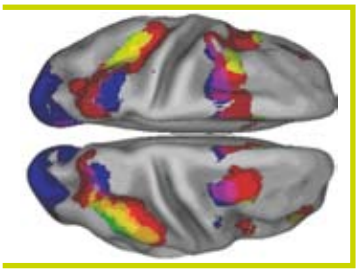
Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | N°1 / SEPTEMBRE 2009



LE CALCUL MENTAL : un déplacement spatial

P.9

Technologies pour la santé

TOUT UN PROGRAMME

cea

SOMMAIRE

partager

HelioBiotec domestique la photosynthèse 3

Le plancton, un chimiste plein de ressources

DSV, acteur de l'innovation ...

DÉCODER

TECHNOLOGIES POUR LA SANTÉ : tout un programme 6

AVANCER

TUBERCULOSE : vers une nouvelle piste thérapeutique 9

LE CALCUL MENTAL active des aires cérébrales impliquées dans l'attention spaciale

Un nouveau gardien de l'intégrité du **GÉNOME**

GÉNOMIQUE ET PROTÉOMIQUE : une alliance efficace ...

À NOTER

Venez découvrir nos laboratoires 12

NOS INSTITUTS

iBiTec-S Institut de biologie et de technologies de Saclay

i²BM Institut d'imagerie biomédicale

iMETI Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes

IBS Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel

iRCM Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire

iRTSV Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant

iBEB Institut de biologie environnementale et biotechnologies

IG Institut de génomique

TS Technologies pour la santé

TOX Toxicologie

FAR Centre de Fontenay-aux-Roses

Éditeur : CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex **I Directeur de la publication :** Gilles Bloch **I Rédacteur en chef :** Sylvie Guigon (01 46 54 79 74) **Ont participé à ce numéro :** Céline Gaiffier, Mathieu Jahnich, Fabienne Lebrun et Fanny Genest **I ISSN :** en cours **I Conception et réalisation :** MAKASSAR **I Impression :** Imprimerie BM

Remarques, commentaires et suggestions sur *Bio'actif* sont les bienvenus : céline.gaiffier@cea.fr

LE CEA, ACTEUR DE LA RECHERCHE biomédicale française

Au printemps dernier, le CEA s'est engagé avec ses principaux partenaires du monde de la recherche, que sont le CNRS, l'Inserm, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur et les universités, pour créer l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé. Cette instance, qui s'inscrit dans la politique de réforme du système français de recherche, vise à renforcer la position de la recherche française dans ce domaine par la coordination de ses différents acteurs et une programmation concertée.

Alors que je prends mes fonctions à la tête de la Direction des sciences du vivant du CEA (DSV), je tiens à souligner l'importance de ce travail coopératif, auquel la DSV doit contribuer activement tout en s'appuyant sur les spécificités qui sont les siennes au sein du grand organisme de recherche technologique et pluridisciplinaire qu'est le CEA.

> **« Les recherches menées par les équipes de la DSV s'inscrivent aujourd'hui dans les trois axes stratégiques du CEA. »**

C'est dans ce contexte, et avec pour objectifs de faire connaître le dynamisme de ses recherches et de donner davantage de visibilité aux résultats de ses équipes, que la DSV a décidé de publier sa nouvelle revue trimestrielle baptisée *Bio'actif*. Fondées depuis l'origine du CEA sur la spécificité du nucléaire, les recherches menées par les équipes de la DSV s'inscrivent aujourd'hui dans les trois axes stratégiques du CEA : technologies pour l'information et la santé, énergie, défense et sécurité globale. Essentiellement de nature fondamentale, elles sont toujours conduites dans une perspective applicative, principalement dans le domaine de la santé.

Ce premier numéro de *Bio'actif*, décode pour vous la stratégie engagée par le CEA dans le cadre de son programme *Technologies pour la santé* (TS). Piloté par la DSV, ce programme a vocation à encourager l'émergence et la maturation de projets ambitieux et innovants, qui répondent à des besoins médicaux demeurés jusqu'ici sans réponse et qui peuvent conduire à des applications industrielles. Soulignons que dans le cadre de l'Alliance, le CEA est chargé, conjointement avec le CNRS, de l'animation de l'institut thématique multi-organismes *Technologies pour la santé*, dont la direction a été confiée à Jacques Grassi, également directeur du programme TS du CEA ; une reconnaissance pour le CEA et ses équipes.

Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

BIODIVERSITÉ

HelioBiotec domestique la photosynthèse

iBEB

Explorer la biodiversité pour faire émerger des molécules à forte teneur énergétique (hydrogène, lipides…) par l'orientation du métabolisme photosynthétique de certains micro-organismes. C'est l'un des objectifs d'HelioBiotec, la plateforme de biotechnologies qui sera installée sur le site du CEA Cadarache. Soutenue financièrement par l'Europe (FEDER), la région PACA et l'État, et labellisée par les pôles de compétitivité CAPENERGIE et MER PACA, cette plateforme constituera un pôle scientifique et technologique d'excellence sur les bioénergies.

Bénéficiant de l'expertise de l'iBEB, cette structure de recherche ouverte aux partenariats est impliquée dans différents projets de transfert technologique dans le domaine de la production d'énergie et de molécules à haute valeur ajoutée. C'est en particulier le cas de la collaboration de l'iBEB avec Fermentalg, jeune société innovante qui développe une technologie de production massive de micro-algues… sans apport de lumière ! L'enjeu majeur de cette collaboration sera de sélectionner des souches de micro-algues optimisées pour la production de biodiesels ou d'acides gras polyinsaturés connus pour leurs vertus nutritionnelles.

