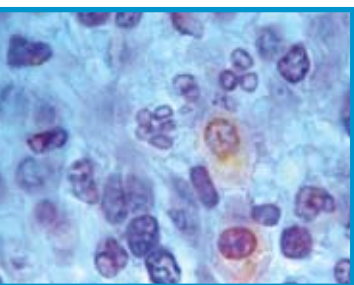


Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | N°3 / MARS 2010

Le vivant POUR LUTTER CONTRE LA POLLUTION



CHIKUNGUNYA :
Le développement
de la maladie
mieux compris
P. 9



PARTAGER

VISITE PRÉSIDENTIELLE à NeuroSpin
IBS 2 prend corps
FAR : UNE CLI POUR ACCOMPAGNER
 la dénucléarisation du site

3

DÉCODER

RECHERCHE :
 le vivant pour lutter contre la pollution

6

AVANCER

CHIKUNGUNYA : le développement
 de la maladie mieux compris
 Un nouveau pan de la génomique
 structurale **OUVERT À L'EXPLORATION**
TRACER LE DESTIN de deux cellules filles
GREFFE OU LEUCÉMIE,
 visualiser l'évolution des cellules
 souches hématopoïétiques

9

À NOTER

Symposium inaugural de MIRcen

12

Une DSV pleine d'énergie

L'année 2010 a débuté sous les meilleurs auspices pour la Direction des sciences du vivant (DSV), avec la visite du Président de la République à NeuroSpin le 11 janvier. Cette marque d'intérêt du Chef de l'État et des ministres qui l'accompagnaient conforte le CEA et la DSV dans le projet ambitieux porté par ce centre et dans notre volonté d'ouvrir à une large communauté de partenaires, publics et privés, la plateforme d'instruments d'IRM à haut champ qu'il développe et exploite.

Au-delà du signal d'encouragement pour NeuroSpin, la visite présidentielle est une reconnaissance pour la DSV et le CEA dans son ensemble, qui était représenté par l'Administrateur général et le Haut Commissaire. Cette reconnaissance s'est traduite, également en ce début d'année, par le changement de nom de notre organisme, qui vient d'être inscrit dans la loi (et dans le logo du CEA, enrichi d'un nouveau développé, en couverture de *Bio'actif*) et qui consacre l'ouverture plus large de nos activités vers des préoccupations majeures de notre société, concernant l'énergie et l'environnement.

“ Le changement de nom de notre organisme consacre l'ouverture plus large de nos activités vers des préoccupations majeures de notre société, concernant l'énergie et l'environnement. ”

Le dossier présenté dans ce troisième numéro de *Bio'actif* répond à cette orientation : utiliser les approches les plus innovantes en sciences du vivant, grâce à une « chimie verte », pour économiser l'énergie, pour réduire l'impact de certains procédés industriels sur l'environnement et pour y remédier lorsqu'une pollution est déjà constatée.

Ces préoccupations seront présentes à l'esprit des comités et des décideurs qui sélectionneront les projets financés dans le cadre de l'emprunt national dont les appels d'offres doivent s'ouvrir au printemps. La DSV, aux côtés des membres d'Aviesan et en lien avec ses partenaires industriels, doit saisir l'opportunité de ces investissements d'avenir pour renforcer et développer des plateformes et des projets scientifiques tournés vers les besoins de notre pays dans les domaines de l'énergie, de la santé et de l'environnement.



Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA



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 | Directeur de la publication : Gilles Bloch | Rédacteur en chef : Céline Gaiffier (01 46 54 93 71) | Ont participé à ce numéro : Mathieu Jahnic, Capucine Romefort, Fabienne Lebrun, Fanny Genest et Julie Barroso | ISSN : 0753-3454 | Conception et réalisation : MAKASAR | Impression : Imprimerie BM

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

VISITE PRÉSIDENTIELLE à NeuroSpin



En ce début d'année, NeuroSpin était au centre de toutes les attentions avec la visite du Président de la République, accompagné de plusieurs membres du Gouvernement le 11 janvier ; suivie de celle de Patrick Devedjian, Ministre chargé de la Mise en œuvre du plan de relance, le 28 janvier.

Cette visite de Nicolas Sarkozy et de ses ministres vient souligner l'enjeu majeur que revêt la recherche biomédicale dans le cadre du développement du plateau de Saclay et l'apport de NeuroSpin à ce développement.

Unique en France, NeuroSpin est un centre de neuro-imagerie par résonance magnétique (IRM) en champ intense qui a pour objectif de comprendre le fonctionnement du cerveau normal et pathologique. Denis Le Bihan, son directeur, a guidé ses visiteurs au cœur de l'installation, auprès des deux scanners IRM de 3 Teslas (60 000 fois le champ magnétique terrestre) et de 7 teslas (140 000 fois le champ magnétique terrestre).

Il leur a également présenté la maquette de l'aimant du projet Iseult, une IRM « corps entier » à très haut champ (11,7 Teslas), qui entrera en fonctionnement en 2013.

Chacun a pu constater l'avancement de ce projet auquel le plan de relance apporte une contribution de 2 M€ pour financer l'installation des équipements nécessaires au refroidissement de l'aimant à -271 °C, ainsi que les travaux associés à leur installation. Un véritable défi technologique qui est le fruit d'une collaboration franco-allemande associant les sociétés Guerbet, Siemens, Bruker, l'Université de Freiburg et le CEA.

Ce soutien confirme le fait que les retombées de ce grand instrument sont tout à la fois scientifiques, cliniques, industrielles et économiques.



Bernard Bigot, Administrateur général du CEA, a accueilli Nicolas Sarkozy accompagné de Luc Chatel, Valérie Pécresse, Nathalie Kosciusko-Morizet, Martin Hirsch et Yazid Sabeg.



