

BMP9 et hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se caractérise par une élévation de la pression artérielle pulmonaire supérieure à 25 mmHg. Il s'agit d'une maladie rare (15 à 25 cas pour un million d'habitants), grave avec un taux de survie à 5 ans de 59% en l'absence de traitement. Depuis 2000, des mutations du gène *BMPR2* (*Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2*) ont été identifiées comme facteurs génétiques prédisposant au développement de l'HTAP avec une faible pénétrance.

En 2008, des chercheurs du laboratoire Biologie du Cancer et de l'Infection de l'institut IRIG ont identifié BMP9 comme un ligand de haute affinité pour le récepteur BMPR2 [1] et très récemment, des mutations du gène codant pour BMP9 ont été identifiées chez certains patients HTAP. La question s'est donc posée de savoir quel est le rôle de BMP9 dans le développement de l'HTAP.

En collaboration avec des chercheurs du laboratoire « Hypertension artérielle, physiologie et innovation thérapeutique » du Plessis-Robinson, des chercheurs du laboratoire Biologie du Cancer et de l'Infection montrent que [2], de façon contre-intuitive, le blocage de la **voie de signalisation BMP9** par **trois approches différentes** réduit le développement de l'hypertension pulmonaire dans différents modèles précliniques. Le **mécanisme proposé** implique BMP9 comme agent vasoconstricteur dont l'absence provoquerait une vasodilatation expliquant la protection observée contre l'HTAP. En accord avec cette hypothèse, les seuls traitements thérapeutiques actuels pour cette maladie sont des agents vasodilatateurs.

Cette découverte offre un nouvel aperçu de la complexité des processus impliqués dans l'HTAP et montre que des expériences supplémentaires sont nécessaires pour comprendre la fonction de la voie de signalisation des BMP dans le développement de cette pathologie.

RÉFÉRENCES

[1] David *et al.* *Blood*, 2007

[2] Tu L, Desroches-Castan A, Mallet C, Cumont A, Phan C, Robert F, Thuillet R, Bordenave J, Sekine A, Huertas A, Savale L, Feige JJ, Humbert M, Bailly S and Guignabert C. Selective BMP-9 inhibition partially protects against experimental pulmonary hypertension. *Circulation Research*, 2019

Voie de signalisation : séquence d'étapes impliquant plusieurs molécules dans une cellule ou à sa surface qui fonctionnent ensemble pour contrôler certaines fonctions cellulaires.

Les trois approches sont : souris invalidées pour *Bmp9*, anticorps neutralisant anti-BMP9, injection du domaine extracellulaire du récepteur ALK1 (afin de lier BMP9).

Dans le **mécanisme proposé** par les auteurs, BMP9 régulerait l'expression de l'endothéline-1, l'apeline et l'adrénomédulline.

Contact : [Sabine Bailly](#)
BCI

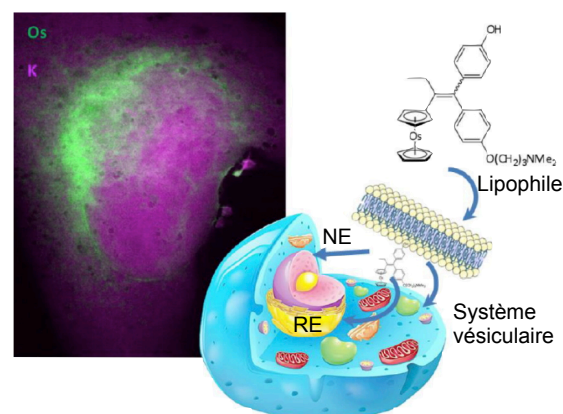
Laboratoire Biologie du Cancer et de
l'Infection
UMR_S 1036 - CEA - Inserm - UGA

À la recherche d'un médicament en action par imagerie X

Certains types de cancer restent réfractaires aux traitements par chimiothérapie. Des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de Sorbonne Université, de l'Université PSL, de l'Univ. Grenoble Alpes, du CEA et de l'ESRF ont étudié les propriétés et le mécanisme d'action d'une nouvelle molécule anti-tumorale organo-métallique.