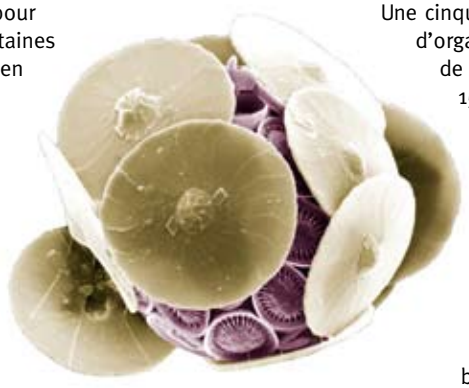
HelioBiotec est équipée de chambres climatiques en conditions contrôlées pour la culture de microorganismes photosynthétiques.

© CEA/Look at Sciences

Le plancton, UN CHIMISTE PLEIN DE RESSOURCES

IG

36 mètres de long pour 120 tonnes : ce sont les mensurations de la goélette qui va prendre la mer en septembre pour l'expédition «Tara Océans». Elle parcourra une distance de 150 000 km, pour effectuer des centaines de prélèvements en trois ans, dans le but d'explorer la diversité du plancton et d'évaluer sa concentration dans tous les océans du globe. Ces microorganismes marins valent bien le déplacement ! Outre leur position essentielle dans la chaine alimentaire, ils absorbent la moitié de notre production de CO_2 et dégagent 50 % de l'oxygène de l'atmosphère.



Cocolitophore
© Images courtesy of Jeremy Young, copyright The Natural History Museum, London

Une base de données sur la vie marine renfermant des informations sur les multiples formes du plancton et de leurs génomes, ainsi que sur les données physico-chimiques des milieux dans lesquels ils évoluent, sera ainsi établie. Elle constituera un inventaire de référence pour les recherches futures sur l'impact des changements climatiques et sur l'évolution des écosystèmes planctoniques.

Une cinquantaine d'organisations et de laboratoires de 15 pays sont associés à cette campagne océanographique mondiale. Parmi eux, une équipe du Genoscope (IG) offrira son savoir-faire en génomique pour étudier la biodiversité des génomes et la richesse en gènes des •***protistes*** marins prélevés dans les échantillons.

Pourquoi se concentrer sur cette population particulière du plancton ? Parce que ces microorganismes sont majoritairement représentés dans le plancton et qu'ils jouent un rôle primordial dans le recyclage du carbone. Et aussi parce que l'on sait que certaines fonctions des protistes, acquises des bactéries, ont décuplé l'efficacité de processus enzymatiques. Or, sur le plan génétique, ces microorganismes ont été jusqu'ici très peu étudiés. De plus, on pense que des centaines de nouvelles espèces vont être découvertes.

Une ressource encore mal connue et inexploitée qui pourrait avoir de larges applications, notamment dans le domaine de l'énergie. Ainsi, par exemple, la découverte de nouveaux biocatalyseurs permettrait d'inventer de nouveaux procédés de transformation moins polluants pour l'environnement que la chimie de synthèse utilisée actuellement.

Protiste
Forme de vie primaire regroupant des espèces unicellulaires mobiles, d'origines animale, végétale ou fongiforme, qui ont subi de multiples évolutions pour s'adapter à leur milieu. Ils ont été découverts au XIXe siècle avec l'invention du microscope.

DSV, acteur de l'innovation

© CEA

En couplant recherche fondamentale et développements technologiques, la Direction des sciences du vivant du CEA (DSV) se positionne comme un acteur de l'innovation dans les domaines de la santé, de l'environnement et des bioénergies. Elle mène donc, en soutien à ses recherches, une forte politique de maturation et de transfert de ses technologies, s'appuyant sur des dispositifs de financement du CEA ou de l'ANR.

LA VALORISATION À LA DSV

148 *familles de brevets*

35 *licences en vigueur*

8 *créations de start-up en 10 ans*

IMMUNID : un essaimage qui se confirme

iRTSV

En juin dernier, CEA Investissement est entré au capital d'ImmunID, aux cotés de SOFIMAC Partners et Vizille Capital Innovation. Issue du savoir-faire de l'iRTSV, cette start-up de biotechnologies du CEA, créée en 2005, réalise des tests innovants d'immuno-monitoring permettant de mesurer le niveau de risque infectieux d'un patient ou l'efficacité d'un traitement, à partir d'une simple prise de sang. Où est l'innovation ? Grâce à ces kits de diagnostic, le délai de réponse est passé de 10 jours à 4h. Du temps gagné dans la lutte contre les maladies telles que leucémies, lymphomes ou Sida.

BIOTECHNOLOGIES : de la recherche à l'industrie

Certains programmes de l'ANR visent à faciliter le transfert des résultats de la recherche vers l'industrie :
- BiotecS, dans le domaine des biotechnologies (et son équivalent Tecsan pour les technologies pour la santé) finance des projets innovants portés par des industriels en partenariat avec des organismes de recherche académiques.
- Emergence (BIO pour les biotechnologies, TEC pour les technologies pour la santé) soutient des projets de recherche en phase de « preuve de concept ».

En 2009, sur ses appels à projets, l'ANR a retenu trois projets de la DSV dans le cadre de BiotecS et un dans le cadre d'Emergence-TEC.

BiotecS : Vectobrain

porteur : Vect-Horus

partenaire : DSV/iBiTec-S

Vect-Horus est une start-up de biotechnologies spécialisée dans l'identification de séquences peptidiques par criblage haut débit. L'objectif de **Vectobrain** est de sélectionner des peptides sur leur capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique pour concevoir des stratégies thérapeutiques pour des pathologies du système nerveux central. De tels peptides constitueraient d'excellents vecteurs de médicaments, empruntant des voies physiologiques.

BiotecS : STP

porteur : BD (Becton Dickinson)

partenaire : DSV/iRTSV

Environ 30 % des médicaments en développement sont des protéines injectables. Or, les interactions de surface entre les seringues et ces biomolécules entrainent leur dénaturation ou l'instabilité de leur formulation liquide. Pour BD, un des leaders mondiaux des systèmes d'injection, **STP** permettra de définir une méthodologie prédictive pour la sélection de combinaisons fonctionnelles formulation / conditionnement.