Patrick Devedjian et Bernard Bigot.



Le cabinet d'architecte allemand Nickl Partner vient d'être retenu pour la construction du futur bâtiment IBS 2, à Grenoble. Un projet qui devrait aboutir en 2013 à l'installation des équipes de l'IBS dans la zone internationale du Polygone de Grenoble, à proximité immédiate de •l'**ESRF**, de •l'**ILL** et de l'antenne française de •l'**EMBL**, tous partenaires de l'IBS au sein du Partenariat pour la biologie structurale.

de rassembler toutes les expertises et les outils de la biologie structurale afin de faire de Grenoble l'un des centres européens de biologie structurale intégrée. La biologie structurale est un champ de recherche capital pour la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux qui peut notamment ouvrir la voie à de nouvelles approches pour la conception de médicaments.

GRENOBLE

IBS 2 prend corps



Cette nouvelle implantation permettra non seulement à l'IBS de s'étendre pour développer ses activités de recherche, mais surtout

Le projet IBS 2 s'inscrit dans le cadre du projet d'aménagement de l'ensemble du site Giant - Campus Innovation et du Plan campus de Grenoble. Il est financé dans le cadre du contrat de projet État-région et par les collectivités locales (Région, Métro, Ville de Grenoble).

● **ESRF**
European Synchrotron Radiation Facility

● **ILL**
Institut Laue-Langevin

● **EMBL**
European Molecular Biology Laboratory

Alliance franco-thaïlandaise pour les thérapies innovantes



Signature des accords dans le cadre du premier symposium franco-thaïlandais sur les maladies émergentes et les thérapies innovantes, Mahidol.

L'iMETI a signé deux *Memorandum of Understanding*, avec l'université de Mahidol, d'une part et la faculté de médecine de Ramathibodi, d'autre part. Ces deux accords portent sur le développement de programmes de recherche communs dans le domaine des maladies infectieuses et de la thérapie génique pour les maladies du sang et en particulier la thalassémie. « Cette collaboration avec la Thaïlande revêt un intérêt majeur pour l'iMETI du fait de la prévalence des thalassémies dans ce pays et de l'expertise de ses chercheurs en matière de transplantation hématopoïétique chez les thalassémiques, de maladies infectieuses et de vaccination », souligne Philippe Leboulch, chef de l'iMETI et initiateur de ces accords.

EuroNanoMed : un nouvel appel à projets



Programme coordonné par le CEA, EuroNanoMed a pour objectif d'accélérer la maturation du champ de la nanomédecine au niveau européen. Dans le cadre du 1^{er} appel à projets lancé en mai 2009, 9,4 M€ ont été alloués au financement de huit projets transnationaux. Ces projets couvrent des domaines tels que l'innovation thérapeutique *via* des nanoparticules, le développement de vaccins et la régénération du système nerveux et des organes sensoriels.



Les huit projets financés rassemblent quarante partenaires académiques, cliniques et industriels issus de quatorze pays/régions

européens et pays associés. La participation française est importante avec huit partenaires impliqués dans six des huit projets financés. Notons en particulier la participation de la Direction de la recherche technologique du CEA dans deux des projets financés, dont un en tant que coordinateur.

Pour prolonger cette dynamique, un deuxième appel à projets transnational a été publié en mars.

De plus, afin de développer et d'encourager de nouveaux partenariats, le site internet d'Euronanomed dispose désormais d'un outil spécifique permettant aux partenaires potentiels de se rapprocher.

www.euronanomed.net

Des labels pour les labos



La Fondation pour la recherche médicale (FRM) et la Ligue nationale contre le cancer soutiennent de nombreux programmes de recherche d'excellence sous la forme de financements sur trois années.

Une équipe de l'IBS a ainsi reçu le label « Équipe FRM 2009 », pour ses travaux sur le mécanisme de biosynthèse de la paroi cellulaire des bactéries, une cible pour le développement de nouveaux antibiotiques.

À l'IRTSV, une équipe vient d'obtenir, pour la troisième fois consécutive, le label de la Ligue nationale contre le cancer. Ce financement lui permettra de poursuivre ses études sur la protéine CK2, un biomarqueur de certains cancers et de développer, puis valider, des inhibiteurs de seconde génération. Rempoter de tels labels constitue pour ces équipes un soutien, une reconnaissance et un formidable encouragement.

VALORISATION

Développer des solutions en immunothérapie



Le CEA et la société de biotechnologie Vaxéal ont signé un accord de licence commerciale pour un portefeuille d'épitopes T caractérisés par des chercheurs de l'iBiTec-S. Les épitopes T sont des séquences d'une vingtaine d'acides aminés qui entraînent l'activation des lymphocytes T. Cette activation intervient dans le déclenchement de la réponse immunitaire ou la destruction de cellules cancéreuses ou infectées par un virus. Les épitopes T placés sous licence permettront de développer de nouveaux vaccins thérapeutiques contre l'hépatite C et plusieurs types de cancers.

FONTENAY-AUX-ROSES

Une CLI pour accompagner la dénucléarisation du site



La loi Transparence et Sécurité Nucléaire du 13 juin 2006 établit qu'une Commission locale d'information (CLI) doit être instituée auprès de tout site comprenant une ou plusieurs Installations Nucléaires de Base (INB). C'est maintenant chose faite pour le centre de Fontenay-aux-Roses dont la première CLI s'est réunie le jeudi 4 février, à l'hôtel de Ville de Châtillon.

Une CLI qui a l'ouverture pour maître-mot puisque son président, Stéphane Jacquot, a tenu à rendre chaque session plénière accessible au public. Réaffirmant ce choix, il a souligné dans son introduction que « la CLI est une source d'information et d'expérience qui donne du sens à la démocratie et à la sûreté nucléaire ».

