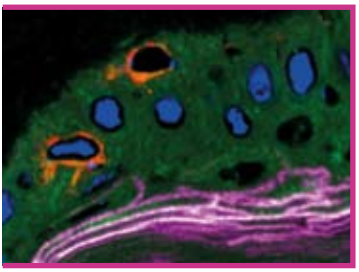
BIO'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA I N°2 / DÉCEMBRE 2009



SIDA : vers un vaccin à ADN P.9

Calculer la biologie

cea

SOMMAIRE

partager

FONTENAY-AUX-ROSES. 2009, un bon millésime pour Pétrus 3
RECHERCHE sans frontières
...

DÉCODER

CALCULER LA BIOLOGIE 6

AVANCER

SIDA : vers un vaccin ADN 9
UN TRACEUR BIOLOGIQUE au cœur de nanotubes de carbone
PARKINSON : succès d'un essai préclinique en thérapie génique
...

À NOTER

Ramène ta science ! 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 :** Céline Gaiffier (01 46 54 93 71) **Ont participé à ce numéro :** Mathieu Jahnich, Fabienne Lebrun, Fanny Genest et Capucine Romefort **I ISSN :** 0753-3454 **I Conception et réalisation :** MAKASSAR **I Impression :** Imprimerie BM

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

LA DSV en mouvement

L'évaluation par •l'***AERES***, conduite en septembre pour l'ensemble du CEA et qui se poursuivra au niveau des instituts de la Direction des sciences du vivant (DSV) pendant l'hiver, est l'occasion de s'interroger à nouveau sur le positionnement stratégique des sciences du vivant du CEA. L'actualité de ce questionnement est renforcée par la discussion en cours sur le prochain contrat d'objectifs et de moyens entre l'État et le CEA, et par la structuration du domaine des sciences de la vie et de la santé à travers l'alliance désormais dénommée •***Aviesan***. Les prochains mois seront donc une période d'actives discussions, en interne à la DSV et au CEA, avec ses partenaires et avec les tutelles de l'établissement, pour ajuster ce positionnement stratégique en fonction des moyens disponibles.

Ce deuxième numéro de *Bio'actif* vient illustrer, avec le caractère impressionniste lié à l'actualité, les atouts et les opportunités de la DSV, de par son insertion au sein du CEA. Le calcul intensif, fortement porté par l'organisme dans le cadre de ses missions de défense, est présenté ici dans ses applications en biologie. C'est l'exemple d'une technologie que le CEA a contribué à relancer en France et qui aura de fortes retombées, par exemple dans l'exploration massive des génomes bactériens, conduite par l'Institut de génomique à des fins d'applications pour l'énergie et l'environnement.

> **« Au fil des numéros, *Bio'actif* nous permet de dessiner le portrait d'une Direction des sciences du vivant en mouvement. »**

Autre illustration, le fort potentiel de la plate-forme MIRCen, développée autour de l'imagerie et des outils de thérapie génique, est démontré par les résultats obtenus dans un modèle pré-clinique de la maladie de Parkinson. Enfin, le radiomarquage de nanotubes de carbone, réalisé sans modification chimique, ouvre une nouvelle voie d'études toxicologiques sur des composés d'intérêt majeur pour le CEA.

Au fil de ses premiers numéros, *Bio'actif* nous permet de dessiner par petites touches le portrait d'une DSV en mouvement, dont l'ancrage fort dans les besoins et savoir-faire du CEA doit être un moteur pour explorer les fronts de la science.

Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

• ***AERES***
Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur

Aviesan
Alliance pour les sciences de la vie et de la santé

FONTENAY-AUX-ROSES

2009, UN BON MILLÉSIME POUR PÉTRUS

FAR

Vue de la cuve B obtenue par caméra robotisée

Reconstitution du local des cuves par images de synthèse

Opérateur en tenue ventilée intervenant sur le conteneur de relevage

Une étape importante du chantier de dénucléarisation du site de Fontenay-aux-Roses vient de s'achever avec la vidange de la cuve B de l'ensemble Pétrus. Témoin du passé nucléaire du centre, ce Pétrus-là n'a pas grand-chose à voir avec le nectar du Bordelais. Il s'agit d'une installation de recherche conçue à la fin des années 60 pour la préparation et l'étude des éléments transuraniens. Elle est actuellement en cours d'assainissement-démantèlement dans le cadre du programme Aladin qui accompagne la mutation du centre des activités nucléaires vers la recherche en sciences du vivant.

L'installation Pétrus se compose notamment d'une chaîne blindée et d'un ensemble de cuves pour l'entreposage des solutions traitées et des effluents liquides. C'est la dernière de ces cuves qui vient d'être vidée, mettant ainsi un terme à plusieurs années de ce difficile chantier de relevage des effluents. Pour comprendre toute la difficulté de cette opération, un retour sur l'histoire de l'installation s'impose.

En 1974, une fuite survient dans le local des cuves, qui n'est dès lors plus accessible. Pour assainir l'installation, c'est-à-dire la débarrasser de toute matière radioactive, il va falloir vidanger ses cuves sans pénétrer dans le local.

Entre 1982 et 1998, 2 cuves (A et C) sont vidées en passant par les circuits existants, mais plusieurs essais sur la cuve B s'avèrent infructueux. Il va falloir procéder autrement. Les équipes de la Direction de l'énergie nucléaire du CEA en charge des opérations développent donc un dispositif *ad hoc*.

> *« Des activités nucléaires vers la recherche en sciences du vivant »*

En mars 2007, après autorisation de l'Autorité de sureté nucléaire, le relevage des quelques 350 litres d'effluents de la cuve B commence. Les effluents sont traités, au fur et à mesure du relevage, successivement dans une chaîne de cellules blindées et un ensemble de trois boîtes à gants dédiées, situées sur le site. Les effluents issus de ces opérations suivent ensuite deux filières d'évacuation : les effluents aqueux partent pour le centre CEA de Marcoule où ils sont traités et conditionnés, les effluents organiques rejoignent quant à eux l'usine Centraco de Marcoule pour incinération.

