrits précédemment comme étant impliqués dans de nombreux aspects du métabolisme du glucose (Roesler et al., 1992), des acides biliaires (Lavery and Schibler, 1993) ou des composés toxiques contenus dans la nourriture (Lavery et al., 1999; Yano et al., 1992), il est possible que cette mortalité prématurée puisse provenir d'un désordre métabolique.

En effet, l'analyse du transcriptome par micropuces d'ADN nous a permis de mettre en évidence la plupart des gènes régulés par ces facteurs de transcription codant pour des protéines impliquées dans la détoxification des xénobiotiques dans le foie et les reins (Gachon et al., 2006). Ces gènes font partie des trois groupes qui composent le système de détoxification des mammifères (Xu et al., 2005) : la classe I (Cytochrome P450 2b, 2c et 2a), la classe II 5carboxyleterase 3, camello-like 3, 4 et 5, Gluta-



thion-S-Transférase  $\tau 1$  et  $\alpha 3$ ) et la classe III (ABCG2). Cependant, même si des PARREs ont été trouvés dans les parties régulatrices de certains de ces gènes, il est difficile à ce stade de savoir si ces gènes sont régulés directement par les protéines PARbZip ou sont régulés indirectement par un facteur de transcription intermédiaire. De plus, les protéines PARbZip contrôlent l'expression de l'Aminolevulinic acid synthase (ALAS1) et la P450 oxydo-reductase (POR), deux enzymes indispensables pour l'activité des enzymes de phase I, principalement des cytochromes P450 (Cyp). ALAS1, qui est également une enzyme dépendant du PLP, est une enzyme qui catalyse l'étape limitante de la synthèse de l'hème, et l'hème est un constituant essentiel de tous les cytochromes P450 (Scholnick et al., 1972). De plus, chaque réaction de mono-oxygénation requiert des électrons extraits de la NAD(P)H et transférés à l'hème des CYP via le groupe flavin de POR (Gutierrez et al., 2003). L'expression de ALAS1 et POR doit donc être coordonnée pour conduire à une détoxification efficace. Par ailleurs, les protéines PARbZip contrôlent l'expression circadienne du Constitutive Androstane Receptor (CAR), un récepteur nucléaire qui joue un rôle de régulateur clé dans la détoxification des xénobiotiques (Qatanani and Moore, 2005). La conséquence de l'expression circadienne est une induction de l'ARNm de *Cyp2b10* par le phénobarbital fortement dépendante du temps dans le foie et le petit intestin, tandis que cette induction reste faible tout au long de la journée dans les souris dépourvues des protéines PARbZip. De manière intéressante, cette induction circadienne de *Cyp2b10* est également présente chez les souris s'alimen-

(Suite page 72)

(Suite de la page 71)

tant normalement et donc probablement due aux composés toxiques contenus dans la nourriture. Il est donc probable que la diminution de l'expression de gènes impliqués dans la détoxification, dont *Cyp2b10*, dans les souris triple knockout pour les protéines PARbZip soit due à une diminution de l'expression de CAR. Ceci a pour conséquence que les souris déficientes en protéines PARbZip sont extrêmement sensibles au sommeil induit par le pentobarbital et montrent une plus grande sensibilité à la toxicité des drogues utilisées pour le traitement chimiothérapeutique du cancer telles que la cyclophosphamide et le mitoxantrone.

Il a été récemment montré que les gènes de l'horloge circadienne influençaient la tolérance aux xénobiotiques (Gorbacheva et al., 2005). Dans cette étude, les auteurs ont montré que les souris dépourvues du gène *Bmal1* ou possédant une mutation dans le gène *Clock* étaient également plus sensibles à la toxicité du cyclophosphamide, alors que les souris dépourvues des gènes *Cry* étaient plus résistantes. L'expression de DBP est presque indétectable dans les souris déficientes pour les gènes *Clock* ou *Bmal1* tandis qu'elle est constitutivement élevée dans les souris déficientes pour *Cry* (Ripperger and Schibler, 2006; Ripperger et al., 2000). Il est donc concevable que CLOCK et BMAL1 contrôlent la détoxification des xénobioti-

ques par l'intermédiaire des facteurs de transcription de la famille PARbZip, et donc de leurs gènes cibles chez la souris. Par elles-mêmes, ces deux études donnent donc la première explication au niveau moléculaire des variations circadiennes de la pharmacocinétique et de l'efficacité des drogues chez l'homme ou les modèles de rongeurs qui constituent la base de la chronopharmacologie (Green, 2005; Green and Takahashi, 2006).

### Implication dans la réponse immunitaire ?

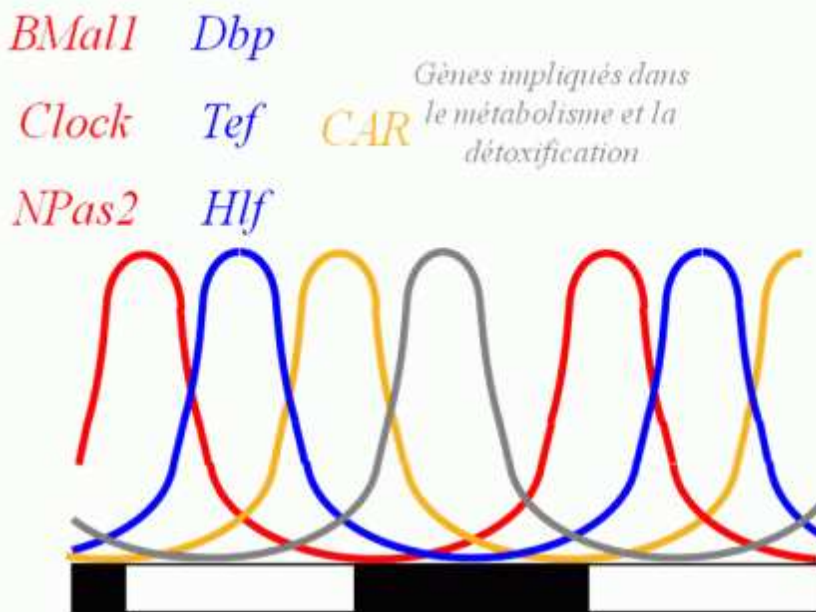
En plus de ces fonctions liées au métabolisme, certaines données suggèrent que les protéines PARbZip peuvent également jouer un rôle dans la différenciation des cellules hématopoïétiques. Premièrement, TEF peut réguler la différenciation des cellules érythroïdes en régulant la transcription du gène LMO2 (Crable and Anderson, 2003). Deuxièmement, TEF protège les cellules hématopoïétiques progénitrices de l'apoptose et régule leur prolifération (Inukai et al., 2005). Finalement, il a été démontré que *Hlf* est surexprimé dans les cellules-souches hématopoïétiques (Georgantas et al., 2004) et jouerait un rôle clé dans le maintien de leur capacité à se repeupler en produisant un effet antiapoptotique et en empêchant leur mort prématurée (Shojaei et al., 2005). Ces découvertes inattendues impliquant les protéines PARbZip dans le maintien des cellules souches hématopoïétiques mettent en avant une fonction des ces facteurs de transcription à priori

indépendante des rythmes circadiens. En accord avec cela, nous avons effectivement observé une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire dans la rate des souris déficientes dans les protéines PARbZip (FG et Ueli Schibler, observations non publiées). Cependant, le fait que cette diminution d'expression soit liée ou non à une maturation incomplète des cellules hématopoïétiques reste à déterminer et requiert de nouvelles investigations.

### Discussion

Parmi la grande famille des facteurs de transcription, la famille PARbZip montre probablement la plus forte conservation dans le règne animal, particulièrement les mammifères (par exemple 97% d'identité de séquence pour *Hlf* et *Tef* entre l'homme

(Suite page 73)



**Figure 3 :** Représentation schématique de la cascade de facteurs de transcription contrôlée par les protéines PARbZip. Les hétérodimères de BMAL1 contrôlent l'expression des protéines PARbZip qui, à leur tour, régulent l'expression du récepteur nucléaire CAR. Ce récepteur nucléaire régule, en réponse aux composés xénobiotiques toxiques, l'expression de ces gènes cibles impliqués dans de nombreux aspects de la détoxification du foie des substances xéno- et endobiotiques et influencent de la sorte la physiologie de l'animal. Les boîtes blanches représentent le jour ; les noires, la nuit.

(Suite de la page 72)

et la souris (Gachon et al., 2006)). De manière intéressante, le nombre de gène PARbZip par génome augmente au cours de l'évolution : d'un seul gène chez la drosophile à trois chez les mammifères. Cette redondance fonctionnelle partielle pourrait expliquer l'absence de phénotype fort après la délétion d'un seul gène PARbZip. De plus, cette redondance pourrait servir de sauvegarde pour éviter un effet fatal de mutations sur un gène PARbZip. Bien que les mutations sur les gènes PARbZip n'affectent pas le développement embryonnaire des mammifères, ils jouent un rôle majeur chez l'animal adulte. Ceci peut également s'appliquer aux drosophiles qui portent une mutation sur le gène Pdp1 et qui n'atteignent pas le stage adulte (Reddy et al., 2006). La redondance fonctionnelle des gènes PARbZip pourrait expliquer l'absence de maladies génétiques liées à des mutations dans l'un de ces gènes. Il existe cependant une exception notable : l'implication de réarrangements chromosomiques incluant *Hlf* dans l'apparition de leucémie lymphoblastiques. Cependant, le fait que *Hlf* ne soit normalement pas exprimé dans les tissus lymphoïques matures suggère que ces leucémies sont plus probablement dues à un gain de fonction causé par sa fusion avec le gène *E2A* (Hunger et al., 1992). Cette mutation gain de fonction provoque des effets désastreux chez l'homme puisque cette protéine possède des fonctions transformantes et antiapoptotique qui conduisent rapidement à une leucémie lymphoblastique des cellules pro-B (Seidel and Look, 2001). Cependant, des données récentes proposant un rôle de *Hlf* dans le maintien des capacités de repopulation des cellules souches hématopoïétiques ouvrent de nouveaux horizons de recherche et pourraient lier les gènes PARbZip à des pathologies humaines (Shojaei et al., 2005).