BiotecS : SmartPep

porteur : Ipsen

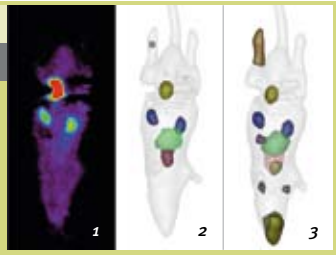
partenaire : DSV/iBiTec-S

Ipsen est le seul laboratoire pharmaceutique à commercialiser des formes galéniques à libération prolongée basées sur des principes actifs peptidiques capables d'auto-générer leur formulation. Uniquement constituées d'eau et de peptides, ces formulations sont exemptes d'excipient, mieux tolérées et bien plus économiques à produire. **SmartPep** porte sur la maîtrise des paramètres physico-chimiques favorables à leur développement.

Emergence-TEC : PET PP DD

porteur : DSV/i²BM

L'imagerie moléculaire *in vivo* par TEP s'impose progressivement dans le développement de médicaments comme outil de criblage de molécules candidates. Pour augmenter le débit de cette étape de criblage, qui nécessite encore un traitement manuel des images, l'objectif de **PET PP DD** est la mise au point des méthodes d'extraction semi-automatique des informations acquises. Les outils ainsi conçus permettront d'optimiser la sélection des molécules, donc d'en réduire les coûts de développement.



Segmentation automatique des organes pour la tomographie par émission de positons : une méthode pour le criblage haut débit de médicaments
1. Images TEP
2. Segmentation manuelle à partir de l'image TEP (30 minutes)
3. Segmentation automatique à partir de l'image TEP (moins de 3 minutes)

DISTINCTIONS

Médaille Blaise Pascal en médecine

I²BM

L'Académie européenne des sciences a décerné la médaille Blaise Pascal en médecine au ***Dr. Edgardo D. Carosella***, Directeur de recherche à l'i²BM, en reconnaissance de ses travaux sur la tolérance fœtale durant la grossesse. Ce titre récompense chaque année une personnalité de la recherche en Europe pour l'excellence de sa contribution au développement des sciences et des technologies.

Le Dr. Edgardo D. Carosella
Chef du service de recherche en hémato-immunologie du CEA, basé à l'hôpital Saint-Louis, à Paris et membre de l'Académie des sciences

Imagerie moléculaire

I²BM

Abraham Martin Muñoz, chercheur à l'i²BM, a reçu le *Young Investigator Award* 2009 pour sa présentation orale sur l'évaluation d'un radiotraceur dans un modèle rongeur de l'ischémie cérébrale, lors de la 4e édition des journées de la société européenne d'imagerie moléculaire (ESMI) qui s'est tenue du 27 au 30 mai 2009, à Barcelone.

L'Académie des sciences consacre des jeunes chercheurs

iRCM

Vilma Barroca, doctorante à l'iRCM, était le 9 juin, parmi les 6 jeunes chercheurs invités par l'Académie des sciences dans le cadre des conférences annuelles *«Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs»*. Elle a ainsi présenté ses travaux sur la spermatogenèse et la reprogrammation des progéniteurs en cellules souches adultes.

Deux lauréats du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes

IBS iBEB

NatX-ray, start-up issue de l'IBS, et Fermentalg, start-up spécialisée dans la production massive de micro-algues utilisant les capacités de recherche de l'iBEB, figurent parmi les lauréats de l'édition 2009 de ce concours organisé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Cette initiative a pour objectifs de détecter et de faire émerger des projets de création d'entreprises de technologies innovantes ainsi que de soutenir les meilleurs d'entre eux.

FONTENAY-AUX-ROSES :

recherche responsable et démarche transparente

FAR

Air, eau, sol : pour 2008, les indicateurs de mesure des rejets et de surveillance de l'environnement sont restés au vert et l'on ne relève aucun impact environnemental des activités de recherche conduites sur le centre. C'est ce que montrent les résultats de mesures présentés dans la dernière édition de la *lettre environnement* et du rapport établi dans le cadre de la loi sur la transparence et la sureté nucléaire, publiés en juin. Poursuivant sa démarche de transparence et d'information du public, la direction du centre a également fait part de ces résultats en juin, lors d'une conférence de presse.

Elle est en ligne sur www-dsv.cea.fr

Renforcement des liens entre le CEA et le Conseil National de la Recherche du Canada (CNRC)

I²BM

Le Directeur des Sciences du Vivant du CEA et le Président du CNRC ont signé le 19 juin un accord liant NeuroSpin (i²BM) et l'Institut du biodiagnostic. Cet accord concerne plus précisément des recherches conjointes dans le domaine de la sécurité d'emploi de champs très intenses pour l'imagerie par résonance magnétique.

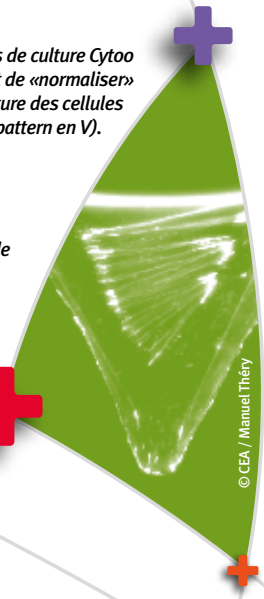
TRANSVERSALITÉ

TECHNOLOGIES POU
TOUT UN PROGRAMME

Les attentes de la société sont nombreuses et pressantes en matière de santé publique : diagnostics plus précoces, nouvelles thérapies, médecine personnalisée... Des développements technologiques appliqués à des problèmes médicaux constituent souvent une réponse adaptée. Fort des multiples compétences de ses chercheurs, de la recherche fondamentale aux applications industrielles, le CEA joue un rôle important en innovant dans ce domaine.

Prototype instrumental de ART installé à l'i²BM (Service hospitalier Frédéric Joliot, Orsay) où les chercheurs de la DSV développent de nouveaux radiotraceurs pour le diagnostic par imagerie TEP.