PARTENARIAT

Le CEA et Servier signent deux accords de collaboration

IBS I²BM

Le laboratoire Servier s'est associé à un projet de l'IBS consistant à développer une plateforme de production et d'étude des protéines membranaires. Ces protéines jouent des rôles clés sur le plan physiologique et leur mauvais fonctionnement conduit à des pathologies importantes. Elles sont ainsi considérées comme des cibles privilégiées pour développer de nouveaux médicaments. L'objectif est de diviser par trois, la durée moyenne d'obtention de la structure tridimensionnelle d'une telle protéine. Le groupe pharmaceutique investira des ressources humaines et financières pendant trois ans sur ce projet en contrepartie d'un accès privilégié à la plateforme pendant six ans.

Le deuxième accord a été conclu entre Servier et MIRCen (I²BM). Il vise à mettre au point un modèle animal pertinent et utilisable de façon simple et translationnelle de la maladie d'Alzheimer. Ce modèle, caractérisé par des méthodes d'imagerie non-invasives, permettra de valider des biomarqueurs de la maladie humaine. La collaboration prévoit l'hébergement d'une équipe de Servier de quatre personnes dans MIRCen pendant quatre ans. Le groupe pourra ainsi évaluer l'effet de candidats médicaments.

RECHERCHE sans frontières

La DSV a développé un réseau important de collaborations européennes et internationales attestées par de nombreuses co-publications et plusieurs accords avec des organismes de recherche étrangers. Petit tour d'horizon des rapprochements les plus récents.

97
accords en vigueur à l'international (hors PCRD)

22
signés en 2009

20%
impliquent un partenaire américain

Visite de conseillers scientifiques des ambassades

FAR

Des conseillers scientifiques en poste dans les ambassades étrangères à Paris étaient à Fontenay-aux-Roses le 23 octobre dernier afin de découvrir les activités de recherche du CEA dans le domaine des sciences du vivant. Une journée qui contribue au renforcement des relations nouées avec les vingt pays représentés et au rayonnement international de l'activité scientifique du CEA.

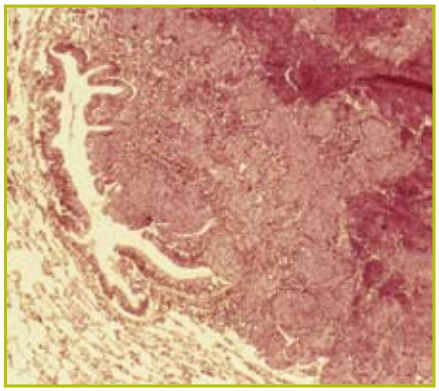
Un réseau international de laboratoires pour mieux comprendre les mécanismes de base des maladies humaines

Des acteurs de la recherche français, russes et ukrainiens ont créé un groupement de recherche international (GDRI)* intitulé « **Événements précoces dans les pathologies humaines** ».

L'objectif est de réunir, soutenir et coordonner les travaux de laboratoires qui travaillent dans les domaines du cancer, des maladies neurodégénératives et des maladies auto-immunes et qui utilisent des approches similaires ou complémentaires pour étudier les mécanismes précoces qui sont en jeu dans ces pathologies.
Plus particulièrement, la DSV et l'Académie des sciences de Russie ont signé un accord de partenariat concernant l'identification de **nouveaux marqueurs « protéiques » du cancer**.

*Les établissements concernés par le GDRI :
- **En France :** CNRS, Université Paris Sud - 11, Université de Technologie de Compiègne, Université de la Méditerranée, Université Paris Diderot, Université Louis Pasteur, Université d'Évry Val d'Essonne, Université Pierre et Marie Curie, CEA et Inserm.
- **En Russie :** Académie des sciences de Russie, Fondation Russe pour la recherche fondamentale, Université d'État de Moscou.
- **En Ukraine :** Académie nationale des sciences d'Ukraine, Fondation d'État pour la recherche fondamentale d'Ukraine.

Cancer pulmonaire



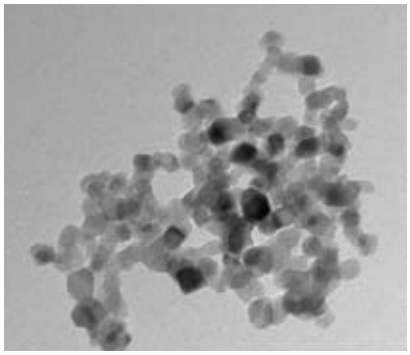
EN ASIE : association franco-chinoise pour l'étude de bactéries aquatiques

iBEB

Le Laboratoire de bioénergétique cellulaire (UMR 6191) de l'iBEB a rejoint en septembre le Laboratoire international associé *France-China Bio-mineralization and Nano-Structures Laboratory (BioMNSL)* impliquant des organismes de recherche français (CNRS) et chinois (Académie chinoise des sciences, Université d'agriculture de Chine, Institut de géologie et géophysique). Leur objectif commun est de **progresser dans la caractérisation des bactéries magnétotactiques**, des bactéries aquatiques capables de nager le long des lignes du champ magnétique terrestre grâce aux chaînes de granules d'oxydes métalliques (magnétosomes) qu'elles contiennent. Ces nanocristaux magnétiques recèlent un **très fort potentiel biotechnologique** dans des domaines comme la décorporation, la bioremédiation, le diagnostic et la thérapeutique.