Une des caractéristiques remarquables des facteurs de transcription de la famille PARbZip est leur expression circadienne. Cependant, leur impact sur l'horloge circadienne diffère significativement d'une espèce à l'autre. Bien que chez la drosophile PDP1 soit directement impliqué dans l'horloge moléculaire (bien qu'une fonction de celui-ci dans les fonctions secondaires de l'horloge ne soit pas à exclure), les protéines PARbZip de souris sont des facteurs de transcription qui régulent les fonctions secondaires de l'horloge. Bien qu'il ait été suggéré que les protéines PARbZip pourraient également influencer l'oscillateur circadien des mammifères en régulant les gènes de l'horloge (Ueda et al., 2005; Yamaguchi et al., 2000), les expériences de pertes de fonction chez la souris suggèrent que ces protéines PARbZip influencent au mieux très légèrement l'oscillateur moléculaire (Gachon et al., 2006; Lopez-Molina et al., 1997). Il est plus probable que les facteurs de transcription de la famille PARbZip tiennent un rôle important dans la cascade de facteurs de transcription qui conduit aux différentes phases

d'expression des gènes circadiens chez les animaux (Duffield et al., 2002; Ueda et al., 2002). Comme montré dans la figure 3, la première vague de facteurs de transcription circadiens est composée par BMAL1 et ses partenaires d'hétérodimérisation CLOCK et NPAS2. Les facteurs de transcription PARbZip conduisent à leur tour à l'expression d'une troisième phase caractérisée par le récepteur activé par les xénobiotiques CAR qui, en activant ces gènes cibles, joue un rôle important dans la détoxification circadienne des xénobiotiques.

Si cette cascade de facteurs de transcription joue un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes circadiens à différentes phases du jour, il existe probablement d'autres cascades contrôlées par l'oscillateur moléculaire qui agissent simultanément dans les différents organes de l'animal. Par exemple, il est probable que des facteurs de transcription non caractérisés pour l'instant soient contrôlés par le répresseur REV-ERB $\alpha$  et puissent engendrer une nouvelle cascade à une phase différente du jour. La découverte de ces nouvelles cascades de facteurs de transcription circadiens permettrait dans le futur de caractériser de nouvelles voies métaboliques régulées par l'horloge circadienne et ainsi mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation circadienne des paramètres physiologiques. Cela conduirait à une meilleure compréhension des fonctions physiologiques régulées par les rythmes circadiens et des pathologies qui apparaissent lorsqu'ils sont perturbés.

### Références

- Blau, J., and Young, M.W. (1999). *Cycling vrille Expression Is Required for a Functional Drosophila Clock*. *Cell* 99, 661-671.
- Cowell, I.G. (2002). *E4BP4/NFIL3, a PAR-related bZIP factor with many roles*. *Bioessays* 24, 1023-1029.
- Crable, S.C., and Anderson, K.P. (2003). *A PAR domain transcription factor is involved in the expression from a hematopoietic-specific promoter for the human LMO2 gene*. *Blood* 101, 4757-4764.
- Cyran, S.A., Buchsbaum, A.M., Reddy, K.L., Lin, M.-C., Glossop, N.R.J., Hardin, P.E., Young, M.W., Storti, R.V., and Blau, J. (2003). *vrille, Pdp1, and dClock Form a Second Feedback Loop in the Drosophila Circadian Clock*. *Cell* 112, 329-341.
- Drolet, D.W., Scully, K.M., Simmons, D.M., Wegner, M., Chu, K.T., Swanson, L.W., and Rosenfeld, M.G. (1991). *TEF, a transcription factor expressed specifically in the anterior pituitary during embryogenesis, defines a new class of leucine zipper proteins*. *Genes Dev* 5, 1739-1753.
- Duffield, G.E., Best, J.D., Meurers, B.H., Bittner, A., Loros, J.J., and Dunlap, J.C. (2002). *Circadian Programs of Transcriptional Activation, Signaling, and Protein Turn-over Revealed by Microarray Analysis of Mammalian*

(Suite page 74)

(Suite de la page 73)

Cells. *Current Biology* 12, 551-557.

Falvey, E., Fleury-Olela, F., and Schibler, U. (1995). The rat hepatic leukemia factor (HLF) gene encodes two transcriptional activators with distinct circadian rhythms, tissue distributions and target preferences. *EMBO J* 14, 4307-4317.

Falvey, E., Marcacci, L., and Schibler, U. (1996). DNA-binding specificity of PAR and C/EBP leucine zipper proteins: a single amino acid substitution in the C/EBP DNA-binding domain confers PAR-like specificity to C/EBP. *Biol Chem* 377, 797-809.

Fonjallaz, P., Ossipow, V., Wanner, G., and Schibler, U. (1996). The two PAR leucine zipper proteins, TEF and DBP, display similar circadian and tissue-specific expression, but have different target promoter preferences. *EMBO J* 15, 351-362.

Franken, P., Lopez-Molina, L., Marcacci, L., Schibler, U., and Tafti, M. (2000). The Transcription Factor DBP Affects Circadian Sleep Consolidation and Rhythmic EEG Activity. *J Neurosci* 20, 617-625.

Gachon, F., Fleury Olela, F., Schaad, O., Descombes, P., and Schibler, U. (2006). The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab* 4, 25-36.

Gachon, F., Fonjallaz, P., Damiola, F., Gos, P., Kodama, T., Zakany, J., Duboule, D., Petit, B., Tafti, M., and Schibler, U. (2004a). The loss of circadian PAR bZip transcription factors results in epilepsy. *Genes Dev* 18, 1397-1412.

Gachon, F., Nagoshi, E., Brown, S.A., Ripperger, J., and Schibler, U. (2004b). The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma* 113, 103-112.

Gallego, M., and Virshup, D.M. (2007). Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, 139-148.

Georgantas, R.W., III, Tanadve, V., Malehorn, M., Heimfeld, S., Chen, C., Carr, L., Martinez-Murillo, F., Riggins, G., Kowalski, J., and Civin, C.I. (2004). Microarray and Expression Analysis of Gene Expression Analyses Identify Known and Novel Transcripts Overexpressed in Hematopoietic Stem Cells. *Cancer Research* 64, 4434-4441.

Glossop, N.R.J., Houl, J.H., Zheng, H., Ng, F.S., Dudek, S.M., and Hardin, P.E. (2003). VRILLE Feeds Back to Control Circadian Transcription of Clock in the *Drosophila* Circadian Oscillator. *Neuron* 37, 249-261.

Gorbacheva, V.Y., Kondratov, R.V., Zhang, R., Cherukuri, S., Gudkov, A.V., Takahashi, J.S., and Antoch, M.P. (2005). Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *PNAS* 102, 3407-3412.

Green, C.B. (2005). Time for chronotherapy? Clock genes dictate sensitivity to cyclophosphamide. *PNAS* 102, 3529-3530.

Green, C.B., and Takahashi, J.S. (2006). Xenobiotic metabolism in the fourth dimension: PARTners in time. *Cell*

*Metab* 4, 3-4.

Gutierrez, A., Grunau, A., Paine, M., Munro, A.W., Wolf, C.R., Roberts, G.C.K., and Scrutton, N.S. (2003). Electron transfer in human cytochrome P450 reductase. *Biochem Soc Trans* 31, 497-501.

Hitzler, J.K., Soares, H.D., Drolet, D.W., Inaba, T., O'Connell, S., G. Rosenfeld, M., Morgan, J.I., and Look, A.T. (1999). Expression patterns of the hepatic leukemia factor gene in the nervous system of developing and adult mice. *Brain Res* 820, 1-11.

Hunger, S.P., Ohyashiki, K., Toyama, K., and Cleary, M.L. (1992). Hlf, a novel hepatic bZIP protein, shows altered DNA-binding properties following fusion to E2A in t(17;19) acute lymphoblastic leukemia. *Genes Dev* 6, 1608-1620.

Hurst, H.C. (1995). Transcription factors 1: bZIP proteins. *Protein Profile* 2, 101-168.

Inaba, T., Roberts, W.M., Shapiro, L.H., Jolly, K.W., Raimondi, S.C., Smith, S.D., and Look, A.T. (1992). Fusion of the leucine zipper gene HLF to the E2A gene in human acute B-lineage leukemia. *Science* 257, 531-534.

Inukai, T., Inaba, T., Dang, J., Kuribara, R., Ozawa, K., Miyajima, A., Wu, W., Look, A.T., Arinobu, Y., Iwasaki, H., et al. (2005). TEF, an antiapoptotic bZIP transcription factor related to the oncogenic E2A-HLF chimera, inhibits cell growth by down-regulating expression of the common  $\beta$  chain of cytokine receptors. *Blood* 105, 4437-4444.

Iyer, S.V., Davis, D.L., Seal, S.N., and Burch, J.B. (1991). Chicken vitellogenin gene-binding protein, a leucine zipper transcription factor that binds to an important control element in the chicken vitellogenin II promoter, is related to rat DBP. *Mol Cell Biol* 11, 4863-4875.

Klugmann, M., Leichtlein, C.B., Symes, C.W., Klausner, B.C., Brooks, A.I., Young, D., and During, M.J. (2006). A novel role of circadian transcription factor DBP in hippocampal plasticity. *Mol Cell Neurosci* 31, 303-314.

Kondratov, R.V., Kondratova, A.A., Gorbacheva, V.Y., Vykhovanets, O.V., and Antoch, M.P. (2006). Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev* 20, 1868-1873.

Kornmann, B., Schaad, O., Bujard, H., Takahashi, J.S., and Schibler, U. (2007). System-Driven and Oscillator-Dependent Circadian Transcription in Mice with a Conditionally Active Liver Clock. *PLoS Biology* 5, 179-189.

Landschulz, W.H., Johnson, P.F., and McKnight, S.L. (1988). The leucine zipper: a hypothetical structure common to a new class of DNA binding proteins. *Science* 240, 1759-1764.