© CEA



Les supports de culture Cytoo permettent de «normaliser» l'architecture des cellules (ici pattern en V).

© CEA / Manuel Théry

En 2004, le CEA décide de faire des technologies pour la santé un de ses axes de développement prioritaires. Objectif : s'appuyer sur la pluridisciplinarité des équipes du CEA pour accroître le transfert de technologies de la recherche à l'industrie. Dès 2006, cette volonté se consolide avec la création du programme transversal *Technologies pour la santé* (TS). L'originalité de cette démarche volontaire est de décloisonner la recherche afin de rapprocher la biologie et la médecine de disciplines par essence éloignées. *« Dans le domaine des technologies pour la santé, les compétences multidisciplinaires réunies dans les pôles de recherche du CEA constituent un atout considérable »*, précise Jacques Grassi, directeur de ce programme. Les percées significatives dans l'exploration du vivant et dans la pratique médicale, apportée par les développements de l'imagerie *in vivo*, par exemple, résultent de tels rapprochements.

Prototype de CIME, installé à l'iBiTec-S (CEA, Saclay) pour la définition d'une carte d'identité métabolique individuelle.

© CEA

UR LA SANTÉ :

2006
création du programme

11
*projets de création d'entreprises, dont **4 créées***

15
projets destinés au transfert industriel

5,3
millions d'euros de budget global depuis 2007

L'un des enjeux du projet ART consiste à séparer le plasma à partir des micro-échantillons de sang prélevés automatiquement sur le rongeur.
© CEA

DES RELATIONS ÉTROITES AVEC LES INDUSTRIELS

Le programme TS est piloté par un comité d'experts et de professionnels de la valorisation représentant toutes les directions opérationnelles du CEA. En termes de gouvernance, souplesse et réactivité sont les maîtres-mots, les propositions étant évaluées dès qu'elles sont soumises par les chercheurs, « au fil de l'eau », sans attendre un appel d'offres. Qu'il s'agisse d'un projet ou de la création d'une entreprise, le soutien du programme TS se poursuit dans la durée, optimisant ainsi les chances de succès. Elles sont d'autant plus importantes que l'offre est en prise avec les problématiques du secteur de la santé. Pour y adhérer au mieux, des relations étroites sont maintenues avec les industriels. *« Ces échanges orientent les rapprochements possibles,* souligne Jacques Grassi. *Après GE, Servier ou les laboratoires Pierre Fabre, par exemple, nous entamons avec la société URGO une réflexion sur les pansements intelligents du futur. »*

TRANSVERSALITÉ : UNE COMPOSANTE ESSENTIELLE

La transversalité n'en demeure pas moins un ingrédient essentiel du programme. Certains biologistes de la Direction des sciences du vivant, spécialisés dans la conception de nouveaux marqueurs pour le diagnostic par imagerie TEP, étaient confrontés à des difficultés instrumentales pour évaluer l'efficacité de ces molécules marquées. Jean-Marc Reymond, chef de laboratoire de la Direction des sciences de la matière au CEA, a passé plus de 15 ans à concevoir des détecteurs de particules semblables à ceux mis en œuvre au CERN. Il se consacre aujourd'hui au projet ***•ART***, une machine beaucoup plus modeste mais adaptée à ce besoin : *« Il s'agit de mesurer, pendant un examen TEP, la concentration d'un radiotraceur libre dans le plasma sanguin, pour mieux en évaluer l'efficacité »*. Il considère le soutien du programme TS : *« Le programme TS nous a permis d'élargir les perspectives de valorisation des brevets que nous avions déposés. »* Deux études de marché financées par le programme ont fait apparaître d'importants débouchés complémentaires et initialement insoupçonnés. *« L'industrie pharmaceutique est fortement intéressée par la machine que nous avons développée pour la validation préclinique de nouvelles molécules »*, précise le chercheur avec enthousiasme.

De son côté, Henri Bénech, chercheur à l'iBiTec-S et chef du projet ***•CIME***, qui vise à établir une carte d'identité métabolique de chaque malade, apporte un éclairage complémentaire sur le programme TS : *« C'est un levier décisif vis-à-vis des industriels et de nos partenaires académiques car l'engagement du CEA démontre la solidité du projet. Le soutien financier que nous avons obtenu dans la durée en est la caution ; il a fini de crédibiliser notre projet »*. Bilan : Waters™, l'un des leaders mondiaux de l'instrumentation chromatographique, a été conquis par le projet CIME. L'équipe d'Henri Bénech dispose gratuitement du spectromètre de masse le plus performant de la gamme du constructeur, dont seuls quelques exemplaires ont été confiés à des équipes de recherche en Europe. Il faut dire que l'enjeu est de taille. L'objectif de CIME est de développer les outils qui permettront d'adapter un traitement médicamenteux administré à un patient en fonction de son propre métabolisme. *« L'intérêt réside dans la fiabilisation de la prescription*, précise le chercheur. *Dans le cas de traitements longs et lourds des pathologies graves, comme certains cancers ou le Sida par exemple, une carte d'identité métabolique individuelle permettrait d'identifier la molécule et la dose les mieux adaptées au patient pour assurer l'efficacité du traitement, en évitant les effets indésirables. »*

> *« Des compétences multiples pour convaincre »*

L'une des composantes essentielles du projet repose sur l'élaboration de modèles statistiques qui permettront de déduire la carte d'identité métabolique d'un patient, l'autre étant la mise en place de l'étude clinique préliminaire. Les acteurs de la sphère hospitalière (cliniciens, pharmaciens, pharmacocinéticiens, investigateurs…), partenaires du projet, en évaluent l'importance. *« La compétence des statisticiens de la Direction de la recherche technologique du CEA impliqués dans le projet s'est révélée déterminante pour convaincre ces partenaires de collaborer avec nous »*, se souvient Henri Bénech.