Nanogenotox : une action conjointe européenne

TOX

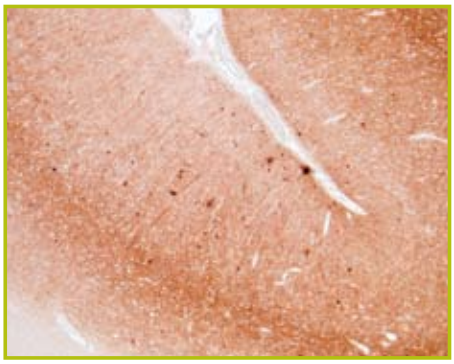


La question de la toxicité potentielle des nanoparticules est au cœur du débat public national sur les nanotechnologies qui se déroulera jusqu'en février 2010. C'est dans ce contexte qu'une action conjointe européenne, « Nanogenotox », débutera en 2010, impliquant des équipes du CEA sous l'égide du programme Toxicologie et de 16 pays européens. Son objectif : caractériser des nanoparticules déjà sur le marché (oxydes de titane, oxydes de silice et nanotubes de carbone) et mettre au point des procédures standardisées d'étude de leur génotoxicité.

Health Canada, nouveau contrat pour le Sépia

iMETI

Le ministère canadien de la Santé, *Health Canada,* vient de renouveler sa confiance aux chercheurs du Service d'étude des prions et des infections atypiques de l'iMETI. Pendant les cinq années à venir, ils seront chargés d'évaluer les risques pour la santé humaine liés au nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (risques transfusionnels, porteurs sains) et à la maladie du dépérissement chronique qui affecte les ruminants sauvages en Amérique du Nord.



Immunomarquage de la PrP pathologique dans le cerveau d'un primate infecté par l'agent de l'ESB (20x)

NOM DE CODE 967

Une nouvelle Unité mixte pour la recherche sur les cellules souches

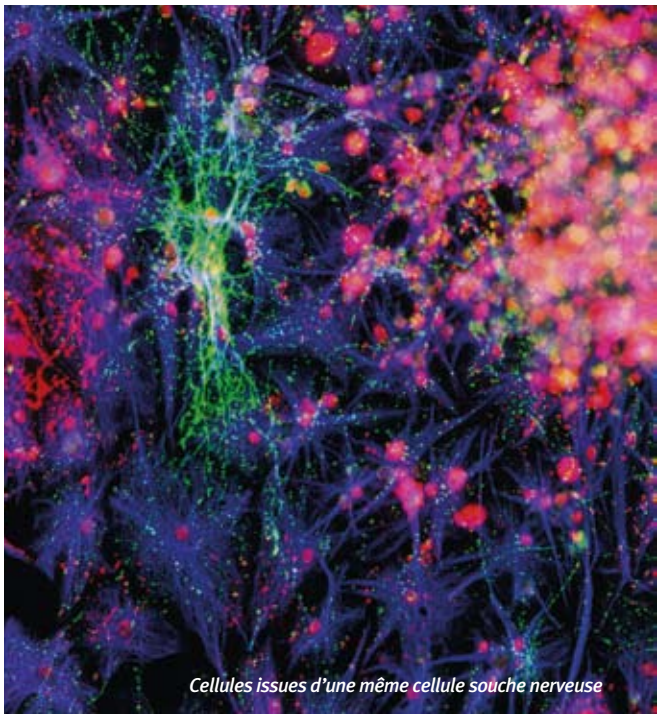
iRCM

Paul-Henri Roméo

Mardi 20 octobre, à Fontenay-aux-Roses, des représentants du CEA, de l'Inserm et des universités Paris 7 et Paris 11 étaient réunis pour célébrer la création d'une nouvelle unité mixte de recherche de l'IRCM, l'UMR 967 « Cellules souches et radiation ».

Une unité au cœur des travaux de cet institut dédié à la radio-biologie car, comme l'explique Paul-Henri Roméo, son directeur : « *les effets biologiques stochastiques qui se manifestent plusieurs années après une exposition aux rayonnements ionisants sont peut-être dus à des anomalies initiales au niveau des cellules souches somatiques. De plus, les effets sur la descendance à forte ou faible dose d'irradiation nécessitent la caractérisation des effets des radiations sur les cellules souches germinales. Enfin, l'irradiation représente un des systèmes les plus fiables pour étudier les effets* “ en cascade ” *qui peuvent amener les cancers* ».

Une recherche que les équipes de l'UMR 967 abordent sous un angle à la fois fondamental et translationnel.



Cellules issues d'une même cellule souche nerveuse

SIMULATION

CALCULER LA BIOLOGIE

L'été 2009, deux projets issus de la Direction des sciences du vivant ont été traités sur le supercalculateur Titane, dernier né du Centre de calcul recherche et technologie (CCRT), à Bruyères-le-Châtel. L'un en imagerie médicale, l'autre en génomique structurale, ils illustrent un tournant que la biologie s'apprête à prendre et pour lequel l'appartenance au CEA constitue un atout important pour les équipes qui se lanceront dans l'aventure.

Pour tout calcul, il faut des équations. Or culturellement, les biologistes ne sont pas habitués à formaliser les phénomènes du vivant par les mathématiques. Mais cela est en train de changer. « *De plus en plus, les sciences du vivant ou les laboratoires pharmaceutiques sont représentés dans les congrès et séminaires sur le calcul intensif,* » explique Christine Ménaché, chargée d'affaire pour le CCRT. Qu'est ce qui les intéresse ? « *La simulation numérique* », selon elle. En effet, la simulation permet un gain de temps considérable et par conséquent, devient un facteur de compétitivité. Par exemple, pour étudier les fonctions d'une protéine, il faut savoir l'isoler, la produire en quantité, analyser ses effets et s'assurer que ce que l'on observe est bien uniquement lié à cette protéine. « *Ces recherches expérimentales nécessitent entre 1 et 10 ans de travail, alors que pour faire une simulation, c'est-à-dire étudier les énergies des atomes et regarder si elles permettent de créer des interactions stables, il suffit d'un mois de travail,* » argumente Michel Masella qui anime la communauté du calcul intensif à la DSV.

CCRT, une puissance de calcul

Le Centre de calcul recherche et technologie, est l'une des composantes du complexe de calcul scientifique du CEA localisé à Bruyères-le-Châtel. Créé en 2003, pour répondre aux besoins du CEA et de ses partenaires en matière de grandes simulations numériques, il favorise les collaborations scientifiques entre la recherche et l'industrie. Le CCRT est accessible tant aux laboratoires de recherche français qu'aux industriels partenaires avec la garantie de sécurité propre au CEA, et en particulier à la Direction des applications militaires dont dépend le centre de Bruyères-le-Châtel.