Lavery, D., and Schibler, U. (1993). Circadian transcription of the cholesterol 7  $\alpha$  hydroxylase gene may involve the liver-enriched bZIP protein DBP. *Genes Dev* 7, 1871-1884.

Lavery, D.J., Lopez-Molina, L., Margueron, R., Fleury-Olela, F., Conquet, F., Schibler, U., and Bonfils, C. (1999). Circadian Expression of the Steroid 15  $\alpha$ -Hydroxylase (Cyp2a4) and Coumarin 7-Hydroxylase (Cyp2a5) Genes in Mouse Liver Is Regulated by the PAR Leucine Zipper Transcription Factor DBP. *Mol Cell Biol*

(Suite page 75)

(Suite de la page 74)  
19, 6488-6499.

- Lin, S.C., Lin, M.H., Horvath, P., Reddy, K.L., and Storti, R.V. (1997). PDP1, a novel *Drosophila* PAR domain bZIP transcription factor expressed in developing mesoderm, endoderm and ectoderm, is a transcriptional regulator of somatic muscle genes. *Development* 124, 4685-4696.
- Lopez-Molina, L., Conquet, F., Dubois-Dauphin, M., and Schibler, U. (1997). The DBP gene is expressed according to a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus and influences circadian behavior. *EMBO J* 16, 6762-6771.
- Metzstein, M.M., Hengartner, M.O., Tsung, N., Ellis, R.E., and Horvitz, H.R. (1996). Transcriptional regulator of programmed cell death encoded by *Caenorhabditis elegans* gene *ces-2*. *Nature* 382, 545-547.
- Mueller, C.R., Maire, P., and Schibler, U. (1990). DBP, a liver-enriched transcriptional activator, is expressed late in ontogeny and its tissue specificity is determined post-transcriptionally. *Cell* 61, 279-291.
- Newman, J.R.S., and Keating, A.E. (2003). Comprehensive Identification of Human bZIP Interactions with Coiled-Coil Arrays. *Science* 300, 2097-2101.
- Norris, D.K., Murphy, R.A., and Chung, S.H. (1985). Alteration of amino acid metabolism in epileptogenic mice by elevation of brain pyridoxal phosphate. *J Neurochem* 44, 1403-1410.
- O'Shea, E.K., Rutkowski, R., and Kim, P.S. (1989). Evidence that the leucine zipper is a coiled coil. *Science* 243, 538-542.
- O'Shea, E.K., Rutkowski, R., and Kim, P.S. (1992). Mechanism of specificity in the Fos-Jun oncoprotein heterodimer. *Cell* 68, 699-708.
- Ossipow, V., Fonjallaz, P., and Schibler, U. (1999). An RNA Polymerase II Complex Containing All Essential Initiation Factors Binds to the Activation Domain of PAR Leucine Zipper Transcription Factor Thyroid Embryonic Factor. *Mol Cell Biol* 19, 1242-1250.
- Qatanani, M., and Moore, D.D. (2005). CAR, The Continuously Advancing Receptor, in *Drug Metabolism and Disease*. *Curr Drug Metab* 6, 329-339.
- Reddy, K.L., Rovani, M.K., Wohlwill, A., Katzen, A., and Storti, R.V. (2006). The *Drosophila* Par domain protein I gene, *Pdp1*, is a regulator of larval growth, mitosis and endoreplication. *Developmental Biology* 289, 100-114.
- Ripperger, J.A., and Schibler, U. (2006). Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian *Dbp* transcription and chromatin transitions. *Nat Genet* 38, 369-374.
- Ripperger, J.A., Shearman, L.P., Reppert, S.M., and Schibler, U. (2000). CLOCK, an essential pacemaker component, controls expression of the circadian transcription factor DBP. *Genes Dev* 14, 679-689.
- Roesler, W.J., McFie, P.J., and Davin, C. (1992). The liver-enriched transcription factor D-site-binding protein activates the promoter of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in hepatoma cells. *Journal of Biological Chemistry* 267, 21235-21243.
- Schmidt, E.E., and Schibler, U. (1995). Cell size regulation, a mechanism that controls cellular RNA accumulation: consequences on regulation of the ubiquitous transcription factors Oct1 and NF-Y and the liver-enriched transcription factor DBP. *The Journal of Cell Biology* 128, 467-483.
- Scholnick, P.L., Hammaker, L.E., and Marver, H.S. (1972). Soluble d-Aminolevulinic Acid Synthetase of Rat Liver. II. STUDIES RELATED TO THE MECHANISM OF ENZYME ACTION AND HEMIN INHIBITION. *Journal of Biological Chemistry* 247, 4132-4137.
- Seidel, M.G., and Look, T.A. (2001). E2A-HLF usurps control of evolutionarily conserved survival pathways. *Oncogene* 20, 5718-5725.
- Sharma, S.K., and Dakshinamurti, K. (1992). Seizure activity in pyridoxine-deficient adult rats. *Epilepsia* 33, 235-247.
- Shojaei, F., Trowbridge, J., Gallacher, L., Yuefei, L., Goodale, D., Karanu, F., Levac, K., and Bhatia, M. (2005). Hierarchical and Ontogenic Positions Serve to Define the Molecular Basis of Human Hematopoietic Stem Cell Behavior. *Dev Cell* 8, 651-663.
- Ueda, H.R., Chen, W., Adachi, A., Wakamatsu, H., Hayashi, S., Takasugi, T., Nagano, M., Nakahama, K.-I., Suzuki, Y., Sugano, S., et al. (2002). A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* 418, 534-539.
- Ueda, H.R., Hayashi, S., Chen, W., Sano, M., Machida, M., Shigeyoshi, Y., Iino, M., and Hashimoto, S. (2005). System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks. *Nat Genet* 37, 187-192.
- Vinson, C.R., Hai, T., and Boyd, S.M. (1993). Dimerization specificity of the leucine zipper-containing bZIP motif on DNA binding: prediction and rational design. *Genes Dev* 7, 1047-1058.
- Waymire, K.G., Mahuren, J.D., Jaje, J.M., Guilarte, T.R., Coburn, S.P., and MacGregor, G.R. (1995). Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6. *Nat Genet* 11, 45-51.
- Wuarin, J., and Schibler, U. (1990). Expression of the liver-enriched transcriptional activator protein DBP follows a stringent circadian rhythm. *Cell* 63, 1257-1266.
- Xu, C., Li, C.Y., and Kong, A.N. (2005). Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res* 28, 249-268.
- Xu, X., Liu, L., Wong, K.C.Y., and Ge, R. (1998). Cloning and characterization of two isoforms of the zebrafish thyrotroph embryonic factor (*tef $\alpha$*  and *tef $\beta$* ). *Biochim Biophys Acta* 1395, 13-20.
- Yamaguchi, S., Mitsui, S., Yan, L., Yagita, K., Miyake, S., and Okamura, H. (2000). Role of DBP in the Circadian Oscillatory Mechanism. *Molecular and Cellular Biology* 20, 4773-4781.
- Yano, M., Falvey, E., and Gonzalez, F.J. (1992). Role of the liver-enriched transcription factor DBP in expression of the cytochrome P450 CYP2C6 gene. *Mol Cell Biol* 12, 2847-2854.



## Commentaire de Franz Halberg

**La tension artérielle systolique humaine peut-elle présenter une période d'environ 1,3 ans en relation avec le rythme du vent solaire ? Un cas clinique**

**Franz Halberg<sup>1</sup>, Christine Mazaudier<sup>2</sup>, Germaine Cornélissen<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Halberg Chronobiology Center, University of Minnesota, MMC 8609, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA;

<sup>2</sup> CETP, Observatoire de Saint-Maur, Saint-Maur-des-Fossés, France

Email: halbe001@umn.edu

### Résumé

L'analyse spectrale de mesures pour plus de 16 ans (avec interruptions) de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque d'un homme âgé (FH) n'indique aucune trace de l'année calendaire, c'est-à-dire aucune signature saisonnière. A sa place, il y a un certain nombre d'autres composantes spectrales, signatures de la dynamique du vent solaire, dont les périodes sont statistiquement significativement plus longues (transannées) ou plus courtes (cisannées) que l'année calendaire. Les transannées persistent pendant encore à peu près un cycle quand la composante spectrale correspondante dans le vent solaire n'est plus détectée. La partie du signal qui est perdue dans l'organisme avec un délai d'environ une transannée signale que le vent solaire peut renforcer une transannée partiellement endogène. Le fait qu'une partie du signal persiste suggère une endogénéité partielle. La durée du délai suggère de plus une résonance du signal biologique avec la composante transannuelle de l'environnement pendant au moins un cycle supplémentaire (et parfois plus longtemps). Le but de ce commentaire est d'extraire l'information fondamentale continue dans la structure temporelle de variables biologiques, dans la perspective établie dès 1922 par Vallot, Sardou et Faure. Le monitoring continu au cours de la vie ouvre de nouvelles perspectives pour trouver l'origine du chronome, ancré dans le génome, dont les racines peuvent être tracées dans la structure temporelle de la Terre et du Soleil. Nulle étude n'est complète qu'en incorporant une considération du cosmos et de ses cycles dont on trouve la signature dans la biosphère, un contrôle transdisciplinaire indispensable sur lequel repose l'évolution.

**Mots clés:** année calendaire, cisannée, cisdemiannée, infarctus du myocarde, mort subite par arrêt de coeur, tension artérielle, transannée, vent solaire.

### Introduction

Lorsqu'une série temporelle physiologique couvre un intervalle de plus de un an, il est d'usage d'examiner toute variation circannuelle, souvent associée avec le changement des saisons. En voulant caractériser le rythme circannuel de la fréquence cardiaque chez plusieurs sujets suivis pendant plusieurs années, quelle ne fut notre surprise de ne pas trouver cette composante dans la plupart des données, et si elle était détectée, elle l'était de manière inconsistante. Nous savions déjà que la fréquence cardiaque pouvait être influencée par les perturbations géomagnétiques et l'activité solaire (1-3). Lorsque, correspondant à un cycle du vent solaire aussi présent dans plusieurs indices de perturbations géomagnétiques, une composante d'environ 1.3 ans fut détectée dans toutes les 44 séries longitudinales de tension artérielle et de fréquence cardiaque disponibles dans notre base de données, provenant de 13 sujets, trouvée parfois en l'absence d'une composante de un an (4), la question s'est posée de savoir si les variations de fréquence et d'amplitude notoires dans le vent solaire étaient reflétées dans une série physiologique. Comme l'amplitude circannuelle de la tension artérielle a tendance à diminuer avec l'âge, alors que les composan-

tes extra-annuelles deviennent plus importantes, notre étude s'est portée sur les données de FH, un homme dans ses huitième et neuvième décades.