Stéphane Jacquot, a également rappelé que les CLI sont chargées d'une mission générale de suivi, d'information et de concertation en matière de sûreté nucléaire, de radioprotection et d'impact des activités nucléaires sur les personnes et l'environnement.

Pour le centre de Fontenay-aux-Roses, cette commission constitue une réelle opportunité de dialogue. Ainsi, Malgorzata Tkatchenko, son directeur, a rappelé que « la CLI est certes voulue par la loi, mais également par la direction du centre qui s'est depuis plusieurs années engagée dans une démarche de transparence en communiquant davantage sur ses missions, ses réalisations et la surveillance de son environnement. »

C'est d'ailleurs cette volonté qui avait prévalu, en 2004, à la mise en place de l'Instance de concertation pour l'information et le suivi du démantèlement des installations nucléaires du centre (Icisi) qui préfigurerait la CLI.

Si ses missions sont identiques à celles des autres CLI, la Commission locale d'information de Fontenay-aux-Roses est un peu atypique par le fait qu'elle concerne un centre en pleine reconversion vers les sciences du vivant et dont les installations nucléaires sont en cours d'assainissement-démantèlement. La plus jeune des CLI ne compte cependant pas cultiver sa différence et se rapproche déjà de ses aînées puisque ses membres ont décidé à l'unanimité de rejoindre l'Association nationale des CLI, l'Ancli.



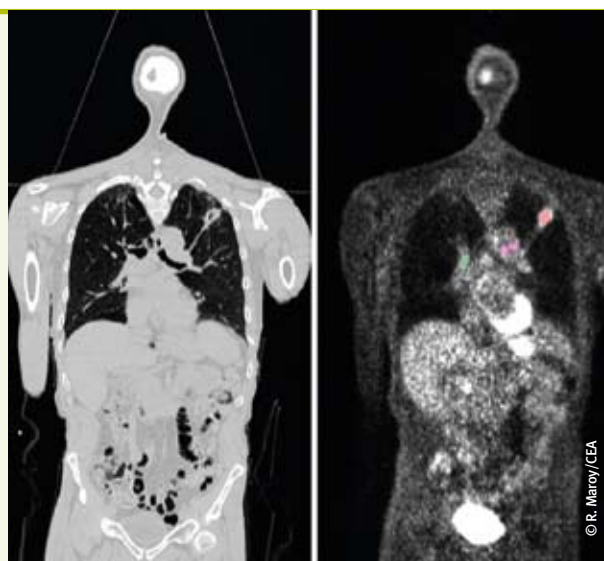
29 des 47 membres élus pour 6 ans étaient présents lors de cette réunion d'installation.

DOSIsoft va évaluer un logiciel développé à l'I²BM



Permettre d'améliorer la détection des tumeurs par imagerie médicale et plus particulièrement par Tomographie par Émission de Positons (TEP), c'est l'objectif de l'accord de licence qui vient d'être conclu entre le CEA et la société DOSIsoft. Cette société va se charger de valider et de faire l'évaluation clinique de l'apport d'un logiciel de segmentation d'images obtenues

par TEP pour la détection des tumeurs. Ce logiciel développé par des chercheurs de l'I²BM permet d'identifier, sans intervention d'un utilisateur, l'ensemble des tumeurs contenues dans un volume par segmentation automatique des images obtenues par TEP. Il est protégé par deux brevets. Fin 2011, arrivé à son terme, cet accord pourra déboucher sur une autre licence, commerciale cette fois.



Les zones en couleurs correspondent à la localisation de tumeurs grâce à la segmentation d'images obtenues par TEP (à droite sur la figure).

RECHERCHE

LE VIVANT

POUR LUTTER CONTRE LA POLLUTION

Bactéries ou plantes, elles pourraient bien être la solution pour détecter la pollution, y remédier, voire l'éviter. Au CEA, des équipes étudient et s'inspirent du vivant pour réduire l'impact des activités de l'Homme, qu'elles soient nucléaires ou pas, sur son environnement. Elles allient ainsi recherche fondamentale sur les processus métaboliques des organismes et études de procédés applicables à l'industrie.

Plongées dans l'eau, ces bactéries y détectent la présence d'arsenic ou de mercure et se mettent alors à briller. Science-fiction ? Non, ce sont les biodétecteurs, ou capteurs biologiques, mis au point par les chercheurs de l'iBEB. Après avoir étudié des bactéries qui résistaient à certains polluants, ils ont substitué une enzyme luminescente à leur système de défense naturel. Une société, associée à leurs travaux, a fabriqué un appareil conjuguant cette luminescence et un affichage direct de la pollution. « *La mesure ne prend que quelques minutes, elle est peu chère par rapport aux analyses en laboratoire et peut être réalisée directement sur le terrain. En plus, elle ne concerne que la fraction biodisponible et non pas ce qui est fixé sur les parois, par exemple* », s'enthousiasme David Pignol du Laboratoire de biologie cellulaire (LBC). Pour l'instant, ces dispositifs ne testent pas assez de substances pour intéresser

DES BACTÉRIES POUR ASSAINIR L'EAU

Mais David Pignol a plus d'une corde à son arc, son laboratoire a aussi élaboré un système de bassins destinés à traiter les effluents des exploitations agricoles pollués par les produits phytosanitaires. Ce système est à l'étude depuis deux ans chez trois gros exploitants dans le Sud-Ouest. Et leurs résultats sont très probants. Daniel Garcia, le chercheur responsable du projet, s'en réjouit « *car, explique-t-il, nous savions que nos bactéries étaient très efficaces à l'échelle du laboratoire, mais nous ne savions pas ce qu'elles valaient sur le terrain.* »

L'utilisation de bactéries pour dépolluer n'est pas pour autant triviale. L'une des préoccupations est de savoir comment

“ L'étude des mécanismes au sein des bactéries est un véritable enjeu. ”

les distributeurs d'eau français, mais ils pourraient être très utiles en Asie du Sud-Est où la pollution des eaux en arsenic est un véritable problème de santé publique.