Pour proposer des solutions adaptées à chacun de ses utilisateurs, le CCRT dispose de plusieurs architectures de calculateurs (vectoriel, scalaire et hybride). Sa puissance de calcul globale dépasse aujourd'hui les 350 •***Tflops***. En complément des supercalculateurs, le centre dispose de machines dédiées au dépouillement et au stockage des résultats de calculs.

Avant l'ouverture à tous les utilisateurs d'une nouvelle machine, les équipes la testent, et la configurent pour optimiser son utilisation grâce à quelques projets scientifiques, appelés les Grands Challenges. Cette période privilégiée, qui dure de 3 à 6 mois, permet aux scientifiques et aux chercheurs sélectionnés de franchir une nouvelle étape dans la réalisation de simulations numériques de très grande taille, en accédant à des ressources de calcul pouvant aller jusqu'à la machine entière.

C'est ainsi que durant l'été 2009, 16 projets scientifiques, dont deux en biologie, ont tourné sur le calculateur hybride Bull dénommé Titane, financé par •***GENCI*** et installé au CCRT en avril 2009.

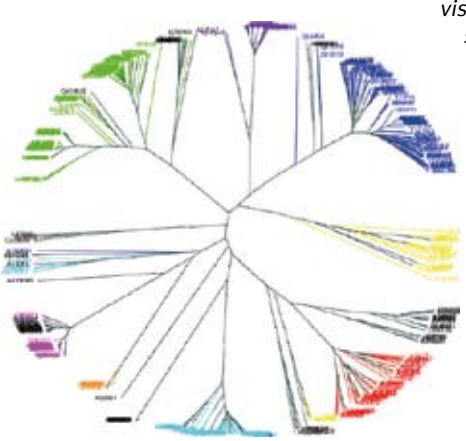
• ***Teraflop, Tflop***
équivaut à mille milliards d'opérations par seconde.

• ***GENCI***
Grand Équipement National pour le Calcul Intensif.

http://www-ccrt.cea.fr

SIMULER LA BIOLOGIE

Et la simulation n'est pas utile qu'à l'industrie pharmaceutique ; comme le prouve le travail réalisé par l'équipe de Sébastien Jan, du Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ-I²BM) en collaboration avec le laboratoire Creatis du CNRS. Cet été, à l'occasion des Grands Challenges (voir encadré CCRT), ces chercheurs ont simulé un traitement nouveau pour le cancer, l'hadronthérapie au carbone-12, sur un patient lui aussi modélisé. Lors de ce traitement, le carbone-12 se fragmente en traversant la matière. Deux radio-isotopes apparaissent alors en petite quantité : le carbone-11 et l'oxygène-15 qui émettent des positons. D'où l'idée de simuler aussi une acquisition d'image par •***TEP*** sur ce patient virtuel traité par hadronthérapie, pour voir s'il est possible d'observer le traitement en train d'agir. Après 24 heures de calcul sur 2 500 processeurs de la machine Titane du CCRT (qui en comporte plus de 8 000 au total), ils ont pu constater que ces émissions de positons étaient bien visibles. Les résultats de cette modélisation d'un ensemble de processus permettent d'ouvrir la voie à une série d'études visant à imposer l'hadronthérapie au carbone-12 comme une nouvelle génération de traitement du cancer.



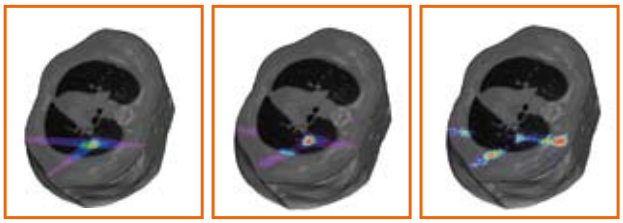
Modélisation de la phylogènie des espèces à travers l'étude des protéines

ÉLABORER DES STRUCTURES EN 3D

Le Grand Challenge de Raquel Cardoso de Melo et François Artiguenave du Laboratoire d'analyse bioinformatique des séquences du Genoscope-Centre national de séquençage (CNS-IG), a porté sur la modélisation de la structure en 3D de 60 000 protéines et sur la prédiction de leurs sites actifs. « *Ce programme s'inscrit dans une initiative mondiale qui vise à caractériser systématiquement des protéines par leur structure spatiale afin d'établir un catalogue des protéines connues : la génomique structurale,* » précise François Artiguenave. Pour cela, ils ont d'abord identifié dans les bases de données publiques de séquences, des familles de gènes sans fonctions connues. Ensuite, à partir de ces séquences, ils ont modélisé des protéines en 3D grâce à un logiciel s'appuyant sur des homologies entre les portions identifiées et des séquences de protéines dont la structure spatiale est connue. À partir des modèles en 3D, ils ont pu établir un catalogue des sites actifs des protéines produites, et ce, pour 60 000 protéines. « *Pour ce type de travaux, les supercalculateurs sont un outil rêvé* », commente Michel Masella. « *En général, le principal problème que rencontrent les informaticiens sur les supercalculateurs, c'est de faire efficacement communiquer entre eux les processeurs tout en respectant un ordre chronologique permettant de résoudre un problème donné. Cette fois, ce problème était secondaire, chaque processeur étant dédié à une protéine.* » Ainsi, grâce au calculateur Titane, ils ont pu transformer les 280 000 heures de calcul nécessaires sur un PC normal, en 70 heures sur 4 000 processeurs en parallèle et apporter une pierre de taille à l'édifice de la génomique structurale.