La vitesse des particules ionisées du vent solaire (SW) mesurée par satellite ne montre pas de composante avec une période  $\tau$  ayant précisément 12 mois, mais plutôt des oscillations intermittentes ayant une période d'environ 16 mois (1.3 années) (5), une transannée, au-delà (trans) de l'année (6, 7). Durant 29 années dans le Minnesota, la mortalité par infarctus du myocarde révèle dans sa réponse spectrale une composante annuelle ainsi qu'une transannée beaucoup moins importante (6). Dans le même état, des données plus limitées concernant le diagnostic de morts subites par arrêt de coeur (ICD10, code I46.1), différentes de la mortalité par infarctus du myocarde, ne montre aucune composante calendaire et présente par contre une composante transannuelle (7). Par ailleurs, les différences spectrales observées pour l'incidence de la mortalité subite par arrêt de coeur dans différents pays sont interprétées comme indiquant une modification des effets du vent solaire par une influence terrestre (7).

(Suite page 77)



(Suite de la page 76)

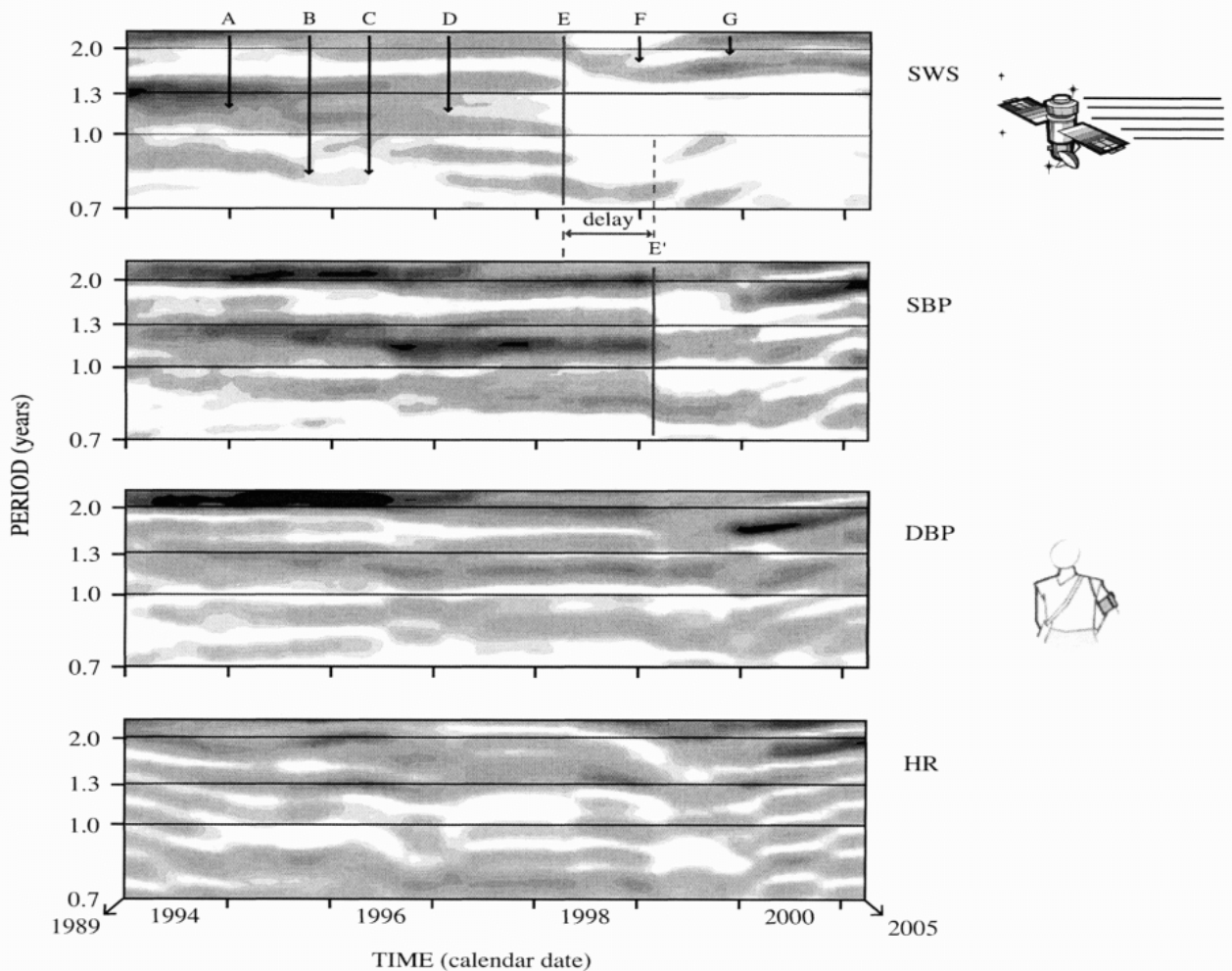
**Méthodes**

Un homme de 70 ans (FH) a mesuré sa tension artérielle (BP) systolique (S) et diastolique (D) et sa fréquence cardiaque (HR) automatiquement, tout d'abord tous les quarts d'heure et ensuite toutes les demi-heures (avec des interruptions). Les mesures ont été d'abord prises avec un moniteur ABPM-630 de Colin Medical Company et ensuite avec un instrument TM-2421 de A&D (Japon). Chaque instrument a été validé (8-11). Les écarts observés dans notre étude entre ces deux instruments ne dépassent pas les différences entre bras gauche et bras droit ou celles ayant lieu naturellement d'un jour à l'autre avec le même instrument.

avec une fenêtre glissante de 8 ans. Malgré les interruptions, chaque intervalle comprend entre 832 et 1392 moyennes journalières, donc un nombre suffisant pour l'estimation d'une composante d'environ 1.3 ans. Dans chaque fenêtre de 8 ans, déplacée progressivement par incréments de 1 mois (échelle horizontale), une analyse spectrale par cosinor est obtenue. L'échelle de fréquence (échelle verticale) varie entre un cycle par 2.5 ans et un cycle par 0.4 an, avec un incrément harmonique de 0.05. Le grisé indique l'amplitude, A, à la période  $\tau$  (ordonnée) correspondant au point milieu de l'intervalle de 8 ans considéré (abscisse). Plus le grisé est foncé, plus grande est l'amplitude. En blanc sont les zones où aucune oscillation n'est détectée (7).

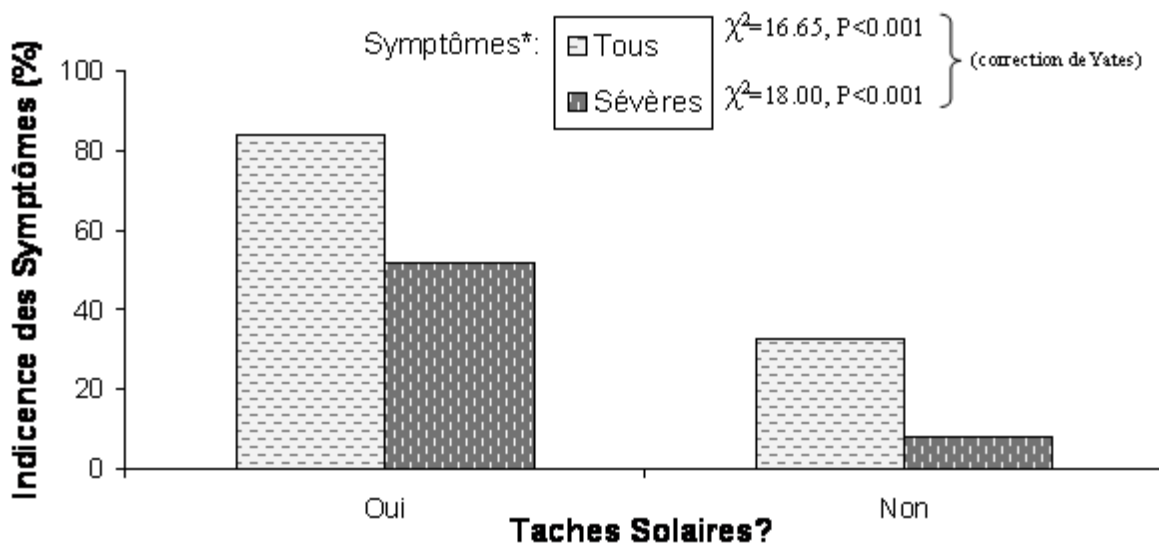
Les mesures s'étendent sur presque 16 ans. La Figure 1 illustre les résultats de l'analyse spectrale

(Suite page 78)



**Figure 1.** Variations de la vitesse du vent solaire (premier rang) et de la tension artérielle systolique (SBP) d'un homme âgé (deuxième rang). La variable de l'environnement physique est mesurée par satellite comme la vitesse des particules ionisées venant du soleil dirigées vers la terre. Durant presque 16 ans, on observe seulement des composantes ayant une période différente de l'année calendaire dans les deux tensions artérielles. Alors qu'on ne peut pas exclure le raisonnement "post hoc ergo propter hoc", un changement abrupt dans le vent solaire est suivi par la disparition de certaines composantes similaires de la tension artérielle systolique. La persistance altérée des autres composantes de cette région spectrale suggère une première démonstration d'une acquisition au cours de l'évolution d'une oscillation solaire transannuelle qui reflète la dynamique solaire ayant eu lieu il y a près d'un billion d'années. © Halberg.