Bassins de traitement des eaux polluées par des produits phytosanitaires, ensemencés avec des bactéries.

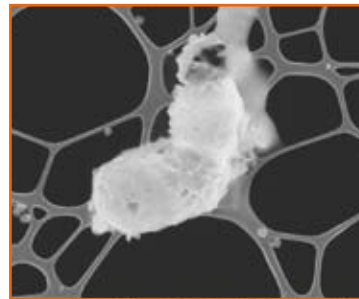


© Tetra Images/Getty Images

l'écosystème peut réagir lorsqu'on l'arrose avec de nouvelles populations de bactéries. La première solution est d'éviter de les disséminer. Pour l'instant, dans les biofiltres pour traiter l'eau ou les biodétecteurs, les bactéries sont lyophilisées et piégées dans un polymère, ce qui alourdit l'empreinte carbone du procédé. Selon le LBC, la solution pourrait résider dans les bactéries magnétotactiques. Pourvues d'une sorte de boussole magnétique sur laquelle on sait accrocher des enzymes fixant les polluants, ces bactéries peuvent être « contrôlées » et guidées par un simple aimant. Exit alors le filtre en polymère ! « *Mais cela, c'est pour le futur,* » tempère David Pignol, « *car ces bactéries sont très difficiles à cultiver. On cherche, pour l'instant, à bien comprendre comment elles accumulent le fer et fabriquent leur boussole.* »



Aux extrémités de l'image, on voit le développement racinaire de plantes élevées en milieu carencé (-Pi) et riche en phosphate (+Pi). En présence des drogues agissant sur la voie de signalisation découverte par les chercheurs de l'iBEB, les racines se développent nettement mieux.



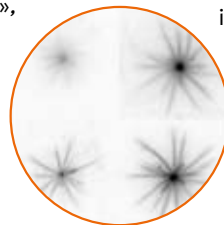
Amas de bactéries cultivées en présence d'uranium.

NETTOYER LES SOLS

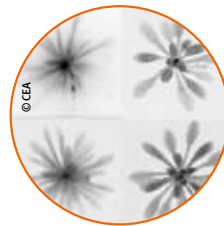
L'étude des réactions au sein des bactéries est un véritable enjeu, car elles sont très peu connues. Virginie Chapon, chercheuse au Laboratoire des interactions protéines-métal de l'iBEB, étudie une espèce de bactéries qui stocke l'uranium dans sa paroi, sous la forme d'une croûte. Cependant, la chercheuse s'est aperçue que, parmi une population de

bactéries donnée, exposée à l'uranium, toutes ne présentent pas cette capacité. Est-ce un mécanisme qui profiterait à l'ensemble de la population ? Est-ce une étape de leur développement ? Cette croûte se forme t-elle uniquement sur des organismes morts ? Toutes les hypothèses sont encore possibles. « *De là à utiliser ces bactéries pour la bioremédiation, il y a un gouffre,* », commente Virginie Chapon. « *En revanche, une fois ces mécanismes de fixation connus, on pourra imaginer des procédés de dépollution.* »

Pour la dépollution des sols, les végétaux gardent donc une longueur d'avance sur les bactéries. Les plantes consomment des métaux, en petite quantité, comme le zinc, le cuivre ou le manganèse, ce sont les oligo-éléments. Elles sont donc dotées de transporteurs qui les reconnaissent et les acheminent depuis les racines jusqu'aux feuilles. Là, ils sont soit utilisés par les cellules, soit stockés. Or, ces transporteurs dédiés à un métal donné peuvent aussi être utilisés par des métaux toxiques, notamment les métaux lourds (cadmium, uranium...). Inutilisables dans le métabolisme, ils seront donc stockés par les feuilles.



Arabidopsis thaliana



© CEA

L'équipe d'Alain Vavasseur du Laboratoire des échanges membranaires et signalisation (Lems) a démontré l'incidence majeure de trois gènes dans la production des transporteurs chez la plante *Arabidopsis thaliana*. Les scientifiques savent désormais où porter leur attention pour contrôler la quantité de transporteurs et accélérer le stockage.

PROPOSER DES ALTERNATIVES VERTES AUX PROCÉDÉS CHIMIQUES ET AGRICOLES ACTUELS

Les chercheurs de l'Institut de génomique, ont quant à eux choisi d'agir à la source, en imaginant une chimie plus verte. Comment ? Grâce aux enzymes, ces catalyseurs de réactions chimiques, issus de la nature. « *Par exemple, la formation de certaines liaisons entre deux carbones est difficile, voire impossible, en chimie, mais aisée pour le vivant. C'est pourquoi nous nous sommes d'abord intéressés à une famille d'enzymes qui catalysent ces réactions, les enzymes à thiamine,* » explique Véronique de Berardinis, chef du Laboratoire de criblage des activités de biocatalyse. C'est là que la puissance du Genoscope entre en jeu. Elle a cherché, par homologie de séquence, toutes les protéines plus ou moins similaires à des enzymes à thiamine connues au sein de sa « souchothèque » qui comprend plus de 500 génomes ainsi que des séquences issues du projet *Cloaca Maxima* d'étude du métagénome des eaux usées. Et elle a recruté largement : jusqu'à seulement 30 % d'homologie. Lors de cette grande campagne, elle a caractérisé 3 500 enzymes qui ont été testés sur près de 25 molécules !