ART
Analyse de paramétrages physiologiques du rongeur sous imagerie TEP.

CIME
Carte d'identité métabolique.

3 QUESTIONS À JACQUES GRASSI,

chef de l'institut thématique multi-organismes « Technologies pour la santé » (ITMO-ITS).

En quoi votre mission de Directeur de l'ITMO-ITS diffère-t-elle de celle de Directeur du programme transversal *Technologies pour la santé* (TS) du CEA ?

« Le programme du CEA vise essentiellement à créer de la valeur industrielle dans ce domaine, en s'appuyant sur les compétences pluridisciplinaires acquises dans les différents Pôles de recherche du CEA. Pour l'ITMO-ITS, l'objectif principal est tout autre. Il vise avant tout à renforcer la position de la recherche française grâce à une programmation concertée et cohérente des stratégies de recherche des organismes signataires de ***l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé****».*

Que peut-on attendre de l'ITMO-ITS ?

« En premier lieu, nous avons défini consensuellement le champ d'action de l'ITMO-ITS car, dans le domaine de la santé, les technologies foisonnent. Quatre secteurs-clés ont été retenus : l'imagerie, le développement du médicament, les biotechnologies et la bio-ingénierie, ainsi que la chirurgie et les techniques interventionnelles. L'ITMO-ITS est en train de dresser un état des lieux des équipes et de leur potentiel. Sur la base de cette cartographie globale, nous nous livrons à une analyse stratégique afin de définir des axes de développement scientifique prioritaires. »

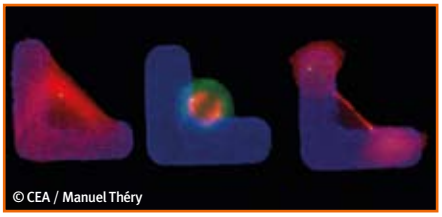
Dix instituts thématiques ont été créés. Celui que vous dirigez se distingue-t-il des autres ?

« En plus de sa vocation de coordination et de programmation dans les domaines couverts par les technologies pour la santé, l'ITMO-ITS met en place une stratégie de valorisation transversale en favorisant la maturation de projets inter-organismes selon un principe très similaire à celui mis en place dans le programme TS du CEA. Il s'appuie, pour cela sur les travaux d'un comité de pilotage associant des représentants de tous les organismes de l'Alliance, et même au delà.

l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
Le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur, la Conférence des Présidents d'Université (CPU) ont créé, le 8 avril 2009, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé. Elle a pour vocation de renforcer la position de la recherche française par une programmation concertée entre tous les acteurs.

VALORISER LES INNOVATIONS EN RUPTURE

Lorsque les innovations sont en rupture avec l'état de l'art, l'expérience montre que la création de start-up constitue un mode de valorisation encore plus performant. *« Quand un projet est en forte adéquation avec les attentes du marché, il peut rapidement lever d'importants capitaux car les perspectives de retours financiers sont significatives,* intervient Jacques Grassi. *C'est pourquoi le programme TS favorise aussi l'essaimage ».* Dans ce domaine, Cytoo est une réussite exemplaire. Lauréate en 2008 du Concours National de Création d'Entreprises Innovantes et du Tremplin du Sénat, Cytoo a été créée au printemps 2008 par deux chercheurs de la Direction des sciences du vivant du CEA. *« Moins de deux mois après sa création, cette jeune entreprise de biotechnologies grenobloise réalisait une levée de fonds d'un montant d'un million d'euros »*, précise Jacques Grassi. Son offre ? Des supports de culture cellulaire d'une précision géométrique inégalée. Dans les analyses nécessaires à la recherche de nouveaux médicaments, ils répondent au problème de variabilité des données en induisant une normalisation de la forme des cellules en culture. Les clients de Cytoo sont donc à la fois des industriels de la pharmacie, des laboratoires de Biotechnologie ou de recherche académique, pour un marché estimé à 250 millions d'euros. Fabriquée par photolithographie, une méthode massivement parallèle issue de la microélectronique sur la base d'une propriété intellectuelle du CEA, la technologie de ces supports est protégée par un brevet de l'Institut Curie et du CNRS licencié de manière exclusive à Cytoo. *« La création de Cytoo a été facilitée grâce au programme TS*, relève François Chatelain, ex-chercheur de l'iRTSV devenu PDG de l'entreprise. *Aucun circuit de valorisation ne nous aurait permis de passer du concept à la réalité industrielle avec la même réactivité. Nos premières discussions datent de septembre 2007. Dès novembre, un ingénieur est recruté pour concevoir le procédé de production industrielle et l'entreprise est créée moins de 6 mois plus tard… »* conclut-il.

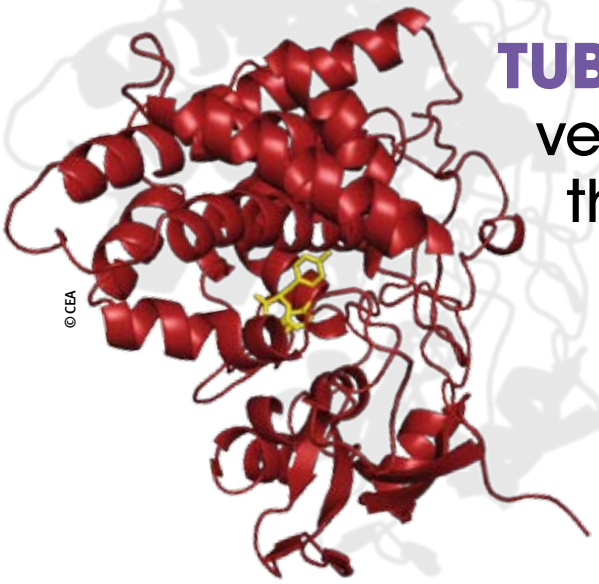

© CEA / Manuel Théry

Grâce aux supports de culture Cytoo, les cellules adoptent une forme et une architecture identiques jusque dans leur organisation interne. Les comportements cellulaires deviennent reproductibles ce qui facilite l'analyse cellulaire, que ce soit en recherche ou en criblage pharmaceutique.