## Associations des Symptômes Cliniques\* avec les Taches Solaires (Vallot et al., 1922)



\* Symptômes relatifs aux maladies du coeur, des vaisseaux, du foie, des reins et du système nerveux, qu'ils soient sévères ou pas (excitation, insomnie, fatigue, douleur, convulsions musculaires, troubles digestifs, frissons, spasmes, névralgies, crises nerveuses, asthme, fièvre, vertiges, syncopes, tension artérielle élevée, arythmies, et anéine de poitrine). Vallot J, Sardou G, Faure M. De l'influence des taches solaires sur les accidents aigus des maladies chroniques. *Académie de Médecine, Gazette des Hôpitaux*; 1922, 56: 904-905.

**Figure 2.** Analyse de données obtenues par des cliniciens il y a plus de 80 ans (24, voir aussi 25), qui observaient déjà une association des taches solaires avec les maladies. Même des symptômes légers, comme l'excitabilité, l'insomnie, la fatigue, la douleur, etc., semblent être influencés par l'activité solaire. © Halberg.

(Suite de la page 77)

### Résultats

La partie supérieure de la Figure 1 représente la dynamique de la vitesse du vent solaire (SW). Certaines oscillations déjà répertoriées par des physiiciens avant nous (5) et confirmées et étendues à la biologie par nous (6-7, 12-14) sont visibles en gris foncé autour d'une période de 1.3 ans pendant la première partie de l'enregistrement. Par la suite, la bande se clive et n'est plus détectée. La tension artérielle systolique (SBP) montre également une large bande correspondant à une composante de période plus longue que l'année calendaire. Par la suite, celle-ci présente un changement abrupt avec un retard de plus d'un an par rapport au changement observé dans le vent solaire. Une composante de précisément un an n'est pas trouvée ni dans le vent solaire, ni dans la tension artérielle systolique.

Il y a d'autres composantes, comme celle qui est prédominante autour de deux ans dans la tension artérielle systolique, et des composantes plus faibles et avec des périodes plus courtes (cis) que l'année calendaire ("cisannées") dans le vent solaire, ainsi qu'une composante semi-annuelle importante dans la tension artérielle systolique. Comme la composante transannuelle d'environ 1.3 ans, cette

dernière perd brusquement la moitié de sa largeur avec un délai par rapport au changement abrupt observé dans le vent solaire (première moitié du graphique en haut de la Figure 1). Ceci suggère une résonance de l'organisme avec la composante transannuelle du vent solaire pendant un cycle supplémentaire.

Les résultats pour la tension diastolique et la fréquence cardiaque indiquent également la présence d'une transannée, mais le phénomène de résonance avec le cycle de 1.3 ans du vent solaire n'est pas aussi prononcé que pour la tension systolique.

### Discussion

Mise à part l'information scientifique dérivée du monitoring continu, d'un point de vue pratique médical, une surveillance continue est aussi recommandée pour ajuster le traitement de l'hypertension ainsi que celui d'autres anomalies de la variabilité de la tension artérielle, conditions pour lesquelles FH est traité. Parmi celles-ci, le CHAT (Circadian Hyper-Amplitude-Tension), quand l'amplitude circadienne est au-dessus de la limite supérieure d'acceptabilité établie chez les sujets sains du même genre et du même groupe d'âge, est une condition dont le ris-

(Suite page 79)

(Suite de la page 78)

que peut être plus grand que celui de l'hypertension. Le monitoring continu chronométrique sert (et a aussi servi pour FH) à déterminer si un traitement est vraiment nécessaire, ou s'il faut le modifier, par exemple quand celui-ci est associé à une augmentation de l'amplitude circadienne de la tension artérielle au point d'atteindre le CHAT, comme publié ailleurs (15-18).

Le fait que certaines composantes transannuelles (avec des périodes plus longues que l'année calendaire) et cisannuelles (avec des périodes plus courtes que l'année calendaire) subsistent dans la tension artérielle systolique quand elles ne sont plus détectées dans le vent solaire supporte l'idée d'un aspect endogène de la composante transannuelle. Tandis que pour les autres composantes perdues avec l'arrêt de la composante d'environ 1.3 ans dans le vent solaire, elles peuvent être considérées comme résultant de la dynamique du vent solaire renforçant le spectre de la tension artérielle systolique.

En outre, des pics spectraux dans la fenêtre spectrale globale de la tension artérielle systolique et dans celle du vent solaire (non montrée) ont été testés par la méthode statistique du "recouvrement" de l'intervalle de confiance à 95%

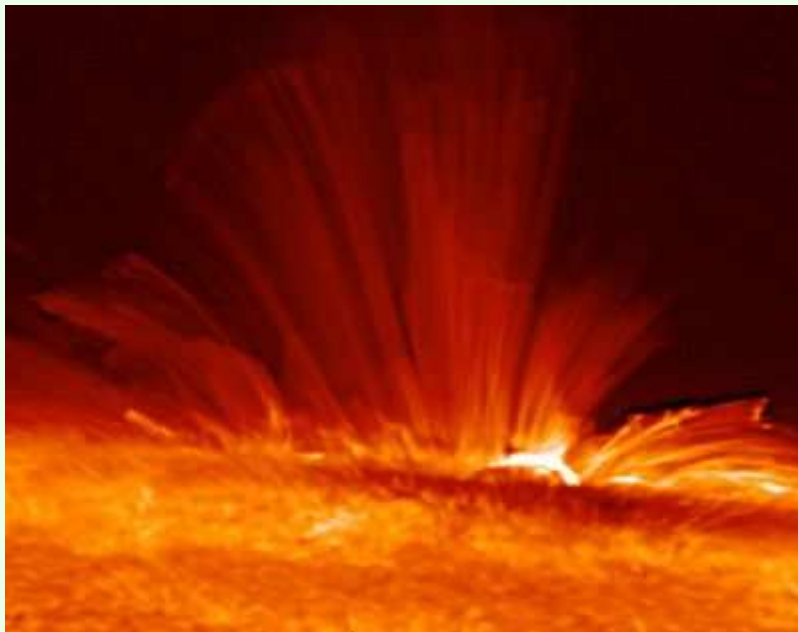
pour ces périodes (ceci quand leurs amplitudes ne recouvrent pas zéro) (19-21). Certains de ces intervalles de confiance à 95% des périodes se recouvrent, en accord avec l'hypothèse que le vent solaire influence directement la tension artérielle systolique. D'autres intervalles de confiance ne se recouvrent pas, suggérant l'endogénéité. Bien qu'un élément de chance ne peut pas être exclu, les pics spectraux sont significatifs au niveau de probabilité de 5%.

Un autre exemple de congruence (sélective) se rapporte aux données journalières de volume urinaire et d'excrétion urinaire de 17-kétostéroïdes obtenues pendant 15 ans par un homme en bonne santé (CH) (22). Une transannée est détectée dans l'excrétion urinaire des 17-kétostéroïdes, alors que le volume urinaire correspondant est caractérisé par une année calendaire dominante (23). Ces deux variables sont aussi caractérisées par une

composante d'environ 5 mois (0.42 an), une circis-semiannuelle (en bref, cissemiannuelle). Alors que la phase du volume urinaire est semblable pendant quelque temps à celle des taches solaires, la phase stéroïdale suit celle des perturbations magnétiques terrestres. L'organisme peut suivre en même temps dans différentes variables plusieurs influences de l'environnement, qui peuvent parfois le synchroniser différemment pour différentes variables, et même différemment pour la même variable dans différentes fenêtres spectrales où il y a une résonance du signal biologique d'origine partiellement endogène.

La pertinence de ces résultats pour comprendre les mécanismes des maladies relève de battements entre les différentes composantes transannuelles (13) qui peuvent conduire à l'accroissement de maladie ou à la mort, comme le souligne l'observation d'une transannée et non pas d'une année calendaire

pour la mort cardiaque soudaine au Minnesota (7, 12, 14, 21). Les saisons peuvent être moins importantes que l'invisible vent solaire, comme le montre la disparition de certaines composantes de la tension artérielle systolique avec un certain délai (correspondant à un cycle résonnant additionnel) après leur disparition dans le vent solaire, comme le



montre la Figure 1. Des caractéristiques persistantes dans la tension artérielle systolique suggèrent en fait une signature putative évolutive (comme cela est documenté par le non-recouvrement des intervalles de confiance à 95% de la période transannuelle dans le vent solaire et de celle de la tension artérielle systolique; non montré). Les prévisions de changement dans la météorologie de l'Espace sont pertinentes pour le soin des patients atteints de l'infarctus du myocarde et elles peuvent être reliées aux morts soudaines par arrêt de cœur, notamment dans le Minnesota. La Figure 1 suggère que la tension sanguine peut être un récepteur des variations de la dynamique du vent solaire. Il est remarquable qu'en 1922 Vallot et coll. (24, voir aussi 25) considéraient l'ensemble des accidents morbides, graves ou légers, comme étant influencés par les taches solaires (Figure 2).

(Suite page 80)

(Suite de la page 79)

Le monitoring de l'environnement par les mesures de tension artérielle et de fréquence cardiaque, en plus du dividende d'apporter de l'information sur les effets des orages magnétiques sur la santé, peut aussi changer une médecine qui actuellement repose sur des mesures intermittentes en une science basée sur la surveillance continue. La possibilité d'atteindre ce but dépend de la disponibilité d'outils assez simples pour le monitoring automatique de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Donc, des conditions telles que la pré-hypertension (26) et le pré-diabète (27) peuvent être plus aisément détectées, et les millions d'hypertendus peuvent recevoir un traitement plus adéquat qui tient compte du fait qu'une intervention abaissant la tension artérielle ne le fait pas aux dépens d'autres altérations de la variabilité de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque qui peuvent être associées à un risque cardiovasculaire encore plus grand que celui de l'hypertension (15-18).