SALTO, UN ATELIER POUR LA TOXICOLOGIE

De toutes les installations de la plateforme de culture et d'analyse du Grap (Groupe de recherches appliquées en phytotechnologie), l'atelier Salto (SALLE pour la Toxicologie nucléaire) est la plus petite, mais elle a la particularité d'être en zone contrôlée car on y manipule des radio-isotopes. « *Les métaux lourds, qu'ils soient radioactifs ou non, sont toxiques. L'intérêt de manipuler l'isotope radioactif d'un métal, est que l'on peut le tracer. On voit ainsi comment*

ces métaux se répartissent dans les organismes et intègrent leur métabolisme », explique Catherine Sarrobert, chercheuse familière de l'atelier. Équipé pour la culture en conditions contrôlées de plantes, de bactéries ou de microalgues, l'atelier Salto possède, en plus, tout un arsenal d'outils d'analyse de la radioactivité : compteurs bêta, gamma, imageurs et une hotte sous laquelle on peut manipuler stérilement des microorganismes contaminés.



© PDumas/CEA



« L'originalité de nos travaux est que nous mettons en présence des enzymes avec des substrats qui leur sont totalement inconnus pour découvrir de nouvelles activités enzymatiques. Plus de 100 ont ainsi été mises en évidence dont certaines pourraient aboutir à un brevet », raconte Véronique de Berardinis. Des résultats prometteurs pour cette plateforme qui n'existe que depuis 3 ans et qui s'intéresse désormais à d'autres familles d'enzymes.

Mais le graal de la biocatalyse, la voie royale de la chimie verte, suit une autre approche. Plutôt que de remplacer une réaction chimique par une catalyse enzymatique, il s'agit de remplacer une chaîne de réactions et d'utiliser directement une bactérie comme usine de production. C'est la piste qu'a choisie Madeleine Bouzon, du Laboratoire des applications, pour la synthèse du désoxyribose, un précurseur dans la synthèse de nombreux médicaments comme les antiviraux. L'inconvénient est que ce sucre n'apparaît jamais sous sa forme simple dans la nature, mais uniquement dans l'ADN. Elle a alors imaginé une suite de réactions enzymatiques inexistantes au naturel, permettant théoriquement de produire le désoxyribose. Puis, en modifiant le répertoire génétique de la bactérie *Escherichia coli*, elle a fait en sorte que celle-ci soit obligée de recourir à ces réactions pour survivre. La chercheuse a ainsi mis en place une

nouvelle activité chez la bactérie, sollicitant l'activité de deux enzymes qui ont habituellement une autre fonction, pour produire du désoxyribose à partir de gluconate. « Pour l'instant, ces enzymes catalysent les réactions désirées de façon marginale (1 à 5 %), reste maintenant à améliorer leur rendement », s'enthousiasme la chercheuse.

Toujours en amont de la production de pollution, l'équipe de Laurent Nussaume du Laboratoire de développement des plantes à l'IBEB s'interroge sur les **•VOIES DE SIGNALISATION** des plantes, qui leur permettent de détecter les ions et notamment le phosphate. Ils sont partis d'un constat. La moitié des sols dans le monde ont besoin d'apports en phosphate, or le phosphate se raréfie et s'avère de plus en plus souvent contaminé par les métaux lourds. Autre constat, les plantes carencées en phosphate se développent moins bien. Pendant longtemps les scientifiques pensaient que cette réduction de croissance était due à un ralentissement du métabolisme, jusqu'à ce que cette même équipe mette en évidence l'existence d'une voie de signalisation qui déclenche une diminution de croissance, quand le sol est carencé en phosphate. Actuellement, les chercheurs procèdent au criblage de petites molécules organiques,



Laboratoire du Genoscope

à la recherche de celles qui briseraient cette voie de signalisation, permettant alors à la plante de se développer avec moins de phosphate, limitant ainsi les risques de contamination. Ces recherches devraient trouver des applications dans le domaine de l'alimentation et la boucle serait alors bouclée. N'est-ce pas finalement ce que tous cherchent : préserver l'environnement des toxiques pour maintenir une chaîne alimentaire saine ?

Voies de signalisation

Cascade de réactions chimiques reliant la perception d'un signal (hormone, paramètre physico-chimique...) et les réponses cellulaires spécifiques à ce signal.

3 QUESTIONS À JEAN WEISSENBACH, directeur de l'Institut de Génomique et du Genoscope, à Évry.



Comment le vivant peut-il remplacer les procédés chimiques ?

Les enzymes, ces catalyseurs du vivant, permettent un grand nombre de réactions et ce, en général à des températures peu élevées, en utilisant de l'eau comme solvant et sans production de sous-produits. Grâce à ces qualités, la biocatalyse répond à la plupart des 12 principes qui guident la « chimie verte », pour réduire et éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement et économiser l'énergie.

Qu'apporte la génomique à la chimie verte ?

Il s'agit d'utiliser au mieux toute la gamme d'enzymes élaborés par le vivant. D'une part, parmi les 4 000 réactions enzymatiques décrites, un tiers n'a pas encore été associé à un gène. D'autre part, l'analyse des génomes nous dit que des enzymes catalysant d'autres réactions existent, reste à en déterminer le substrat et le produit. L'association d'une réaction à un gène est primordiale pour produire les enzymes et donc les exploiter ; mais aussi, d'un point de vue fondamental, pour la connaissance des voies métaboliques secondaires des micro-organismes, encore très peu explorées.

Quelles perspectives pour le Genoscope ?