Ce composé, testé sur un modèle de cancer du sein, pénètre facilement les membranes et s'accumule dans le **réticulum endoplasmique** (RE dans la Figure) où il est oxydé. Les métabolites générés vont ensuite simultanément attaquer différentes parties de la cellule, menant à l'activité anticancéreuse.

Ces résultats sont prometteurs car cette nouvelle famille de composés organométalliques pourrait devenir une alternative dans l'arsenal de chimiothérapie classique, notamment dans le but de surmonter la résistance aux médicaments actuels tout en présentant un faible coût. Ces résultats ont fait l'objet d'un [communiqué de presse](#).



Cartographie par fluorescence excitée par rayonnement synchrotron de la distribution du potassium, élément physiologique essentiel de la cellule (K, rose) et, de l'osmium (Os, vert), élément constitutif du dérivé osmocénique de l'hydroxytamoxifène, au sein de cellules de cancer du sein type triple négatif.

RE = **Réticulum endoplasmique** : réseau de tubules membranaires dispersés dans tout le cytoplasme des cellules eucaryotes.

RÉFÉRENCE

Fus F, Yang Y, Lee HZS, Top S, Carrière M, Bouron A, Pacureanu A, da Silva JC, Salmain M, Vessières A, Cloetens P, Jaouen G and Bohic S. Intracellular localization of an osmocenyl-tamoxifen derivative in breast cancer cells revealed by synchrotron radiation X-ray fluorescence nanoimaging. *Angewandte Chemie*, 2019

Contact : [Alexandre Bouron](#)

LCBM
Laboratoire Chimie et Biologie des
Métaux
UMR 5249 - CEA - CNRS - UGA

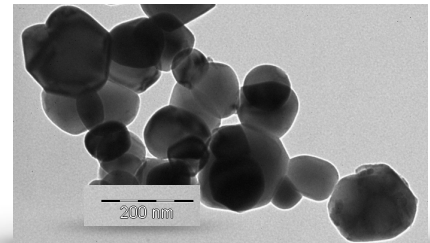
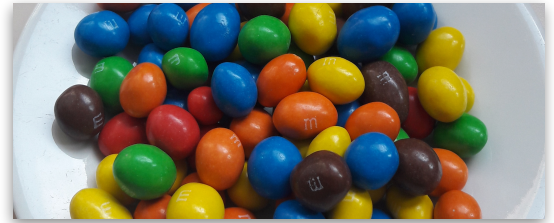
Effets du dioxyde de titane dans l'alimentation

Le dioxyde de titane (TiO₂) est un additif alimentaire autorisé depuis les années 60. Utilisé pour ses propriétés blanchissantes, il est inclus dans la recette de confiseries, pâtisseries et autres préparations industrielles, sous le code E171 dans l'Union Européenne. Son dossier d'autorisation initial stipule qu'il ne présente aucun risque pour la santé et que son absorption intestinale est minime. Sa réévaluation par l'autorité sanitaire européenne (EFSA), publiée en 2016, a conduit les experts à conclure que les données disponibles indiquaient que l'exposition alimentaire à cette substance ne constituait pas un problème de santé pour les consommateurs. Néanmoins, ils ont souligné l'absence de données sur certains organes, en particulier les organes reproducteurs, et recommandé de mener des études pour combler ces lacunes.

En 2017 est parue une étude de l'Inra, menée sur des rats exposés par gavage gastrique ou via l'eau de boisson à des doses réalistes de E171, mettant en évidence son effet promoteur dans la cancérogenèse colorectale, ainsi que des perturbations du système immunitaire des animaux exposés^[1].