THÉORISER LE VIVANT

Si les études massives sur les protéines représentent de bons clients pour le calcul intensif, qu'en est-il alors de la biologie plus généralement ? Le calcul est aussi un outil de théoricien, il sert à établir des lois et avoir ainsi un caractère prédictif. Ce qui rend d'autant plus nécessaire l'outil informatique dans l'élaboration d'une théorie, c'est l'extrême complexité de la biologie. Si la détermination d'une séquence de protéines reste un problème relativement simple, sa modélisation dans l'espace puis l'analyse de son interaction avec une autre molécule sont des points plus complexes. D'autant qu'ensuite il faut placer cette protéine dans la cellule et représenter les multiples échanges qui s'y produisent. « *La complexité de ces problèmes croît de façon explosive* », commente Michel Masella. De plus, établir ce dialogue entre l'échelle de la séquence d'ADN et l'échelle de la cellule nécessite une puissance de calcul encore inexistante à l'heure actuelle. Mais rien n'est perdu, car on prédit déjà que d'ici 2020 la puissance des grands centres nationaux de calculs aura été multipliée par 600. « *Or, le calcul en biologie n'en est encore*



Simulation de la dose déposée sur une tumeur pulmonaire par 3 faisceaux d'ions de carbone et de l'imagerie TEP « en ligne »

qu'à ses débuts et pour développer un code qui décrit les phénomènes par des équations, il faut 10 à 20 ans de travail pour des groupes d'au moins une dizaine de spécialistes. Il faut donc, dès aujourd'hui, s'atteler à développer les futurs grands codes de calculs qui seront capables de tirer profit de toute la puissance disponible à venir, » assure Michel Masella.

D'ici là, les biologistes peuvent bénéficier des compétences et des moyens du CEA en termes de calcul pour se familiariser avec l'informatique. « *Chaque année, les projets scientifiques de différentes institutions de recherche sont examinés par un comité d'experts avant d'être approuvé ou non. Outre cette voie, les équipes du CEA bénéficient d'heures de calcul. Ce qui permet, avant d'avoir des projets de grande ampleur, d'accéder à ces outils pour une phase de test, ou pour un apprentissage,* » précise Christine Ménaché. Désormais, il ne reste donc plus aux biologistes qu'à se replonger dans les livres de mathématiques et se forger leur culture informatique, bientôt incontournable.

TEP
Tomographie par émission de positons.

iBiTec-S

4 QUESTIONS À MICHEL MASELLA

Ingénieur au service d'ingénierie moléculaire des protéines (Simopro) de l'iBiTec-S, responsable de la communauté de calcul intensif de la DSV

Qu'appelle-t-on la bioinformatique ?

« Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la bioinformatique n'est pas l'utilisation de l'informatique dans la biologie de façon générale, mais bien une branche à part entière de l'informatique qui s'est développée essentiellement dans la biologie, grâce aux études génétiques. Pour séquencer le génome humain, il a fallu élaborer des algorithmes spécifiques. On ne demande pas aux ordinateurs de résoudre des équations physiques, mais de repérer des alignements de séquence. Ce type d'algorithme était utilisé, par exemple, pour identifier des similarités entre des textes, mais c'est la biologie du séquençage et du génotypage qui ont généralisé leur utilisation. Ainsi, la biologie peut utiliser l'informatique, sans nécessairement faire de la bioinformatique. »

Qu'est ce que la communauté de calcul intensif de la DSV ?

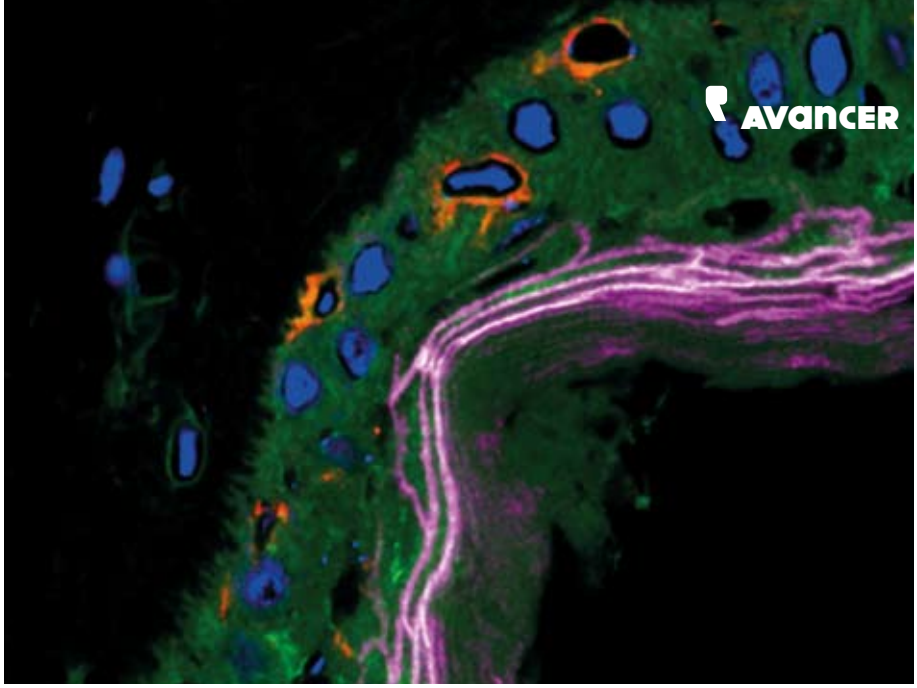
« C'est l'ensemble des personnes qui font du calcul à la DSV, tous instituts confondus. Nous sommes aujourd'hui une petite quarantaine, répartis en une dizaine de groupes ou laboratoires, impliqués dans plusieurs projets. »

En quoi le calcul en biologie diffère-t-il du calcul dans un autre domaine ?

« Pour faire du calcul de façon générale, on doit formaliser les concepts et les phénomènes par des équations mathématiques. Or en biologie, ce formalisme est très souvent encore en construction, contrairement à de nombreux domaines de la physique qui disposent de modèles mathématiques bien établis et validés. Les informaticiens/théoriciens travaillant en biologie sont donc, plus qu'ailleurs, en dialogue permanent avec les expérimentateurs. C'est pourquoi ils sont très souvent directement intégrés au sein d'équipes expérimentales. »

Selon vous, l'informatique a-t-il un avenir en biologie ?