Depuis déjà plus de 10 ans, nous participons à l'étude de la biodiversité en séquençant le génome des organismes les plus divers. Depuis près de 5 ans, nous étendons cette étude à la diversité chimique du vivant et reprenons l'inventaire des fonctions biocatalytiques. En effet, avec des enzymes en constante évolution, le vivant continue de diversifier ses capacités de biocatalyse. De ce fait, les molécules synthétisées par l'Homme et qui n'existent pas dans la nature peuvent être recyclées par les organismes vivants. L'idée est donc de découvrir de nouvelles activités et d'en proposer un catalogue aux industriels de la chimie ou à un intermédiaire qui saura l'adapter à un process industriel.

CHIKUNGUNYA : le développement de la maladie mieux compris

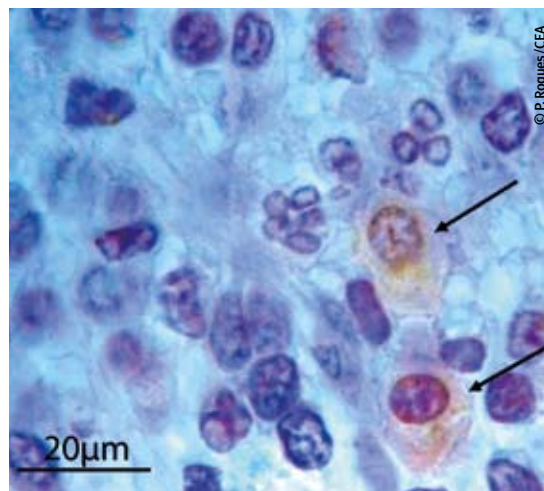


Des chercheurs du Service d'immunovirologie de l'iMETI viennent de décrypter certains mécanismes de la pathologie du chikungunya grâce à un modèle animal très représentatif de ce qui se passe chez l'Homme. Rappelons qu'entre 2005 et 2006 près de 300 000 cas de chikungunya ont été recensés sur l'île de La Réunion. 2 200 patients ont alors été hospitalisés et 250 sont décédés. Mieux comprendre cette maladie pour mieux la contrer est un véritable enjeu de santé publique, notamment dans les zones endémiques de la maladie comme l'Australie, l'Inde et les îles de l'Océan Indien.

« La pathogénèse du chikungunya, c'est-à-dire l'ensemble des mécanismes conduisant au développement de la maladie chronique, est complexe. Les symptômes associés étant très peu spécifiques, la compréhension de cette pathogénèse est rendue particulièrement difficile chez l'Homme » souligne Pierre Roques, responsable de cette étude. Comment alors discriminer les atteintes dues spécifiquement au virus de celles déjà existantes, mais non diagnostiquées ? Fort de leur expérience sur la pathogénèse du Sida, ces chercheurs ont développé

un modèle de la maladie chez des macaques *Cynomolgus* adultes ayant un système immunitaire fonctionnel. Ils ont montré que ces animaux, infectés par le virus du chikungunya, présentent toutes les caractéristiques virologiques et cliniques observées chez l'Homme. Ils ont mis en évidence certaines caractéristiques propres de la pathologie, détecté les principales cellules cibles du virus et démontré le rôle particulier des macrophages dans la persistance du virus dans l'organisme.

Ces résultats ouvrent des pistes potentielles pour la prévention ou la thérapie. C'est essentiel quand on sait que les traitements actuels à la disposition des médecins sont uniquement symptomatiques. « Nous disposons désormais de pistes pour rechercher des thérapies ciblant la cause de la pathologie et des



Macrophages infectés par le chikungunya, observés par immunohistochimie dans la rate.

moyens pour les tester dans des conditions reflétant au mieux la maladie chez l'Homme » se réjouissent les chercheurs.



À lire :

- Labadie K. et al., J. Clin. Invest., 2010

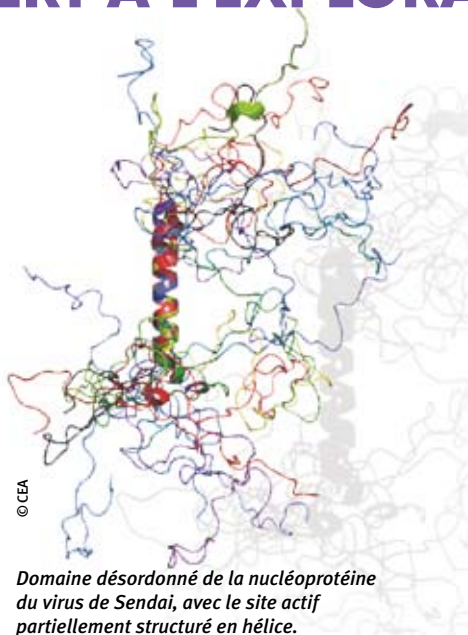


pierre.roques@cea.fr

Un nouveau pan de la génomique structurale **OUVERT À L'EXPLORATION**



Une partie du génome humain devient enfin accessible aux études structurales grâce à une technique innovante de résonance magnétique nucléaire développée par les chercheurs de l'IBS qui ont ainsi relevé un défi majeur de la génomique structurale actuelle. En effet, jusqu'à maintenant, les techniques de biologie structurale ne permettaient pas de connaître la structure tridimensionnelle des protéines intrinsèquement désordonnées, soit environ 40 % des protéines codées par le génome humain. Un grand nombre de ces protéines, qui sont fonctionnelles en dépit d'une absence de structure tridimensionnelle stable, sont associées à des maladies humaines. C'est le cas notamment de la protéine Tau pour la maladie d'Alzheimer, ou de la protéine p53 impliquée dans de nombreux cancers. Connaître leur structure rendrait enfin



© CEA

Domaine désordonné de la nucléoprotéine du virus de Sendai, avec le site actif partiellement structuré en hélice.

réalisable le décryptage de nombreux processus moléculaires essentiels. Pour la première fois, ces chercheurs ont réussi à décrire de façon très précise les propriétés structurales et dynamiques d'une de ces protéines, la nucléoprotéine du virus Sendai. Grâce à cette avancée, il sera désormais possible de comprendre les relations entre la structure et la fonction de ces protéines intrinsèquement désordonnées, de mieux appréhender leur fonctionnement ou dysfonctionnement et de développer à terme d'éventuels inhibiteurs pharmacologiques.