Transversalité et réactivité s'imposent comme de puissants leviers de valorisation des recherches. L'établissement de passerelles entre les disciplines et les acteurs de cette recherche figure parmi les facteurs de réussite principaux. Cette tendance au décloisonnement semble d'ailleurs constituer un mouvement de fond auquel de plus en plus d'acteurs adhèrent au niveau national et européen.

TUBERCULOSE : vers une nouvelle piste thérapeutique

iBiTec-S



© CEA

L'enzyme de modification de cyclodipeptides présente chez Mycobacterium tuberculosis *: représentation de la structure de l'enzyme (en rouge) en présence d'un cyclodipeptide (en jaune) qui va subir une modification.*

Des chercheurs de l'iBiTec-S et de l'Institut de génétique et microbiologie (Université Paris-Sud 11, CNRS) ont découvert de nouvelles enzymes impliquées dans la biosynthèse de cyclodipeptides complexes, des molécules très répandues chez les microorganismes et qui possèdent des activités biologiques variées. Au moment de cette biosynthèse, ces enzymes originales agissent de concert avec les enzymes de modification des cyclodipeptides pour leur apporter une complexité structurale. C'est notamment le cas chez *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose. Les chercheurs ont élucidé l'ensemble de cette voie et caractérisé l'enzyme de modification impliquée qui est essentielle à la survie du pathogène. Il est maintenant possible d'inhiber cette enzyme et ainsi d'envisager de concevoir une nouvelle classe d'agents antituberculeux.

À lire :
- *Gondry M* et al., *Nature Chem Biol., juin 2009,*
- *Belin P* et al., *Proc Natl Acad Sci, mai 2009*

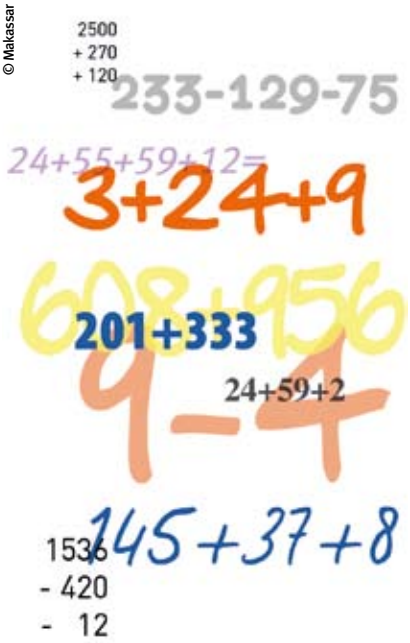
Muriel Gondry muriel.gondry@cea.fr

LE CALCUL MENTAL active des aires cérébrales impliquées dans l'attention spatiale

I²BM

Quelles sont les aires cérébrales impliquées dans le calcul ? Des chercheurs de l'i²BM, l'Inserm, l'Inria et l'Université Paris-Sud ont mis en évidence le recours à des régions du cerveau dédiées à l'attention spatiale durant des tâches de calcul mental.

© Makassar



À partir d'enregistrements par IRM de l'activité cérébrale chez des sujets effectuant des mouvements oculaires vers la droite ou vers la gauche, les chercheurs ont élaboré un système de classification qui prédit l'orientation des saccades.

S'appuyant sur une représentation culturelle des nombres en ligne (les grands nombres étant localisés à droite et les petits nombres à gauche), ce système a ensuite été utilisé sur les images enregistrées chez des sujets alors qu'ils effectuaient des additions et des soustractions. Les chercheurs ont alors observé que leur système prédit également l'opération mathématique effectuée, assimilant la nature de l'opération (addition/soustraction) et le sens (droite/gauche) du déplacement oculaire. Ces résultats montrent que des circuits de neurones spécialisés dans l'attention spatiale sont sollicités pour le calcul mental.

À lire :
Knops A et al., *Science, 19 juin 2009*

Stanislas Dehaene stanislas.dehaene@cea.fr

Réguler la production des globules rouges UN ÉQUILIBRE SOUS CONTRÔLE

iMETI

Des chercheurs de l'iMETI viennent de décrypter un nouveau mécanisme régulant la production des globules rouges. Ils ont montré qu'il existe un jeu subtil d'association entre la protéine GATA-1 et deux autres molécules : FOG 1 et le complexe pRb/E2F2.

Selon le type d'association GATA-1/FOG-1 ou GATA-1/pRb/E2F2, l'équilibre bascule respectivement en faveur de la différentiation des précurseurs des globules rouges ou de leur prolifération, attribuant ainsi un rôle central à GATA-1 dans le processus de production de globules rouges.

En plus de leurs apports fondamentaux à la compréhension de ces mécanismes de différenciation normale et pathologique des globules rouges, ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche de mécanismes similaires dans d'autres tissus.

À lire :
Zahra Kadri et al., *PLos Biology, 9 juin 2009*

Stany Chrétien stany.chretien@cea.fr

© CNRS - École Normale Supérieure / F. Texeira, V. Colot

Arabidopsis thaliana : *à gauche, plan sauvage; à droite, plan avec épimutation par perte irréversible de méthylation.*

Contrôle de flux complexes : S'INSPIRER DES VÉGÉTAUX

iRSTV

S'intéressant aux processus métaboliques spécifiques des plantes pour concevoir des herbicides efficaces et dans le cadre d'approches de chimie verte, des chercheurs de l'iRTSV du CNRS et de l'Inra ont développé un modèle mathématique pertinent des voies de biosynthèse des acides aminés chez la plante *Arabidopsis*. Il simule les variations des multiples flux de matière nécessaire à ces synthèses, les différents mécanismes de contrôle de ces flux ainsi que leurs interactions. Ce modèle permet de comprendre comment la plante gère les variations de la demande, les ruptures d'approvisionnement, les problèmes d'engorgement… concepts bien connus des industriels habitués à gérer des infrastructures complexes et à réguler des flux. Certainement un modèle à considérer dans la distribution d'électricité, le trafic aérien ou autoroutier, les réseaux de communication…