« Quand on sait que le séquençage du génome humain, qui a nécessité dix ans d'effort, peut déjà être réalisé en une semaine, on comprend à quel point les besoins en stockage informatique vont exploser en biologie. Naturellement, il faudra également analyser et traiter cette avalanche de données, et ce en ayant toujours plus recours à des moyens informatiques lourds. D'ici 2020, la puissance des grands centres de calcul nationaux (CCRT, CINEs et IDRIS) sera multipliée par 600. Il faut donc se préparer, dès à présent à tirer parti au mieux de cette puissance qui apportera beaucoup à la biologie. »



SIDA : vers un vaccin à ADN

iMETI

Des chercheurs du Service d'immunovirologie (iMETI) ont réussi à induire une réponse immunitaire forte par injection intradermique d'un vaccin à ADN dirigé contre le VIH. « *Remplacer la vaccination classique par une vaccination à base d'ADN présenterait de nombreux avantages : coût moindre, stabilité à température ambiante, facilité de production à grande échelle* », précise Frédéric Martinon à l'origine de ces travaux.

Le principe de ce vaccin à ADN est simple. Un petit fragment d'ADN codant pour une protéine du VIH est introduit dans les cellules de la peau par une simple injection indradermique. Celles-ci vont fabriquer à partir de cet ADN la protéine qui va se comporter comme un antigène et déclencher une réponse immunitaire. À l'étude depuis les années 90, les vaccins à ADN se sont montrés assez peu performants chez le primate et lors d'essais cliniques effectués chez l'Homme. Pour améliorer leur efficacité, les chercheurs ont développé, avec la société *FIT Biotech* dans le cadre du projet européen Epivac, un nouveau type d'ADN qui a la propriété d'augmenter considérablement la quantité d'antigène produit et de maintenir une persistance de la réponse immunitaire sur le long terme, au moins 3 ans. De surcroît, ils ont développé une nouvelle méthode d'injection associant à l'injection classique par une aiguille intradermique un petit choc électrique permettant de créer, très transitoirement, des pores dans la membrane cellulaire. Cette technique augmente significativement la quantité d'ADN vaccinal qui entre dans les cellules de l'épiderme. Ce vaccin induit chez le macaque, la production de lymphocytes capables de tuer les cellules infectées par le virus à des niveaux jamais atteints par les vaccins classiques, ce qui est particulièrement important pour lutter contre les maladies infectieuses chroniques comme le Sida. Après avoir développé et établi la preuve de concept de l'utilisation possible de ce type de vaccin chez l'animal, les chercheurs vont maintenant tester son efficacité chez l'Homme.

Ces résultats sont médicalement très prometteurs car le développement de vaccins de ce type pourrait être appliqué à toutes les infections chroniques, comme par exemple l'hépatite C ou B. Ils ont également une portée scientifique importante car les mécanismes précoces impliqués dans les réponses immunitaires sont encore mal compris. « *Avec ce vaccin, nous disposons désormais d'un outil capable de provoquer une réponse cellulaire considérable et nous permettant d'étudier les cellules de Langerhans, véritables sentinelles de la peau vis-à-vis des microbes qui envahissent l'organisme et dont on pense qu'elles pourraient jouer un rôle essentiel dans l'induction de cette réponse* », souligne Frédéric Martinon. « *Peut-être aussi un moyen de comprendre comment certains microorganismes sont capables de piéger le système immunitaire pour se développer en toute tranquillité dans notre organisme et, sans aucun doute, d'imaginer de nouveaux concepts pour les vaccins du futur* ».

À lire :
Martinon F, et al., Human gene therapy, octobre 2009.

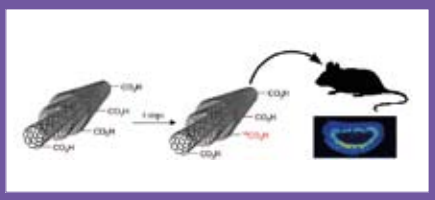
frederic.martinon@cea.fr
roger.le-grand@cea.fr

UN TRACEUR BIOLOGIQUE au cœur de nanotubes de carbone

iBiTec-S

Grâce à leurs propriétés exceptionnelles, les nanotubes de carbone suscitent de nombreux espoirs industriels mais, comme tous les objets de taille « nanos », la question de leur toxicité reste posée.

Des chercheurs du CEA (iBiTec-S, Iramis) ont développé un procédé permettant de marquer des nanotubes de carbone avec des atomes radioactifs de carbone (^{14}C), sans altérer leurs structures et leurs propriétés. Grâce à des imageurs capables de détecter et de quantifier ce radioélément, il est désormais possible de localiser *in situ* ces nano-objets et de déterminer leur persistance au sein de l'organisme ; persistance qui peut conduire à long terme au développement de pathologies.



Principe du marquage des nanotubes au ^{14}C

Cette méthode a été appliquée à des rats. L'analyse de leur biodistribution a montré que ces nano-objets s'accumulent principalement dans le foie et les poumons et qu'ils sont lentement éliminés de l'organisme.