À lire :

- Jensen MR. et al. J. Am. Chem. Soc., 2009



martin.blackledge@ibs.fr

TRACER LE DESTIN de deux cellules filles



Une différence spontanée ou induite dans l'une des deux cellules filles issues de la division d'une cellule mère peut provoquer de nombreuses pathologies. Jusqu'à présent la seule technologie disponible en génétique, chez la drosophile, reposait sur l'utilisation d'un marqueur unique. Il était donc impossible de suivre et de comparer *in vivo* le destin relatif de ces deux cellules filles. Mais aujourd'hui, une équipe de l'IRTSV a développé un nouvel outil qui marque différemment, dès la première division cellulaire, ces deux cellules « jumelles » et leurs descendance respectives. Cette technique d'une haute sensibilité est baptisée *Twin Spot Generator* (TSG).

Comme preuve de concept, ces chercheurs sont parvenus à révéler des processus biolo-

giques fondamentaux qui étaient jusqu'alors passés inaperçus.

Le séquençage des génomes de l'Homme et de la mouche a montré que plus de 60 % des gènes humains liés à des maladies sont similaires aux gènes de la drosophile. TSG est à l'origine d'un projet international dont le but est de cribler pour la première fois *in vivo* et de façon systématique la fonction de ces gènes.



À lire :

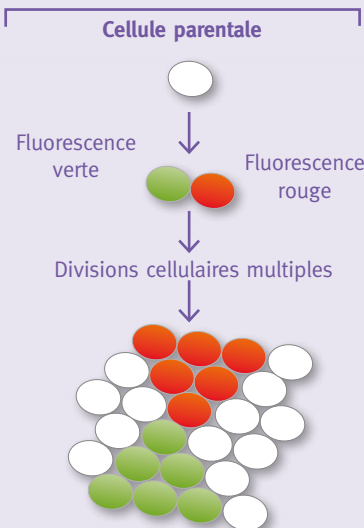
- Griffin et al. *The twin spot generator for differential Drosophila lineage analysis.* Nature Methods, août 2009



griffin@genetics.med.harvard.edu

TSG Différentielle Analyse de descendance

Les deux cellules filles sont marquées



Analyse différentielle de la descendance Devenir des deux cellules filles

© CEA

GREFFE OU LEUCÉMIE, visualiser l'évolution des cellules souches hématopoïétiques



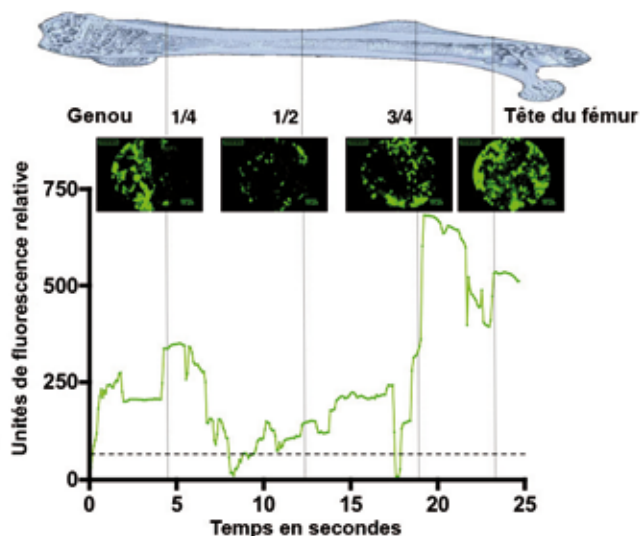
Chez les mammifères, la moelle osseuse est le siège principal de l'hématopoïèse. Ce processus permet la création et le renouvellement des cellules sanguines à partir de cellules appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH). De ce fait, il est

impliqué dans la réussite d'une greffe de moelle osseuse ; mais aussi dans la leucémie.

Une équipe de l'iRCM, en collaboration avec l'Unité mixte Imagerie *in vivo* de l'expression des gènes (Inserm – CEA/I²BM),

a développé une technologie novatrice, peu invasive, permettant de suivre le devenir des CSH dans le corps. Il s'agit, après avoir greffé des CSH fluorescentes, d'introduire temporairement dans la cavité fémorale d'une souris anesthésiée un endoscope confocal constitué de 10 000 fibres optiques. Cet appareil permet de visualiser la cinétique de nichage et d'expansion des CSH ainsi que leur compartimentalisation.

Les chercheurs ont ainsi pu observer les premières étapes de la colonisation des CSH après une destruction de la moelle osseuse induite par une irradiation. D'autre part, en greffant des cellules leucémiques fluorescentes, ils ont pu étudier la cinétique de développement d'une leucémie chez la souris.

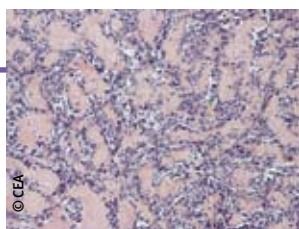


À lire :

- Lewandowski D. et al., *Blood*, 2009



daniel.lewandowski@cea.fr



IDENTIFICATION D'ANOMALIES GÉNÉTIQUES dans les ostéosarcomes radio-induits

L'ostéosarcome est le cancer des os le plus répandu chez l'enfant. Il semble provenir d'un dérèglement des ostéoblastes, ces cellules qui permettent la formation du tissu osseux. De nombreuses études ont montré qu'il apparaît fréquemment après une exposition aux rayonnements ionisants.