À lire :
Curien G et al., *Molecular Systems Biology, mai 2009*

Gilles Curien gilles.curien@cea.fr

L'INTERFÉRENCE ARN

Dans la chaine de fabrication des protéines, l'ARN messager est un intermédiaire entre le gène et la protéine. Il contient l'information permettant l'assemblage correct des acides aminés qui composent la protéine. L'interférence ARN est l'un des mécanismes de contrôle de l'expression des gènes. Les micro-ARNs, ou ARNs interférents, sont les petits ARNs codés naturellement par notre ADN. Ils interagissent avec les ARNs messagers pour empêcher la synthèse de la protéine correspondante. En 2006, le prix Nobel de médecine a été décerné à deux chercheurs américains pour leur découverte de l'interférence ARN en 1998.

Un nouveau gardien de l'intégrité du GÉNOME

IG

Depuis sa découverte, le mécanisme de l'interférence ARN (ARNi) ne cesse de surprendre par l'étendue des fonctions qu'il assure au sein des cellules.

Ce mécanisme cellulaire très ancien intervient notamment pour inhiber l'expression des génomes étrangers (viral ou bactérien) ayant pénétré dans la cellule. Un consortium comprenant entre autres des chercheurs du Laboratoire de biologie moléculaire des organismes photosynthétiques (ENS/Paris) et du Genoscope (IG), a mis en évidence, chez la plante modèle *Arabidopsis*, une nouvelle fonction tout aussi essentielle de l'ARNi : la réparation des erreurs de méthylation.

Les méthylations sont comme autant de petits verrous empêchant les séquences répétées de l'ADN de proliférer dans le génome. Ces travaux démontrent qu'en cas de défaillance dans ce mécanisme de maintien de l'intégrité du génome, l'ARNi assurerait ainsi une fonction de restauration des méthylations, évitant ainsi des remaniements chromosomiques et la dérégulation des gènes alentour. Fait intéressant : cette fonction observée chez *Arabidopsis* a récemment été décrite également chez la souris.

À lire :
Teixeira FK et al., *Science, mars 2009*

Patrick Wincker patrick.wincker@cea.fr

SPECTROSCOPIE RMN : révéler la dynamique des protéines

IBS

Les processus biologiques essentiels à la vie sont gouvernés par les interactions physico-chimiques entre les protéines. C'est pourquoi, l'inhibition fonctionnelle de certaines protéines constitue une piste intéressante dans la lutte contre des processus pathologiques. Or, les interactions entre protéines dépendent de leur structure tridimensionnelle. On dispose déjà de moyens pour élucider cette structure, mais ils ne rendent pas compte des phénomènes dynamiques qui la modifient en permanence. Des chercheurs de l'IBS ont progressé dans ce domaine, mettant au point de nouvelles méthodes par spectroscopie RMN pour explorer la dynamique des protéines. Elles permettent en particulier de décrire les différents états de la structure des protéines et de mieux comprendre le rôle du mouvement moléculaire dans la fonction de celles-ci. Dans un futur proche, ces méthodes devraient permettre de guider la conception d'inhibiteurs tenant compte de cette mobilité. Remarquée, cette publication a fait l'objet, en juin, d'un commentaire dans *Nature*.

À lire :
- *Salmon L* et al., *Angew. Chem. Int. Ed Engl, 2009*
- *Tolman JR, Nature, juin 2009*

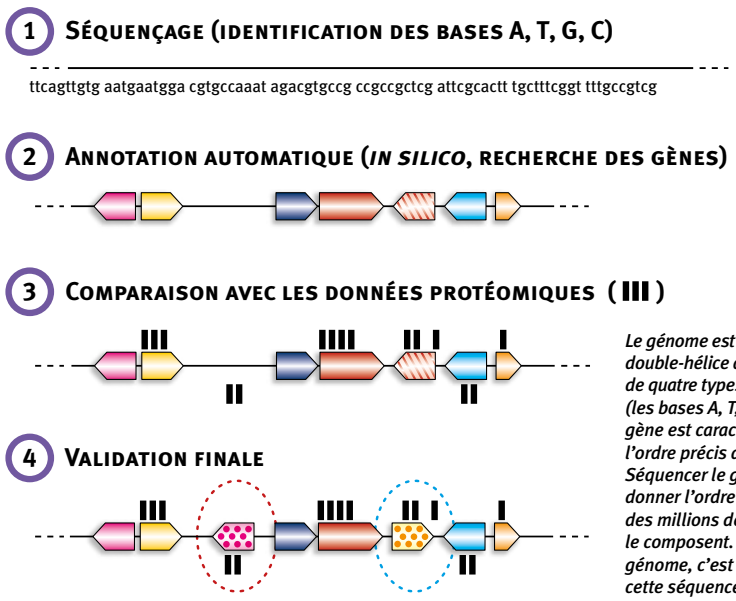
Martin Blackledge martin.blackledge@ibs.fr

GÉNOMIQUE ET PROTÉOMIQUE : une alliance efficace

iBEB iRSTV IG

L'étude systématique de toutes les protéines peut-elle aider à mieux identifier les gènes ? Les chercheurs du CEA viennent de montrer que l'alliance entre génomique et protéomique s'avère particulièrement efficace, notamment dans le cadre de l'étude des génomes microbiens.

L'ANNOTATION DU GÉNOME



Le génome est codé par une double-hélice d'ADN composée de quatre types de briques (les bases A, T, G, C). Chaque gène est caractérisé par l'ordre précis de ces briques. Séquencer le génome, c'est donner l'ordre de distribution des millions de bases qui le composent. Annoter le génome, c'est identifier parmi cette séquence, les portions correspondant à des gènes.