À lire :
Georgin D, et al., Journal of the American Chemical Society, septembre 2009.

vincent.dive@cea.fr

C'est tout vu, BOIRE ALTÈRE LA MÉMOIRE

I²BM

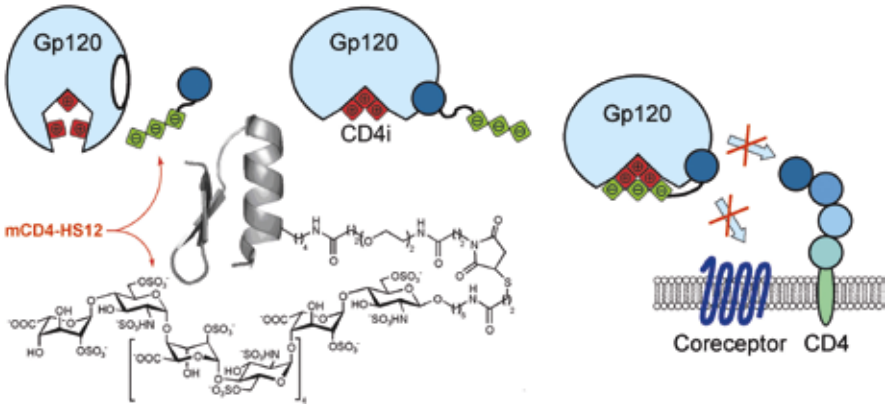
Il est bien connu que les personnes dépendantes à l'alcool subissent une altération de la mémoire ; plus précisément de la mémoire épisodique grâce à laquelle on se souvient des événements dans leur contexte. Des chercheurs de l'I²BM, de l'Inserm, de l'AP-HP et des universités Paris 11, Paris 5 et de Stanford ont étudié le cerveau de personnes alcooliques désintoxiquées en utilisant des tests neuropsychologiques et l'imagerie médicale (IRM anatomique et de diffusion). Les résultats montrent que les fibres de la matière grise restent altérées après l'arrêt de l'alcoolisme et que le déficit de mémoire épisodique est lié à cette modification de la microstructure du cerveau. Des résultats aujourd'hui utilisés pour sensibiliser les jeunes aux risques liés à la dépendance à l'alcool.

À lire :
Chanraud, S., et al., PLoS ONE, Août 2009

jean-luc.martinot@cea.fr

Protéines et sucres S'ALLIENT CONTRE VIH

IBS



Depuis le début de l'épidémie du Sida, 60 millions de personnes dans le monde ont été infectées par le VIH. Si les quelques 25 molécules thérapeutiques aujourd'hui utilisées ont considérablement augmenté la survie des patients, aucune ne permet d'éradiquer complètements le virus. Les scientifiques se concentrent désormais sur des approches nouvelles visant à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule, étape nécessaire à sa multiplication. Dans cette optique, des chercheurs de l'IBS, en collaboration avec l'Institut Pasteur et l'Université d'Orsay, ont développé une nouvelle molécule appelée CD4-HS. Association originale entre une protéine (CD4) et un sucre (Héparane Sulfate), cette molécule, lorsqu'elle entre en contact avec le VIH, bloque les deux sites de liaison qui sont nécessaires au virus pour s'attacher à sa cible cellulaire. Bloqué à l'extérieur, il est alors incapable de se multiplier. La conception et la synthèse de cette molécule sont maintenant maitrisées, l'étape suivante sera de tester son efficacité *in vivo*.

À lire :
Baleux F, et al., Nature Chem Biol, septembre 2009

hugues.lortat-jacob@cea.fr

ALZHEIMER ET GÉNÉTIQUE : premiers résultats d'une étude à très grande échelle

IG

Au terme d'une étude des génomes de plus de 20 000 individus dont 6 000 étaient atteints de la maladie d'Alzheimer, des chercheurs français et européens ont identifié deux nouveaux facteurs de prédisposition génétique impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Ces recherches ont été menées par des chercheurs français du Centre National de Génotypage (IG/CNG), de l'Inserm, de la Fondation Jean Dausset-CEPH, et un consortium européen regroupant 25 équipes. Ces résultats sont parmi les premiers à être obtenus grâce au soutien de la Fondation nationale de coopération scientifique qui coordonne le volet recherche du Plan de lutte contre la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées lancé en février 2008. La mobilisation des équipes a permis de concrétiser ce qui est à ce jour l'une des premières études pangénomiques mondiales à très grande échelle s'intéressant à la maladie d'Alzheimer.

Nappe de capillaires dans un séquenceur d'ADN

À lire :
Nature Genetics, 6 septembre 2009

mark.lathrop@cea.fr

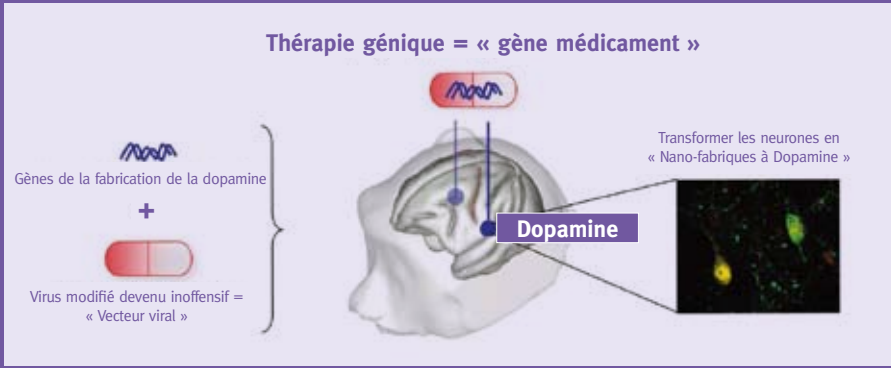
PARKINSON : succès d'un essai préclinique en thérapie génique

I²BM

La thérapie génique va-t-elle permettre d'améliorer le traitement des personnes souffrant de la maladie de Parkinson, soit environ 100 000 patients en France ? C'est ce que suggèrent les travaux de chercheurs et neurochirurgiens de l'I²BM, de l'Université Paris 12, de l'hôpital Henri Mondor et de la société de biotechnologies britannique, Oxford BioMedica qui ont réalisé un essai préclinique de thérapie génique sur des modèles primates de la maladie de Parkinson. Le traitement qu'ils ont mis au point est basé sur le transfert de trois gènes codant pour les enzymes nécessaires à la synthèse de la dopamine, la molécule déficiente dans le cerveau des malades. Il permet de restaurer la production locale et continue de dopamine et présente à long terme une bonne efficacité thérapeutique, sans effets secondaires indésirables. Menés à MIRCen, centre CEA-Inserm dédié à la recherche translationnelle, ces travaux ont permis d'accélérer le lancement d'un essai clinique de phase I/II conduit à l'hôpital Henri Mondor chez des patients atteints de cette pathologie. Les premiers résultats observés à ce jour sont encourageants, tant en termes d'efficacité que d'innocuité.