Afin de mieux comprendre les bases moléculaires à l'origine du développement de ces cancers radio-induits, des chercheurs de l'IRCM ont comparé l'expression génique de tumeurs et d'ostéoblastes chez le rat.

Les résultats montrent une variation significative de l'expression de 72 gènes. Certains sont impliqués dans les processus d'adhésion et de différenciation cellulaire ; d'autres sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Une autre altération génétique concerne le processus de régulation de la β -caténine (appelé voie de signalisation WNT/ β -caténine), une protéine connue pour contribuer à la prolifération tumorale et pour stimuler la transcription de gènes impliqués dans la cancérogenèse.

Ces travaux ouvrent des perspectives d'identification de nouveaux marqueurs moléculaires pour améliorer le diagnostic, le pronostic ou le traitement de ces cancers chez l'Homme.



À lire :

- Daino K. et al., *Int. J. Cancer*, 2009

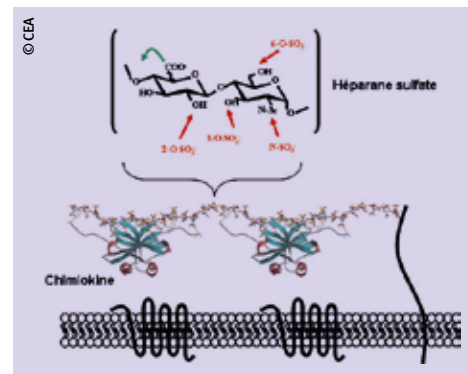


sylvie.chevallard@cea.fr

MIGRATION CELLULAIRE : les chimiokines « gagophiles »



Les chercheurs de l'IBS rendent compte des aspects structuraux de la reconnaissance entre les chimiokines et les héparanes sulfates, ainsi que les applications possibles qui en découlent. Les chimiokines sont des signaux moléculaires guidant les cellules lors de leurs déplacements



dans l'organisme. Pour fonctionner de la sorte, ces protéines solubles doivent être localisées et immobilisées dans les tissus, fonctionnant alors comme des « adresses moléculaires ». Cette immobilisation est rendue possible par les héparanes sulfates (un polysaccharide complexe de la famille des glycosaminoglycane, ou GAG), présents à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Les interactions chimiokines-GAGs permettent la réalisation de gradients de concentration que les cellules peuvent suivre pour atteindre leur destination. Les recherches de cette équipe sont un premier pas vers l'ingénierie de glyco-mimétiques permettant de moduler la migration orientée des cellules, dont le rôle fondamental dans des phénomènes physiologiques (développement, croissance) ou pathologiques (inflammation, métastase) est bien établi.



À lire :

- The molecular basis and functional implications of chemokine interactions with heparan sulphate. *Curr. Opin. Struct. Biol.* ; Vol 19 ; Octobre 2009



hugues.lortat-jacob@ibs.fr

À QUOI PENSEZ-VOUS quand vous ne pensez à rien ?



Si les bases neurales de l'état de repos conscient sont de mieux en mieux caractérisées, l'activité de pensée qui l'accompagne reste encore mal identifiée. Pour pouvoir évaluer cette activité, des chercheurs du CI-NAPS (I²BM) ont développé un questionnaire permettant de définir la nature de nos pensées au repos, lorsque l'on ne pense à rien de particulier. Il a permis de montrer de façon quantitative que l'activité mentale au repos est constituée de souvenirs qui s'expriment principalement sous forme d'images mentales et de pensées prospectives s'appuyant davantage sur le discours intérieur. Ce questionnaire est

le premier outil d'évaluation de l'activité de repos compatible avec l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.



À lire :

- Delamillieure, P. et al. *Brain Research Bulletin*, 2010



joliot@cyceron.fr



Translational research meeting

Symposium inaugural de MIRCent



MIRCent, la plateforme d'imagerie préclinique pour l'étude des maladies neurodégénératives et infectieuses, mise en service en 2009, organise son symposium inaugural les 3 et 4 juin prochains sur le centre CEA de Fontenay-aux-Roses.

Deux journées qui rassembleront des professionnels de la recherche académique et clinique ainsi que des industriels pour faire le point sur la recherche translationnelle et développer les synergies potentielles.

Modalités d'inscription et 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 13 mai

« L'autisme de mieux en mieux cerné »



Transversales Santé

La DSV est partenaire du cycle de conférences *Les transversales santé*. Une opération destinée à dynamiser les synergies entre les acteurs privés et publics du domaine de la santé.



9 mars, à Biocitech

Imagerie quantitative vs semi-quantitative : quels enjeux cliniques ?

13 avril, à Medicen

Thérapie cellulaire : des premières avancées scientifiques à la réalité du traitement.

18 mai, à Medicen

Recherche clinique : pivot de la médecine translationnelle.

www.transversalesante.com

ÉVÉNEMENT

Découvrez la biodiversité provençale

Cet été, l'iBEB sera le partenaire du projet « Au cœur des forêts provençales, une biodiversité insoupçonnée : rencontre entre art, science et technologie ».

Pilotée par l'Observatoire de Haute-Provence, cette action de sensibilisation du grand public a été labellisée « **2010, année internationale de la biodiversité** ».

À travers la participation de chercheurs à des conférences et à la conception de posters, l'iBEB montrera en quoi la biodiversité constitue un atout majeur des êtres vivants dans les processus d'adaptation aux conditions environnementales au sein des écosystèmes.



2010 Année Internationale de la Diversité Biologique

Programme détaillé des événements sur les sites

www.dsv.cea.fr et www.obs-hp.fr