Des chercheurs du laboratoire Système Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé (SyMMES) de l'institut IRIG, s'intéressent depuis une dizaine d'année aux effets de nanoparticules de TiO₂ sur des modèles de **cellules épithéliales** intestinales, *in vitro*. Ces modèles allient des **entérocytes** et des cellules sécrétant du mucus, reconstituant ainsi la couche la plus superficielle de l'**épithélium** bordant la partie terminale de l'intestin grêle, l'iléon. Alors que les premiers résultats des chercheurs ont démontré un transfert de nanoparticules de TiO₂ depuis la lumière intestinale (intérieur) vers le milieu intérieur^[2], leurs données les plus récentes soulignent des effets cellulaires significatifs, bien que de faible ampleur. Ainsi, E171 n'entraîne pas de diminution de la viabilité cellulaire ni de cassures ou dommages chromosomiques dans l'ADN des cellules exposées, mais perturbe l'équilibre (homéostasie) oxydatif de la cellule, notamment en y causant l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, toxiques pour la cellule, couplée à l'apparition de bases oxydées de l'ADN^[3]. Ces perturbations n'entraînent pas de stress du réticulum endoplasmique, mais sont associées à un profil inflammatoire, une expression accrue des pompes responsables de l'efflux de ce xénobiotique hors des cellules épithéliales intestinales, et une production accrue de mucus par les cellules mucéo-sécrétantes^[4].

Sur la base de ces résultats, il semblerait donc que le E171 entraîne des perturbations sub-létales dans les cellules épithéliales intestinales, conduisant ces cellules à mettre en place des mécanismes de défense.



E171 vu en microscopie électronique à balayage.

RÉFÉRENCES

- [1] Bettini et al. *Scientific Reports*, 2017
- [2] Brun et al. *Particle and Fibre Toxicology*, 2014
- [3] Dorier et al. Toxicological impact of acute exposure to E171 food additive and TiO₂ nanoparticles on a co-culture of Caco-2 and HT29-MTX intestinal cells. *Mutation Research/Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 2019
- [4] Dorier et al. The food additive E171 and titanium dioxide nanoparticles indirectly alter the homeostasis of the human intestinal epithelial cells, *in vitro*. *Environmental Science: Nano*, 2019

Collaboration : Institut de Recherche en Santé Digestive, Inserm, Toulouse ; Toxalim, Inra, Toulouse ; Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux, CNRS-CEA-UGA, Grenoble.
Les **entérocytes** sont un des quatre principaux types de cellules de l'épithélium intestinal, au sein de la muqueuse intestinale.
Épithélium : tissu fondamental formant soit un revêtement externe (en surface de la peau) ou interne (en surface d'une muqueuse), soit une glande et composée de **cellules épithéliales**.

Contact : [Marie Carrière](#)
[SyMMES](#)

Laboratoire Système Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé
UMR 5819 - CEA - CNRS - UGA

Les secrets intimes de la photosymbiose dans le plancton marin

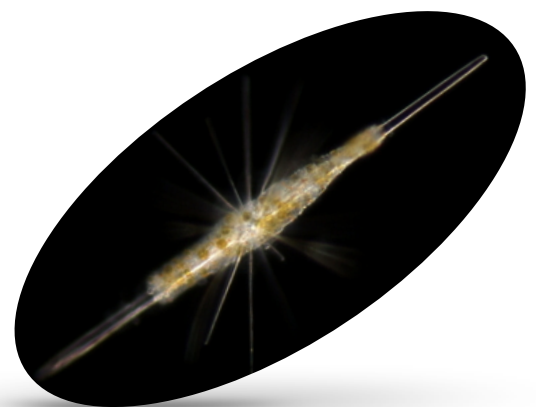
Décrite il y a quelques années, la symbiose entre deux micro-organismes du plancton marin, l'acanthaïre et une micro-algue appelée *Phaeocystis*, est observée dans tous les océans du globe. Grâce à des technologies d'imagerie subcellulaire, en partie développées à Grenoble, des chercheurs du Centre Helmholtz pour la recherche environnementale (UFZ), de l'UGA, du CNRS et du CEA, en collaboration avec l'ESRF, ont réussi à montrer que cette forme unique de symbiose profite essentiellement à l'acanthaïre, c'est-à-dire la cellule hôte.

