

# DES MOUCHES ET DES HOMMES

Comment la petite drosophile est-elle devenue une star de la biologie ?  
Explications de **Pierre Léopold** sur la contribution cruciale  
de cet organisme modèle à la recherche sur les maladies humaines  
et à la découverte de futures avancées thérapeutiques.

**M**al considéré en société, le moucheron qui vole au-dessus des fruits mûrs, de son nom savant *Drosophila melanogaster*, est une star de la biologie. Utilisé depuis plus de cent vingt ans comme modèle, il a contribué à l'obtention de six prix Nobel en médecine et physiologie, dont un par le Français Jules Hoffmann pour ses travaux sur l'immunité innée en 2011. Une raison de ce succès pour un prix relevant de la médecine et de la physiologie tient au fait que 75 % des gènes impliqués dans les maladies humaines sont présents dans le génome de la drosophile, et que leur étude bénéficie de la

## GÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, les académiciens nouvellement élus fin 2019 présentent un éclairage sur leur discipline et ses enjeux scientifiques, éthiques, politiques et sociétaux, à travers leur expérience personnelle.

richesse des outils expérimentaux mis à disposition des chercheurs et de la rapidité avec laquelle cet animal se reproduit en laboratoire. L'utilité de ce modèle a été mise involontairement en lumière par la sénatrice américaine Sarah Palin en 2008 lors d'une campagne électorale. La sénatrice avait alors violemment critiqué les travaux des chercheurs sur la drosophile, arguant tant qu'il était urgent de concentrer l'argent fédéral sur des recherches plus en lien avec des maladies humaines telles que l'autisme, alors même que le gène de la neurexine, un des premiers impliqués dans l'autisme, avait été identifié chez la petite mouche.

Les exemples sont aujourd'hui nombreux de découvertes faites chez la drosophile qui permettent de

mieux comprendre les pathologies humaines. Dans le domaine de la physiologie – c'est-à-dire l'étude des grandes fonctions telles que la nutrition, la reproduction, la locomotion et les fonctions sensorielles –, la petite mouche a fait son entrée en fanfare. De manière insoupçonnée par les scientifiques eux-mêmes, les analogies entre la mouche et l'homme sont troublantes. Pour preuve, cette étude faite en 2012 par l'équipe d'U. Heberlein à l'université de Californie, qui démontre le lien entre la frustration sexuelle chez le moucheron mâle et la consommation d'alcool, indiquant l'intérêt d'un modèle simple pour étudier des liens complexes tels que ceux couplant environnement social, comportement sexuel et addiction.

## MODÉLISER LE CANCER EN « HUMANISANT » LES MOUCHES

Des pathologies majeures telles que le cancer sont modélisées efficacement chez la drosophile. Dans ce cas, les mouches sont « humanisées » en leur introduisant des gènes impliqués dans des cancers spécifiques chez l'homme. De cette manière, les chercheurs ont identifié les effets de combinaisons d'oncogènes semblables à celles retrouvées dans les tumeurs humaines comme les glioblastomes (tumeurs cérébrales), les cancers du sein, du poumon ou du pancréas. Ces études ont permis l'émergence de principes clés comme la capacité des cellules cancéreuses à échapper à la mort, l'effet de la perte de polarité sur la prolifération cellulaire ou encore le rôle de voies métaboliques conservées dans les processus de cancérisation. En parallèle, la facilité et le faible



## PROFIL

Directeur de l'unité génétique et biologie du développement à l'Institut Curie, **Pierre Léopold** est membre de l'Académie des sciences. Ses recherches portent sur les mécanismes de la croissance des organismes en prenant la drosophile comme modèle. Elles ont identifié certains principes généraux de la croissance, des découvertes qui permettent de mieux comprendre des pathologies humaines telles que le cancer ou les maladies métaboliques.

coût d'expansion des cultures de drosophiles en laboratoire ont permis la recherche de molécules thérapeutiques à grande échelle. Le laboratoire de R. Cagan à New York a utilisé cette stratégie pour identifier avec succès des molécules ciblant un modèle de tumeur de la thyroïde transposé dans l'œil de la drosophile.

Plus récemment, l'utilisation de la drosophile comme modèle animal intégré a permis d'explorer un aspect encore largement inconnu des interactions physiologiques entre les tumeurs et les tissus sains. En effet, le développement des tumeurs induit des changements métaboliques dans tout l'animal, semblables à la cachexie induite par le cancer chez l'homme. Ce syndrome complexe est associé à une perte d'appétit, une perte de masse grasseuse et musculaire et induit une dégradation rapide et irréversible de la condition des patients, faute de traitement efficace. Plusieurs équipes incluant la nôtre ont récemment identifié des facteurs « cachéxiants » produits par les tumeurs de drosophiles qui agissent sur les tissus sains et bloquent leur activité métabolique. Certaines des

**Des pathologies majeures sont modélisées efficacement chez la drosophile. (...) La facilité et le faible coût d'expansion de sa culture en laboratoire ont permis la recherche de molécules thérapeutiques à grande échelle.**

molécules impliquées sont présentes chez l'homme, suggérant un même fonctionnement. En parallèle, notre équipe a récemment mis en lumière une famille de molécules appelées OATP fortement exprimées par les tumeurs et qui induisent l'entrée des hormones stéroïdes dans la tumeur. Nos études montrent que cet import forcé est à l'origine de la réduction des taux circulants d'hormones stéroïdes et contribue activement au syndrome cachectique chez l'animal. Chez l'homme, plusieurs de ces importeurs sont surexprimés dans des tumeurs cachéxiantes (pancréas, côlon ou poumon), suggérant qu'un mécanisme de pompage des hormones stéroïdes par la tumeur pourrait participer au déclenchement ou au maintien du syndrome cachectique chez les patients. Si c'est le cas, le ciblage de ces importeurs par des drogues spécifiques pourrait à moyen terme déboucher sur des traitements thérapeutiques de la cachexie.