Annoter le génome, c'est-à-dire trouver les gènes au milieu d'une séquence de millions de bases, rien de très facile ! Pour faire face à cette masse d'informations, l'annotation est facilitée par des logiciels *(in silico)* qui comparent cette séquence avec toutes celles des gènes répertoriés à ce jour dans les bases de données. Cependant elle reste parfois entachée d'erreurs. Les chercheurs de l'iBEB viennent aujourd'hui de montrer l'apport novateur d'une autre approche, la protéomique. Développée à l'origine pour étudier à grande échelle l'ensemble des protéines exprimées dans une cellule, elle permet également d'améliorer l'annotation du génome. À partir d'extraits cellulaires, ces chercheurs ont identifié les séquences d'un très grand nombre de fragments de peptides et les ont comparées avec les séquences d'ADN, pointant ainsi les zones correspondant aux gènes. La combinaison, dès le début de l'annotation, de ces résultats avec ceux de l'analyse in silico est riche en informations. Elle permet de caractériser des gènes hypothétiques pour lesquels aucune donnée n'avait été à ce jour obtenue, de corriger des erreurs d'annotation, de rectifier des erreurs de sens de lecture du génome.

Les chercheurs ont utilisé cette combinaison entre génomique et protéomique pour faire l'annotation du génome de deux microorganismes, *Deinoccoccus deserti* et *Thermococcus gammatolerans*, dont les capacités de réparation de leur génome sont exemplaires. À noter, les instruments actuels du CEA permettent de faire l'annotation d'un génome bactérien en moins d'un mois, soit 10 fois plus vite qu'auparavant !

Parallèlement, d'autres chercheurs de la DSV participent à l'émergence de ces nouvelles applications. À l'iRTSV, ils ont développé, en collaboration avec l'Inria et la société Cogenics, le logiciel PepLine qui permet de comparer les données protéomiques et génomiques de façon très efficace notamment pour les génomes eucaryotes très grands et très complexes. Au Genoscope (IG), l'utilisation d'autres données issues d'approches globales telles que le séquençage massif d'ARNs, apporte également des informations complémentaires à celles obtenues par la protéomique. Avec cette palette d'approches et la plateforme de séquençage du Genoscope, les chercheurs disposent désormais de moyens inégalés pour accélérer et fiabiliser l'annotation protéo-génomique des organismes.

À lire :
- *Armengaud J, Current Opinion in Microbiology, mai 2009*
- *De Groot A* et al., *PloS Genet, mars 2009*
- *Zivanovic Y* et al., *Genome Biology, juin 2009*
- *Denoeud F* et al., *Genome Biology, décembre 2008*
- *Ferro M* et al., *J Proteome Res, 2008*

Jean Armengaud jean.armengaud@cea.fr

Venez découvrir nos laboratoires !

À l'occasion de la «Fête de la science», les chercheurs de la DSV vous accueillent : visites de labos, démonstrations et manipulations, ateliers pédagogiques, café-crêpe des sciences... Petits et grands, venez nombreux !

© CEA

ILS VOUS OUVRENT LEURS PORTES :

- le centre de Fontenay-aux-Roses (dimanche 22 novembre)
- le Centre national de génotypage à Évry (samedi 21 novembre)
- le Genoscope-Centre national de séquençage à Évry (dimanche 22 novembre)
- l'Institut de biologie structurale à Grenoble (du mercredi 18 au samedi 21 novembre)

Horaires et programmes détaillés sur le site www-dsv.cea.fr

AGENDA

Les Rendez-vous de culture scientifique à destination du grand public, libres d'accès et gratuits, proposés par le CEA reprennent en septembre.

Forums scientifiques de la Fnac Vélizy, le jeudi soir à 18h30.

jeudi 17 septembre

Grippe A H1N1 : doit-on s'inquiéter ?

jeudi 26 novembre

De l'infiniment petit à l'infiniment grand : aux frontières de notre ignorance

Rendez-vous scientifiques du CEA à la Médiathèque municipale de Fontenay-aux-Roses, le mardi soir à 19h.

mardi 22 septembre

L'autisme de mieux en mieux cerné

mardi 20 Octobre

Thérapies innovantes au service des maladies génétiques

mardi 24 novembre

Le CEA à Fontenay-aux-Roses hier et aujourd'hui : au cœur des préoccupations de société

mardi 15 décembre

Voyage au centre de la galaxie

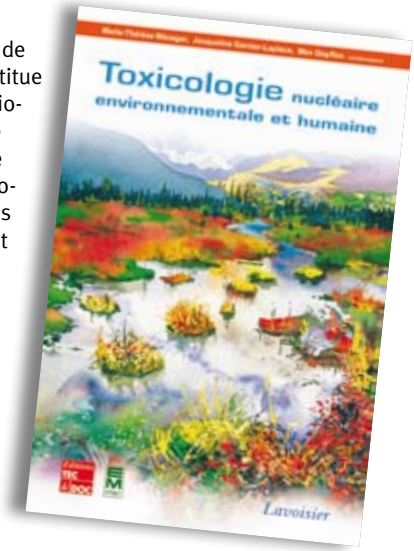
Plus d'infos ? Contactez l'Unité de communication et des relations publiques au 01 46 54 96 00

VIENT DE PARAÎTRE

Toxicologie nucléaire environnementale & humaine (Lavoisier)

Rédigé par des chercheurs du CEA et de l'IRSN, cet ouvrage de référence constitue une synthèse des recherches internationales en toxicologie et écotoxicologie nucléaires. Ces travaux permettent de comprendre et quantifier les effets biologiques d'éléments chimiques stables ou radioactifs sur le vivant (homme et environnement), lors d'expositions chroniques ou aiguës.

En lien avec cette publication, une journée scientifique d'échanges et de débats a été organisée le **vendredi 18 septembre 2009** au Muséum National d'Histoire Naturelle.



Programme et inscription

www.toxnuc3.org