Selon ces scientifiques, l'architecture cellulaire et le métabolisme des micro-algues *Phaeocystis* sont modifiés par l'acanthaïre afin de bénéficier des produits de la photosynthèse. Ce nouveau mode de photosymbiose correspond davantage à une stratégie de « culture » d'algues (de type « farming ») par l'acanthaïre qu'à un véritable apport mutuel entre les deux espèces.

Ces résultats ont fait l'objet d'un [communiqué de presse](#).

RÉFÉRENCE

Decelle J, Stryhanyuk H, Gallet B, Veronesi G, Schmidt M, Balzano S, Marro S, Uwizeye C, Jouneau PH, Lupette J, Jouhet J, Maréchal E, Schwab Y, Schieber NL, Tucoulou R, Richnow H, Finazzi G and Musat N. Algal remodeling in a ubiquitous planktonic photosymbiosis. *Current Biology*, 2019



Un acanthaïre (hôte) de 100-200 µm de longueur avec ses micro-algues symbiotiques intracellulaires (10 à 100 exemplaires) de 5-10 µm (cellules jaunes).
Crédit : Johan Decelle

Contact : [Johan Decelle](#)
[LPCV](#)

Laboratoire Physiologie Cellulaire & Végétale
UMR 5168 - CEA - CNRS - Inra - UGA

Nouvelle modélisation de la mémoire magnétique

Les mémoires magnétiques à accès aléatoire (MRAM) sont des dispositifs spintroniques alliant la non-volatilité (conserve ses données en l'absence d'alimentation électrique), la rapidité et la robustesse face aux radiations. Elles sont destinées à devenir une des briques de base des futurs processeurs et/ou architectures neuromorphiques (ou réseau de neurones). Au cœur du composant, il y a une jonction tunnel magnétique constituée de deux couches ferromagnétiques (de référence et de stockage) séparées par une barrière isolante (Figure 1). Les approches les plus prometteuses privilégient la configuration des jonctions tunnels magnétiques dites perpendiculaires pour laquelle les aimantations de deux couches ferromagnétiques sont perpendiculaires à leur plan.

Pour augmenter la densité d'intégration des mémoires, la taille latérale de la jonction magnétique (Figure 1) est constamment réduite, mais ceci engendre une augmentation forte du courant nécessaire à l'écriture. Tout naturellement, les conséquences de l'effet Joule deviennent importantes et entraînent l'échauffement de la couche de stockage dont les propriétés magnétiques s'en trouvent perturbées. Son comportement dévie alors du comportement standard désiré. Ainsi le retournement de l'aimantation n'est plus piloté et tout le fonctionnement du point mémoire est mis à l'épreuve.

Les chercheurs du laboratoire Spintronique et Technologie des Composants (Spintec) de l'institut IRIG ont amélioré le modèle « macrospin » utilisé habituellement afin de décrire le retournement d'aimantation en tenant compte de l'effet Joule. Dans ce nouveau modèle, l'aimantation de la couche de stockage est uniforme et son orientation libre d'évoluer avec le champ et/ou le courant appliqué (pulse). Pendant la pulse, la variation de température par effet Joule impacte plusieurs paramètres magnétiques du système qui sont calculés. Une calibration de ce modèle (Figure 2) a soigneusement été réalisée afin de permettre de décrire fidèlement le comportement des jonctions perpendiculaires quelle que soit la tension appliquée et ainsi déterminer les points de stabilité (champ, tension) de fonctionnement.

L'intérêt de ce nouveau modèle réside dans son applicabilité à toute sorte de nano-piliers (jonction tunnel magnétique de taille nanométrique latérale) et au fait qu'il sera facilement intégrable dans des outils de conception de microélectronique.