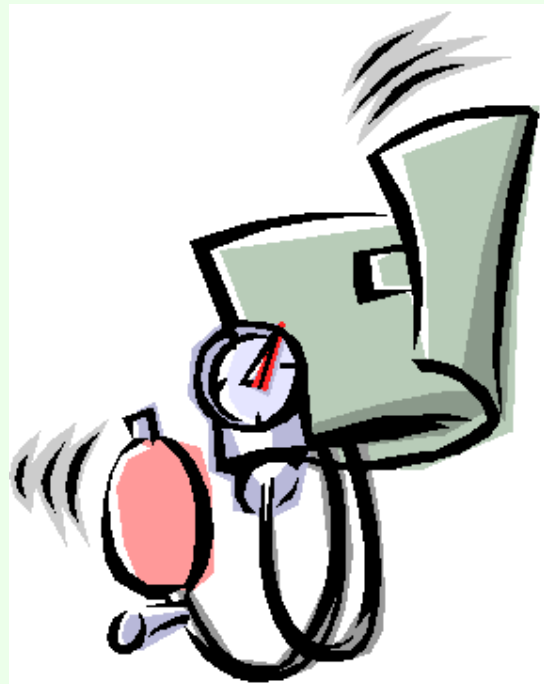
### Références

1. Watanabe Y, Hillman DC, Otsuka K, Bingham C, Breus TK, Cornélissen G, Halberg F. Cross-spectral coherence between geomagnetic disturbance and human cardiovascular variables at non-societal frequencies. *Chronobiologia* 1994; 21: 265-272.
2. Cornélissen G, Halberg F, Schwartzkopff O, Delmore P, Katinas G, Hunter D, Tarquini B, Tarquini R, Perfetto F, Watanabe Y, Otsuka K. Chronomes, time structures, for chronobioengineering for "a full life". *Biomed Instrum Technol* 1999; 33: 152-187.
3. Otsuka K, Cornélissen G, Weydahl A, Holmeslet B, Hansen TL, Shinagawa M, Kubo Y, Nishimura Y, Omori K, Yano S, Halberg F. Geomagnetic disturbance associated with decrease in heart rate variability in a subarctic area. *Biomed & Pharmacother* 2001; 55 (Suppl 1): 51s-56s.
4. Cornélissen G, Halberg F, Rostagno C, Otsuka K. A chronomic approach to cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *The Autonomic Nervous System* 2007; 44: 251-254.
5. Richardson JD, Paularena KI, Belcher JW, Lazarus AJ. Solar wind oscillations with a 1.3-year period. *Geophys Res Lett* 1994; 21: 1559-60.
6. Cornélissen G, Halberg F, Richardson JD, Katinas GS, Sothorn RB, Watanabe Y, Otsuka K, Minne H, Bakken EE. About 1.3-year Richardson component of solar wind speed detected in human circulation and myocardial infarctions (MI). Abstract, 5<sup>th</sup> Japanese Annual Conference on Chronocardiology and Hypertension, Sept. 12, 2003, Sapporo, Japan. Session (3) Ambulatory BP, 27.
7. Halberg F, Cornélissen G, Katinas G, Tvildiani L, Gigolashvili M, Janashia K, Toba T, Revilla M, Regal P, Sothorn RB, Wendt HW, Wang ZR, Zeman M, Jozsa R, Singh RB, Mitsutake G, Chibisov SM, Lee J, Holley D, Holte JE, Sonkowsky RP, Schwartzkopff O, Delmore P, Otsuka K, Bakken EE, Czaplicki J, International BIOCOS Group. Chronobiology's progress: season's appreciations 2004-2005. Part I, Time-, frequency-, phase-, variable-, individual-, age- and site-specific chronomics. *J Applied Biomedicine* 2006; 4: 1-38. [http://www.zsf.jcu.cz/vyzkum/jab/4\\_1/halberg.pdf](http://www.zsf.jcu.cz/vyzkum/jab/4_1/halberg.pdf); Chronobiology's progress: Part II, chronomics for an immediately applicable biomedicine. *J Applied Biomedicine* 2006; 4: 73-86. [http://www.zsf.jcu.cz/vyzkum/jab/4\\_2/halberg2.pdf](http://www.zsf.jcu.cz/vyzkum/jab/4_2/halberg2.pdf)
8. White WB, Lund-Johansen P, McCabe EJ. Clinical evaluation of the Colin ABPM-630 at rest and during exercise: an ambulatory blood pressure monitor with gas-powered cuff inflation. *J Hypertension* 1989; 7: 477-483.
9. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Assessment of four ambulatory blood pressure monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise. *Am J Cardiology* 1990; 65: 60-66.
10. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995; 26: 835-842.
11. Keavney B, Bird R, Caiazza A, Casadei B, Conway J. Measurement of blood pressure using the auscultatory and oscillometric methods in the same cuff deflation: validation and field trial of the A&D TM-2421 monitor. *J Human Hypertension* 2000; 14: 573-579.
12. Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, Fiser B, Mitsutake G, Wendt HW, Johnson P, Gigolashvili M, Breus T, Sonkowsky R, Chibisov SM, Katinas G, Siegelova J, Dusek J, Singh RB, Berri BL, Schwartzkopff O. Incidence of sudden cardiac death, myocardial infarction and far- and near-transyears. *Biomed & Pharmacother* 2005; 59 (Suppl 1): S239-S261.
13. Cornélissen G, Masalov A, Halberg F, Richardson JD, Katinas GS, Sothorn RB, Watanabe Y, Syutkina EV, Wendt HW, Bakken EE, Romanov Y. Multiple resonances among time structures, chronomes, around and in us. Is an about 1.3-year periodicity in solar wind built into the human cardiovascular chronome? *Human Physiology* 2004; 30 (2): 86-92.
14. Halberg F, Cornélissen G, Regal P, Otsuka K, Wang ZR, Katinas GS, Siegelova J, Homolka P, Prikryl P, Chibisov SM, Holley DC, Wendt HW,

(Suite page 81)

(Suite de la page 80)

- Bingham C, Palm SL, Sonkowsky RP, Sothorn RB, Pales E, Mikulecky M, Tarquini R, Perfetto F, Salti R, Maggioni C, Jozsa R, Konradov AA, Kharlitskaya EV, Revilla M, Wan CM, Herold M, Syutkina EV, Masalov AV, Faraone P, Singh RB, Singh RK, Kumar A, Singh R, Sundaram S, Sarabandi T, Pantaleoni GC, Watanabe Y, Kumagai Y, Gubin D, Uezono K, Olah A, Borer K, Kanabrocki EA, Bathina S, Haus E, Hillman D, Schwartzkopff O, Bakken EE, Zeman M. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetics, transyears, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories. *Biomed & Pharmacother* 2004; 58 (Suppl 1): S150-S187.
15. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F, Oehlert G. Excessive circadian amplitude of blood pressure increases risk of ischemic stroke and nephropathy. *J Medical Engineering & Technology* 1997; 21: 23-30.
16. Halberg F, Cornélissen G, Halberg J, Fink H, Chen C-H, Otsuka K, Watanabe Y, Kumagai Y, Syutkina EV, Kawasaki T, Uezono K, Zhao ZY, Schwartzkopff O. Circadian Hyper-Amplitude-Tension, CHAT: a disease risk syndrome of anti-aging medicine. *J Anti-Aging Med* 1998; 1: 239-259. (Editor's Note by Fossel M, p. 239.)
17. Cornélissen G, Halberg F, Bakken EE, Singh RB, Otsuka K, Tomlinson B, Delcourt A, Toussaint G, Bathina S, Schwartzkopff O, Wang ZR, Tarquini R, Perfetto F, Pantaleoni GC, Jozsa R, Delmore PA, Nolley E. 100 or 30 years after Janeway or Bartter, Healthwatch helps avoid "flying blind". *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58 (Suppl 1): S69-S86.
18. Shinagawa M, Kubo Y, Otsuka K, Ohkawa S, Cornélissen G, Halberg F. Impact of circadian amplitude and chronotherapy: relevance to prevention and treatment of stroke. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2001; 55 (Suppl 1): 125-132.
19. Halberg F. Chronobiology: methodological problems. *Acta med rom* 1980; 18: 399-440.
20. Cornélissen G, Halberg F. Chronomedicine. In: Armitage P, Colton T (eds.) *Encyclopedia of Biostatistics*, 2<sup>nd</sup> ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2005. p. 796-812.
21. Halberg F, Cornélissen G, Schwartzkopff O, Bakken EE. Cycles in the biosphere in the service of solar-terrestrial physics? In: Schroeder W (ed.) *Case studies in physics and geophysics*. Bremen: Wilfried Schroeder/Science Edition, 2006, p. 39-87.
22. Halberg F, Engeli M, Hamburger C, Hillman D. Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen induced circaseptan desynchronization. *Acta endocrinol (Kbh)* 1965; 50 (Suppl 103): 5-54.
23. Cornélissen G, Halberg F, Hamburger C, Perfetto F, Tarquini R, Ungar F, Otsuka K, Chibisov S, Breus T, Schwartzkopff O. Chronomics: multiple distinct yearly cycles in urinary steroid metabolite excretion. Abstract, 2<sup>nd</sup> International Symposium, Problems of Rhythms in Natural Sciences, Moscow, March 1-3, 2004. Moscow: Russian People's Friendship University; 2004. p. 17-18.
24. Vallot J, Sardou G, Faure M. De l'influence des taches solaires: sur les accidents aigus des maladies chroniques. *Gazette des Hôpitaux* 904-905, 1922.
25. Faure M. Les radiations astrales: leur rôle possible dans la pathologie humaine. *La Presse médicale* (7 Décembre): 1499-1501, 1927.
26. Cornélissen G, Delcourt A, Toussaint G, Otsuka K, Watanabe Y, Siegelova J, Fiser B, Dusek J, Homolka P, Singh RB, Kumar A, Singh RK, Sanchez S, Gonzalez C, Holley D, Sundaram B, Zhao Z, Tomlinson B, Fok B, Zeman M, Dulkova K, Halberg F. Opportunity of detecting prehypertension: worldwide data on blood pressure overswinging. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005; 59 (Suppl 1): S152-S157.
27. Gupta AK, Greenway FL, Cornélissen G, Pan W, Halberg F. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. *J Human Hypertension* 2008; advance online publication, 15 May 2008. 7 pp. doi:10.1038/jnh.2008.32.