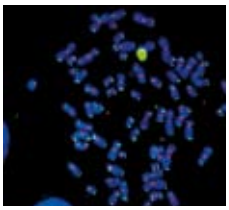
à lire :
Jarraya B, et al., Science Translational Medicine, octobre 2009

stephane.palfi@cea.fr
bechir.jarraya@cea.fr



Du nouveau dans les mécanismes de réparation de L'ADN

iRCM



Des rayonnements ionisants ou des stress endogènes peuvent provoquer des cassures de la double hélice d'ADN, appelées cassures double-brin (CDB). Une des plus graves altérations qu'un chromosome puisse subir. Car, si la CDB n'est pas réparée correctement, des mutations et réarrangements chromosomiques à l'origine de pathologies comme le cancer peuvent apparaître.
Les cellules possèdent des mécanismes capables de contrôler l'intégrité de l'ADN et de réparer ces cassures. Cependant, au cours de certains processus de physiologiques, la cellule produit elle-même des CDB afin d'assurer la diversité génétique, comme lors de la formation des gamètes ou de la génération du répertoire immunitaire. Il est ainsi primordial de préserver un équilibre précis entre le maintien de la stabilité et la génération de diversité génétique, tout en évitant l'instabilité génétique. L'équipe de recherche sur la « Radiobiologie moléculaire et cellulaire » a découvert que la protéine MRE11, impliquée dans les mécanismes de réparation des CDB, est au cœur de cet équilibre complexe.

À lire :
Nature Structural & Molecular Biology, 26 juillet 2009

bernard.lopez@cea.fr
pascale.bertrand@cea.fr

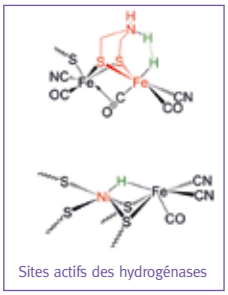
Nanosciences et chimie bio-inspirée
VERS LA PRODUCTION D'HYDROGÈNE SANS PLATINE

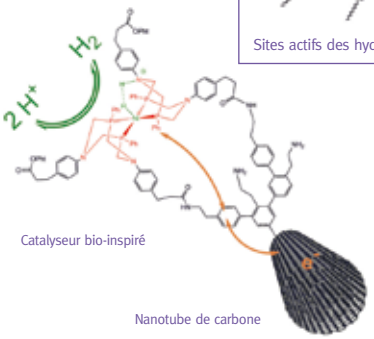
iRSTV

S'affranchir du platine, métal extrêmement rare et précieux mais indispensable au fonctionnement des électrolyseurs et des piles à combustible, constitue un enjeu majeur pour l'avenir de la filière hydrogène. Des chercheurs du CEA (iRTSV, Iramis, Liten), du CNRS et de l'université J. Fourier, ont combiné nanosciences et chimie bio-inspirée pour élaborer un matériau capable de le remplacer à la fois pour la production et l'utilisation de l'hydrogène. Composé d'un catalyseur moléculaire à base de nickel greffé sur des nanotubes de carbone, ce matériau présente une activité catalytique prometteuse en milieu aqueux acide. Il est également compatible avec les membranes échangeuses de protons utilisées de manière quasi-universelle dans les piles à combustible basse température. Son développement marque une nouvelle étape dans la course à l'amélioration de la filière hydrogène.

À lire :
Le Goff A, et al., Science, novembre 2009

vincent.artero@cea.fr


Sites actifs des hydrogénases



Catalyseur bio-inspiré
Nanotube de carbone

265 scientifiques en culottes courtes

Le 17 novembre dernier, le centre de Fontenay-aux-Roses a accueilli dix classes de CM1-CM2 en provenance des villes de Fontenay-aux-Roses, Clamart et Bagneux. Les enfants se sont passionnés pour les activités proposées : extraire l'ADN d'un fruit, comprendre le fonctionnement du cerveau, mesurer l'acidité de produits courants, décomposer les couleurs, observer et classer des micro-organismes, mesurer et manipuler la radioactivité, suivre un protocole expérimental et se poser un tas de questions… Fort de ce succès, l'opération « **Ramène ta science !** » sera renouvelée les 16 mars et 1er juin 2010. Les inscriptions sont ouvertes !

© CEA

Programme détaillé sur le site www-dsv.cea.fr

AGENDA

Les forums scientifiques de la Fnac Vélizy, des rendez-vous de culture scientifique proposés par le CEA et ouverts à tous. Fnac-café, à 18h30.

jeudi 21 janvier

La calcul haute performance : pour quoi faire ?

jeudi 18 mars

Fabriquer du diamant, mais comment ?

Sciences d'aujourd'hui, les rencontres scientifiques du CEA à la Médiathèque municipale de Fontenay-aux-Roses, le mardi soir à 19h.

mardi 15 décembre

Voyage au centre de la galaxie

mardi 19 janvier

L'autisme de mieux en mieux cerné

Du 17 au 19 mars 2010, la Direction des sciences du vivant sera au Médec, le salon de la médecine générale, au Palais des Congrès Paris.

Au programme une présentation sur le stand du CEA des dernières avancées de nos équipes dans le domaine de la santé ainsi que des conférences.

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

ABONNEZ-VOUS !

Recevez *BIO'actif* dans votre boîte !

BIO'actif vous informe chaque trimestre de l'actualité des recherches de la Direction des sciences du vivant du CEA. Vous pouvez vous abonner gratuitement en ligne et recevoir la revue au format électronique ou au format papier dès sa publication. N'hésitez-pas !

www-dsv.cea.fr/bioactif