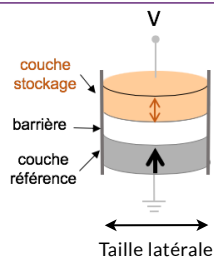


Figure 1 : Schéma d'un nano-pilier JTM. En fonction de l'orientation parallèle ou antiparallèle de l'aimantation entre les 2 couches ferromagnétiques (flèches), la résistance électrique de la jonction sera faible ou forte, codant ainsi l'information binaire. L'une de ces couches, dite de référence, a une aimantation fixe lors du fonctionnement du point mémoire (JTM). La seconde, ou couche de stockage, sert à enregistrer l'information via son aimantation qui, lors de l'écriture, change sous l'action d'un échelon (pulse) de tension de quelques nanosecondes.

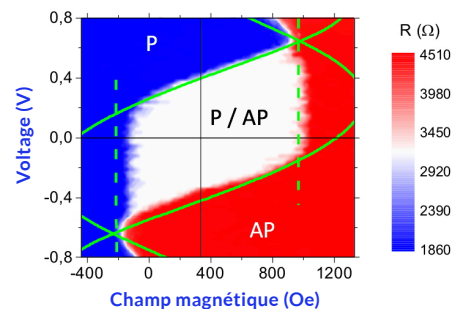


Figure 2 : Diagramme champ-tension mesuré expérimentalement. La couleur bleue indique l'état parallèle des 2 couches ferromagnétiques (P, basse résistance électrique), le rouge indique l'état anti-parallèle (AP, haute résistance électrique). Le blanc est la zone de bi-stabilité (P/AP). Les lignes vertes sont les lignes de stabilité issues de la modélisation.

Contact : [Liliana Buda-Prejbeanu](mailto:Liliana.Buda-Prejbeanu@spintec.cea.fr)
[Spintec](mailto:Liliana.Buda-Prejbeanu@spintec.cea.fr)

Laboratoire Spintronique et Technologie
des Composants
UMR 8191 - CEA - CNRS - G-INP - UGA

RÉFÉRENCE

Strelkov N, Chavent A, Timopheev A, Sousa RC, Prejbeanu IL, Buda-Prejbeanu LD and Dieny B. Impact of Joule heating on the stability phase diagrams of perpendicular magnetic tunnel junctions. *Physical Review B*, 2019

Les laboratoires

**Biologie du Cancer
et de l'Infection**
UMR_S 1036
CEA/Inserm/UGA
www.BCI-lab.fr

**Biologie à Grande
Échelle**
UMR_S 1038
CEA/Inserm/UGA
www.BGE-lab.fr

**Chimie et Biologie
des Métaux**
UMR 5249
CEA/CNRS/UGA
www.CBM-lab.fr

**Institut de Biologie
Structurale**
UMR 5075
CEA/CNRS/UGA
www.IBS.fr

**Modélisation et
Exploration des Matériaux**
UMR CEA/UGA
www.MEM-lab.fr

**Photonique Electronique
et Ingénierie Quantiques**
UMR CEA/UGA
www.Pheliqs.fr

**Physiologie Cellulaire
& Végétale**
UMR 5168
CEA/CNRS/UGA/Inra
www.LPCV.fr

**Service Basses
Températures**
UMR CEA/UGA
www.d-SBT.fr

**Spintronique et Technologie
des Composants**
UMR 8191
CEA/CNRS/UGA/G-INP
www.Spintec.fr

**Systèmes Moléculaires et
nanoMatériaux pour l'Énergie
et la Santé**
UMR 5819 CEA/CNRS/UGA
www.Symmes.fr

Directeur
de la publication
Jérôme Garin

Éditeur et format électronique
Pascal Martinez
Pascal.Martinez@cea.fr

Comité de rédaction
**Sabine Bailly, Alexandre
Bouron, Marie Carrière,
Johan Decelle, Liliana
Prejbeanu, Patrick Warin**

irig.cea.fr

Institut de recherche interdisciplinaire de Grenoble
CEA-Grenoble
17 avenue des Martyrs | 38054 Grenoble cedex 9

www.cea.fr/drf/irig/actu/lettres
Responsables : Jérôme Garin et
Pascale Bayle-Guillemaud