## TARGETING ANTICANCER TREATMENTS ON CIRCADIAN CLOCKS: EXPERIMENTAL AND CLINICAL APPROACHES

Ida IURISCI

### Introduction.

Les rythmes de 24h des fonctions biologiques sont générés et coordonnés par le système circadien (SC). Le SC est une unité fonctionnelle anatomique et physiologique, qui est organisée de façon hiérarchique. Elle est composée de noyaux suprachiasmatiques (NSC) dans l'hypothalamus, le pacemaker central, qui contrôle et coordonne des horloges moléculaires dans des tissus périphériques, ce qui donne un métabolisme cellulaire et une prolifération rythmiques avec une période de 24 heures. Les NSC génèrent le rythme circadien d'activité-repos par les voies de signalisation qui impliquent le récepteur à l'EGF dans le cerveau. De plus, de multiples connexions moléculaires lient l'horloge circadienne et le cycle cellulaire aux niveaux transcriptionnel et post transcriptionnel, ce qui fait des inhibiteurs du cycle cellulaire de bons candidats pour disséquer ces interactions et leur conséquences thérapeutiques. Chez les patients cancéreux, le système circadien peut être étudié de façon non invasive avec les enregistrements du rythme activité-repos à l'aide d'un actomètre porté au poignet. Les conditions qui provoquent la disruption circadienne peuvent favoriser la croissance tumorale et raccourcir la survie dans des modèles animaux et chez les patients cancéreux. De plus, les tumeurs présentent surtout une organisation altérée de l'horloge circadienne et du cycle cellulaire.

### Objectifs.

J'ai étudié les modifications éventuelles que des traitements anticancéreux pouvaient induire dans le SC dans un modèle animal et chez des patients cancéreux. Pour les études chez la souris, j'ai utilisé le seliciclib, un inhibiteur de kinases cycline-dépendantes (CDK). Les patients cancéreux recevaient la chimiothérapie ou le gefitinib, un inhibiteur de récepteur à l'EGF. J'ai émis l'hypothèse que le gefitinib pouvait améliorer la Qualité de Vie (QdV) davantage par le rétablissement d'un système circadien fonctionnel que par son efficacité antitumorale. J'ai étudié les conséquences toxiques et thérapeutiques des modifications du système circadien induites par le traitement dans le modèle animal ainsi que chez les patients cancéreux.

### Méthodes.

Les souris B6D2F1 mâles saines ou porteuses de l'Ostéosarcome de Glasgow (OSG) synchronisées par une alternance de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité ont reçu une ou plusieurs doses de seliciclib (300 mg/kg/jour p.o.)

à Zeitgeber Time (ZT) 3, 11 ou 19, en fonction de l'expérience. Quatre expériences ont été effectuées afin de définir les effets du seliciclib dans la tumeur et dans le foie, en rapport avec : 1) les profils circadiens d'expression des gènes clock Rev-erb $\alpha$ , Per2 et Bmal1 et des gènes du cycle cellulaire, en utili-

(Suite page 83)

THESE DE DOCTORAT PRESENTEE EN CO-TUTELLE DEVANT  
L'UNIVERSITE « G. D'ANNUNZIO » DE CHIETI (ITALIE)

ET

L'UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 2008

SPECIALITE

ONCOLOGIE MOLECULAIRE (CHIETI)  
FORMATION DOCTORALE INNOVATION THERAPEUTIQUE (PARIS XI)

Présentée par Ida IURISCI

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Paris XI and Chieti

**TARGETING ANTICANCER TREATMENTS  
ON CIRCADIAN CLOCKS :**

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL APPROACHES**

Soutenue le 11 Avril 2008 devant le Jury composé de

Professeur Guido BIASCO	Président
Professeur Albert GOLDBETER	Rapporteur
Docteur Laurent MEIJER, Dir. De Recherche CNRS	Rapporteur
Professeur Enrico CORTESI	Examineur
Professeur Mauro PIANTELLI	Examineur
Docteur Elisabeth FILIPSKI	Examineur
Docteur Francis LEVI, Dir. De Recherche CNRS	Directeur de Thèse
Professeur Stefano IACOBELLI	Directeur de Thèse

(Suite de la page 82)

sant le qPCR ; 2) l'inhibition de la croissance tumorale ; 3) l'effet sur la toxicité et le métabolisme dans le foie, en utilisant les méthodes biochimiques et la microscopie optique et électronique et 4) la pharmacocinétique du seliciclib dans le foie et le plasma. Le système circadien des patients avec un cancer avancé était monitoré avec un actomètre porté au poignet avant, pendant et après la chimiothérapie. Dans une étude distincte, le rythme de l'activité des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules avancées, était étudié après administration de la chimiothérapie ou du gefitinib.

### Résultats.

L'horloge circadienne a été abolie dans les tumeurs des témoins. Le seliciclib a induit une horloge presque normale dans les tumeurs des souris traitées à ZT3, et en même temps il était aussi presque deux fois plus efficace qu'après l'administration à ZT19. Inversement, l'horloge moléculaire des souris traitées à ZT19 restait détruite. L'induction de l'horloge à ZT3 a également augmenté l'expression de *mARN* de *Wee1*, et a donc amélioré un contrôle de passage G2/M, un effet qui pourrait expliquer la plus grande efficacité du seliciclib à ZT3. Les mécanismes impliquaient l'inhibition par le seliciclib de

la caséine kinase (CK)  $1\delta/\epsilon$ , qui joue un rôle clef dans l'horloge circadienne moléculaire. Inversement, le seliciclib a aboli l'horloge circadienne dans le foie, et a présenté une toxicité hépatique caractérisée par une augmentation des enzymes hépatiques et la distribution du glycogène. Ces effets ont été plus prononcés après le dosage à ZT3 qu'à ZT19. Les différences majeures dans la pharmacocinétique du seliciclib ont été trouvées dans le foie et dans le plasma, sans relations visibles avec la toxicité hépatique. Chez les patients cancéreux, la chimiothérapie détruisait de façon significative le rythme d'activité-repos. L'étendue de la perturbation circadienne variait selon les patients, et était associée à de la fatigue et à une neutropénie. Par ailleurs, le gefitinib améliorait le rythme d'activité-repos et, de ce fait, la qualité de vie.

### Conclusions.

Les études susmentionnées prouvent de manière expérimentale et clinique que l'abolition ou l'induction du SC par les traitements anticancéreux sont associés respectivement à des effets nocifs ou à une amélioration des effets thérapeutiques. Les multiples niveaux hiérarchiques d'organisation du SC constituent une nouvelle cible potentielle qui doit être protégée des traitements anticancéreux ou visée par eux.

## Annonces de congrès

# GRC Gordon Research Conferences



## Gordon Conference on Chronobiology

July 19-24, 2009  
Salve Regina University  
Newport, RI

Chair:  
Joseph S. Takahashi

Vice Chair:  
Martha Merrow

<http://www.grc.org/programs.aspx?year=2009&program=chrono>

**Application Deadline:** Applications for this meeting must be submitted by **June 28, 2009**.

Please apply early, as some conferences become oversubscribed (full) before this deadline. If the conference is oversubscribed, it will be stated here. You will still be able to submit your application. However, it will only be considered by the Conference Chair if there are cancellations, making more seats available.

A meeting description is currently being developed and will be available by October 1, 2008.

A preliminary program will be available by December 1, 2008. Please check back for updates.



## Conférence: "GENES AT WORK ON TIME"

Turin, 15-18 Octobre 2008

"The time span of sleep: what determines sleep duration?"

*dedicated to the memory of Dag Sternberg*

Wednesday, October 15: 10h30-13h00

**Venue:** ITC, International Training Center of the International Labour Organization [www.itcilo.org](http://www.itcilo.org) – Viale Maestri del Lavoro 10 – Torino

[www.euproust.org](http://www.euproust.org)

Organized by **Tarja Porkka-Heiskanen**,  
Institute of Biomedicine, University of Helsinki,  
Finland

**Tarja Porkka-Heiskanen** is co-ordinator of the EC-funded project: **Disorders of sleep regulation: basic mechanisms and therapeutic perspectives (ENOUGH SLEEP, LSHM-CT-2005-518189)** and this symposium is organized in the context of this project

Several aspects affect sleep duration, including genes. We know that some people are short-sleepers and some long-sleepers, and we know that this is genetically determined, but presently we do not know which genes regulate the duration of sleep. **Tiina Paunio's** group is currently engaged in a human genomics study to address this question. She will report the results of her project in the symposium. Animal models, particularly genetically engineered animals, are useful in addressing many genomic questions. **Chiara Cirelli** has created and studied numerous fly mutants and will report. Useful information concerning normal regulation of physiological functions often arises from pathophysiological models. **Krister Kristensson** has studied a chronic neuroinflammatory parasitic disease, African trypanosomiasis or sleeping sickness, as one approach to sleep regulation.

Sleep is homeostatically regulated, meaning that a long waking period is followed by a long sleep period. The mechanisms of this regulation at the molecular level are in the focus of **Tarja Porkka-Heiskanen's** research. The interesting question is: which aspects in the prolonged waking can actually induce prolongation of subsequent sleep – is it the duration of waking *per se*, or perhaps the intensity of the waking period?

### Program

**Presentations of 20 minutes followed by 10 minute discussion**

- 10:30-10:40: Tarja Porkka-Heiskanen, *Institute of Biomedicine, University of Helsinki, Finland*: Introduction
- 10:40-11:10 Tiina Paunio, *University of Helsinki, Finland*: Are there human genes that regulate sleep duration?
- 11:15-12:00 Chiara Cirelli, *University of Wisconsin, Madison, WI, USA*: Short sleeping flies: implications for human sleep regulation
- 12:05-12:25 Krister Kristensson, *Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*: Sleep in sleeping sickness (African trypanosomiasis): More or less sleep?
- 12:30-13:00 Tarja Porkka-Heiskanen, *Institute of Biomedicine, University of Helsinki, Finland*: Is it the duration or intensity of waking that regulates recovery sleep?