## DROSOPHILES OBÈSES ET DIABÉTIQUES

Les maladies métaboliques connaissent, aujourd'hui, une expansion rapide dans les pays industrialisés et/ou en voie de développement. Au niveau planétaire, plus d'une personne sur trois est estimée en surpoids et 17 % de la population mondiale est obèse. Certains pays comme les États-Unis ou l'Arabie saoudite voient le taux d'obésité dans la population s'envoler au-dessus des 35 %. Les chercheurs ont entrepris depuis plusieurs décennies de comprendre les mécanismes complexes des dérèglements métaboliques conduisant à l'obésité et au diabète de type 2.

Là aussi, les modèles animaux apportent un complément d'information précieux à l'observation des pathologies humaines. Comme les humains, les mouches contrôlent leur balance énergétique en utilisant des hormones telles que l'insuline et le glucagon. Chez la mouche, les hormones produites en réponse à des variations des taux de sucre et de graisse circulent dans l'hémolymph, un liquide qui baigne les différents organes comparable au sang des vertébrés. Ces hormones agissent sur les tissus périphériques où elles stimulent le stockage (insuline) ou le relargage (glucagon) des réserves de sucre et de gras. Contrairement à l'homme, il est facile de soumettre des cohortes importantes de mouches à des régimes riches en sucre et en graisse et d'observer les conséquences métaboliques induites par ces différentes conditions. Notre équipe a récemment établi que des mouches soumises à un régime sucré durant quelques heures développent une résistance à l'insuline et deviennent rapidement diabétiques (hyperglycémie associée à une hyperinsulinémie), ouvrant la possibilité d'étudier les mécanismes de la mise en place de ce )))

Le site de l'Académie des sciences  
**WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR**

**Grâce à la drosophile, pour la première fois, on va établir une carte tridimensionnelle de tous les circuits neuronaux dans un cerveau entier. Elle servira de modèle pour la cartographie du cerveau humain.**

» syndrome complexe. En parallèle à ce travail, une équipe américaine a soumis des mouches à un régime riche en graisse et montré des altérations du fonctionnement de leur « cœur », un muscle à contractions rythmiques qui permet le brassage de l'hémolymphe. Ces effets sont comparables en partie au « syndrome métabolique » vertébré. Plus étonnant encore, une étude récente montre que l'exposition à un régime sucré conduit à une flambée de la croissance tumorale chez la mouche, du fait de l'augmentation des taux circulants d'insuline liée à une insulino-résistance périphérique. Les signaux interorganes qui régissent ces dérèglements systémiques sont alors facilement étudiés en modifiant leur émission ou la réponse correspondante dans un tissu choisi, grâce à des outils génétiques performants.

**CARTOGRAPHIER LE CERVEAU POUR COMPRENDRE LES COMPORTEMENTS**

Plusieurs autres aspects fondamentaux de la physiologie font l'objet de recherches passionnantes chez la drosophile. Le contrôle de la prise alimentaire et de l'équilibre énergétique est l'un d'eux. Ces régulations qui jouent un rôle clé dans le déclenchement des pathologies métaboliques mettent en jeu des réseaux neuronaux complexes, dont l'étude chez la souris est

en plein développement, en particulier grâce aux technologies optogénétiques permettant de manipuler l'activité des neurones par la lumière. Cependant, le niveau de résolution de ces techniques et la complexité des cerveaux vertébrés sont une limite importante. C'est comme s'il s'agissait de déchiffrer un grand roman dont on ne voit que quelques paragraphes. Avec ses 100 000 neurones, le cerveau de la drosophile adulte est un million de fois plus réduit qu'un cerveau humain, même si la nature et la fonction des connexions neuronales sont très semblables. La cartographie des neurones dans le cerveau de la drosophile a démarré il y a quelques années grâce à un consortium de laboratoires en Grande-Bretagne et aux États-Unis. Il s'agit de recomposer, à l'aide de coupes sérielles faites en microscopie électronique, l'ensemble des projections neuronales et leurs points de contact appelés synapses, établissant ainsi pour la première fois une carte tridimensionnelle de tous les circuits neuronaux dans un cerveau entier. La tâche est immense, mais elle servira de modèle à l'établissement de la cartographie du cerveau humain, lorsque les outils informatiques le permettront.

Comme illustrés dans cette courte contribution, les progrès de la recherche sur les maladies reposent en amont sur la production de connaissances des processus biologiques au travers d'une recherche fondamentale. La drosophile au même titre que les autres modèles phares utilisés en biologie, tels que le nématode, le poisson-zèbre, l'axolotl, la planaire ou la souris, apportent leurs généreuses contributions à cette course à la connaissance qui forme le terreau des futures avancées thérapeutiques. ★



GETTY IMAGES/ISTOCKPHOTO

**Son élevage est simple, son cycle de reproduction très court et 75 % des gènes impliqués dans des maladies humaines sont présents dans son génome !**