## Conférence: "GENES AT WORK ON TIME"

Turin, 15-18 Octobre 2008

### "Genes at work on time in cancer processes and their treatments"

A PROUST-BIOSIM-MITAC-ARTBC symposium

Saturday, October 18: 9h00 - 18h30

Organized by **Francis Lévi**

**Francis Lévi**, team leader as partner of the PROUST consortium, is also head of the "Cancer area" in the EC-funded Network of Excellence BIOSIM ("Biosimulation: a new tool for drug development, LSHB-CT-2004-005137") and coordinates the EC-funded Specific Targeted Research Project

TEMPO (Temporal genomics for tailored chronotherapeutics", LSHG-CT-2006-037543). He is also a steering committee member of the International Association for Research on Time in Biology and Chronotherapy (ARTBC International), Paul Brousse Hospital, Villejuif (France). The symposium is organized in the context of these projects.

Temporal disruption characterizes and possibly causes cancer. Cancer cells and tissues display disrupted cell cycle through genetic mutations, disrupted metabolic cycles and disrupted circadian clocks.

Environment, stress, treatments can affect the molecular cross-talks between the circadian clock, the cell division cycle and other rhythmic biological systems, and contribute to cancer. The mechanisms that orchestrate biological functions in time play an essential role in experimental and human cancer processes, as recently emphasized by the World Health Organization.

Treatment timing, i.e. chronotherapeutics, can also determine success or failure of anticancer drugs, through affecting the balance between host toxicity and tumor damage.

Mathematical models help understand the dynamic interactions at work in cancer processes. They also help design novel treatment schedules that are amenable to personalisation through dedicated technologies of rhythm monitoring and drug delivery.

The multidisciplinary symposium outlines the recent progress and the main challenges in the temporal dimensions of functional genomics for cancer biology, prevention, treatment and clinical management

#### Program

9.00 - 9.10 M. Bentivoglio (University of Verona, Verona, Italy), F. Lévi (Villejuif, France): Introduction: PROUST, time and cancer

**Session 1: Chairs and discussion leaders: Davide**

#### Schiffer and Francis Lévi

9.10 - 9.40 *Lecture* - D Schiffer (University of Turin, Turin, Italy): Time dimensions in patients with brain tumors  
9.40 - 9.50 Discussion

#### **Clock genes in experimental cancer**

9.50 - 10.10 F. Delaunay (Nice, France): Molecular clock-cell cycle cross talks in healthy and malignant tissues  
10.10 - 10.30 F. Tamanini (Rotterdam, The Netherlands): Effects of DNA damaging agents on circadian clock  
10.30 - 11.00 Discussion

11.00 - 11.20 *Coffee break*

#### **Session 2: - Chairs and discussion leaders: Luigi Dogliotti and Tyvin Rich**

11.20 - 11.50 *Lecture*:-: E Schernhammer (Harvard, USA) Circadian disruption as a carcinogen in humans: the epidemiologic evidence  
11.50 - 12.00 Discussion

#### **Circadian disruption and cancer processes**

12.00 - 12.20: D Spiegel (Stanford, USA ): Psychological distress, circadian rhythms, and survival of cancer patients

12.20 - 12.40: A. Parganiha (Raipur, India): Relations between rest-activity rhythm, toxicity and survival in cancer patients

12.40 - 13.00 Discussion

#### **13.00 - 14.00 Lunch Session 3: - Chairs and discussion leaders: Albert Goldbeter and Carlo Garufi**

14.00 - 14.30: *Lecture* - P Mackey (Montreal, Canada): Periodic cycles in cancers: new insights from modeling approaches

14.30 - 14.40 Discussion

#### **Towards the personalization of cancer chronotherapeutics**

14.40 - 15.00 S. Iacobelli (Chieti, Italy): Clock genes as determinants of survival in colorectal cancer patients

15.00 - 15.20 A Goldbeter (Brussels, Belgium): Variability in cell cycle and clock on optimal cancer chronotherapeutic schedule

15.20 - 15.40 Discussion

15.40 - 16.00 *Coffee break*

16.00 - 16.20 P. Innominato (Villejuif, France): Circadian biomarkers for tailoring chronotherapeutics

16.20 - 16.40 M. Pirovano (Milan, Italy): New technologies for cancer chronotherapeutics

16.40 - 17.00 Discussion

17.00 - 17.30 *Lecture* - G Bjarnason (Toronto, Canada): Gender, time and cancer

17.30 - 17.40 Discussion

17.40 - 18.00: Francis Lévi: Conclusions

## 38<sup>th</sup> annual meeting of the Society for Neuroscience

15 au 19 novembre 2008, Washington DC (USA)

<http://www.sfn.org/am2008/>



## 9<sup>ème</sup> Colloque de la Société des Neurosciences



<http://www.neurosciences.asso.fr/Activites/colloques/SN09/>

La Société des Neurosciences tiendra son 9<sup>e</sup> colloque du 26 au 29 mai 2009 à Bordeaux au Palais des Congrès.

Le Conseil d'administration est dès maintenant engagé dans la préparation de ce colloque qui se composera de conférences plénières, de 15 à 18 symposiums (à raison de 5 à 6 sessions en parallèle par jour) et de sessions de communications affichées.

Ce colloque se fera en partenariat avec la Société Italienne des Neurosciences (SINS). En raison de ce partenariat, l'inclusion d'orateurs italiens est vivement encouragée.

Pour les symposiums, le Conseil d'administration fera une sélection parmi les propositions des membres de la Société. L'examen des propositions sera fait lors de la réunion du Conseil d'administration réuni en conseil scientifique en mai.

Les propositions devront être enregistrées sur le serveur du colloque. Consulter les instructions pour la composition de vos propositions.

Date limite de soumission : 11 avril 2008

## 19<sup>th</sup> IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics

Du 5 au 9 juillet 2009, Paris

The 19<sup>th</sup> World Congress of Gerontology and Geriatrics will take place in one of the most attractive cities in the world: Paris.

<http://www.gerontologyparis2009.com/site/view8.php>



The Scientific Committee invites delegates to submit abstracts (for oral and poster communications) to be presented at the congress. **The deadline for submission is 31/01/2009.** Decisions about acceptance will be notified around one month after the submission.

The congress programme is primarily organised around four main themes:

- Biological sciences
- Health sciences / Geriatric Medicine
- Behavioural and social sciences
- Social research, policy and practice

## Le Congrès du sommeil

**La Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil**

et  
**La Société de Pneumologie de Langue Française (Groupe Sommeil)**

organisent chaque année

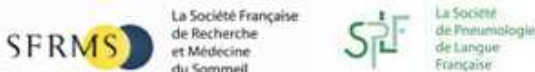


Il met en avant **la nécessaire complémentarité des équipes** et **la transversalité de cette discipline récente.**

Plus de 1200 **participants attendus** :

Techniciens du sommeil, cliniciens, chercheurs, ...  
Pneumologues, ORL, Cardiologues, Neurologues, Médecins du Travail, Psychiatres, Gériatres, Endocrinologues, Internistes, Généralistes, Stomatologistes, Orthodontistes, ...

**4** conférences plénières, **9** symposia, **6** ateliers, **60** exposants,  
Des conférences et des ateliers satellites,  
Un village sommeil institutionnel et associatif...




Affichette du Congrès Format A4  
Cliquez sur l'image pour télécharger le PDF (532 Ko)



<http://www.lecongresdusommeil.com/>

## *Chronobiologistes...*

*encore un effort pour vos contributions à Rythmes.*

Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabienne Aujard, rédactrice en chef de 

Seules sont acceptées les contributions sous forme informatique, textes et figures, noir et blanc et couleurs. Cela assure la qualité de ce qui est produit, d'autant plus appréciable si vous optez pour la lecture électronique, qui, elle, est en couleurs !

Vous devez envoyer vos contributions en document attaché. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format \*.doc, \*.rtf, ou \*.txt après avoir été produits par un traitement de texte standard. Pour tout autre format que ces formats répandus, nous consulter.

Il est impératif de nous faire parvenir un fichier texte sans retours à la ligne multiples, tout en conservant l'accentuation. De même, ne mettez pas de lignes blanches pour marquer les paragraphes ni mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal.

Les images pourront être en tiff, bmp, gif, jpeg, jpg ou png. Rythmes est mis en page sur un PC, donc les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à [fabienne.aujard@wanadoo.fr](mailto:fabienne.aujard@wanadoo.fr) avec copie à [jean-francois.vibert@upmc.fr](mailto:jean-francois.vibert@upmc.fr) et [jacques.beau@inserm.fr](mailto:jacques.beau@inserm.fr).

**Fabienne Aujard**  
**Jacques Beau**  
**Jean-François Vibert**

### *Société Francophone de Chronobiologie*

<b>Président</b>	Bruno Claustrat <a href="mailto:bruno.claustrat@chu-lyon.fr">bruno.claustrat@chu-lyon.fr</a>
<b>Vice président</b>	Howard Cooper <a href="mailto:howard.cooper@inserm.fr">howard.cooper@inserm.fr</a>
<b>Secrétaire général</b>	Etienne Challet <a href="mailto:challet@neurochem.u-strasbg.fr">challet@neurochem.u-strasbg.fr</a>
<b>Secrétaire adjointe</b>	Sophie Lumineau <a href="mailto:Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr">Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr</a>
<b>Trésorière</b>	Fabienne Aujard <a href="mailto:fabienne.aujard@wanadoo.fr">fabienne.aujard@wanadoo.fr</a>
<b>Trésorière adjointe</b>	Berthe Vivien-Roels <a href="mailto:vivien@neurochem.u-strasbg.fr">vivien@neurochem.u-strasbg.fr</a>

Les articles publiés dans ce bulletin reflètent l'opinion de leurs auteurs, et en aucun cas celle de la Société Francophone de Chronobiologie.

### *Ont contribué à ce numéro*

**Fabienne Aujard**  
**Jacques Beau**  
**Etienne Challet**  
**Bruno Claustrat**  
**Frédéric Gachon**  
**Franz Halberg**  
**Ida Iurisci**  
**Sophie Lumineau**  
**Jean-François Vibert**

Rythmes est édité par la Société Francophone de Chronobiologie, Siège Social : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : Paul Pévet. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard. Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

**Site Web :** <http://www.sf-chronobiologie.org> **Numéro ISSN 0154-0238.**