# Bio'actif

LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | N°4 / JUIN 2010

**BIOTERRORISME :**
**se protéger**
**de la Ricine**
**P. 9**

# La radiobiologie

## ARME DE POINTE CONTRE LE CANCER

energie atomique • energies alternatives

SOMMAIRE


**partager**

**IRTÉLIS :** un programme doctoral international pour attirer les meilleurs à la DSV 3

**FONTENAY-AUX-ROSES :** visite de l'OPECST

**NEUROSPIN :** mise en champ réussie pour l'aimant 17,2 Teslas ...

**DÉCODER**

**LA RADIOBIOLOGIE :** arme de pointe contre le cancer 6

**AVANCER**

Se protéger de **LA RICINE**, arme du bioterrorisme 9

**SIDA :** Une molécule capable de bloquer le transport du virus

Favoriser **LA RÉUSSITE D'UNE GREFFE** ...

**À NOTER**

**MELODI :** 2nd International Workshop Paris 2010 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

# Investir pour l'avenir

Dans un climat international assombri par les rebondissements de la crise financière et dans une période d'arbitrages complexes sur le budget de l'État français pour les trois ans à venir, la recherche scientifique doit apparaître comme un investissement d'avenir, porteur des innovations, des richesses et du bien-être de demain.

Ce quatrième numéro de *Bio'actif*, qui boucle sa première année de publication, donne plusieurs illustrations de l'impact d'une recherche largement fondamentale, conduite par la Direction des sciences du vivant (DSV), sur des enjeux de société majeurs, notamment dans le domaine de la santé. La radiobiologie, initialement développée au CEA pour répondre aux questionnements sur l'effet des activités nucléaires sur le vivant, trouve des applications pertinentes aujourd'hui dans la radiothérapie classique et demain dans l'hadronthérapie.

> **« La recherche scientifique doit apparaître comme un investissement d'avenir, porteur des innovations, des richesses et du bien-être de demain. »**

De même, l'expertise du CEA en biologie structurale permet d'ouvrir de nouvelles approches médicamenteuses contre le Sida. Et dans un mouvement inverse, une recherche finalisée conduite dans le cadre des missions du CEA sur la sécurité globale et visant à lutter contre un agent de la menace bioterroriste, la ricine, a permis d'identifier une nouvelle cible thérapeutique, qui pourrait se révéler pertinente pour lutter contre des infections alimentaires.

Investir pour l'avenir, c'est aussi former les futurs chercheurs dans un environnement favorable et sur des sujets où ils peuvent exprimer leurs talents. C'est pourquoi la DSV a lancé il y a 4 ans un programme doctoral international qui sollicite et sélectionne les meilleurs candidats, en s'appuyant sur la compétence d'un jury mixte Universités-CEA. Le cru 2010 s'est révélé particulièrement riche ! Dans cette période incertaine, les compétences et la motivation de ces étudiants pour apprendre le métier de chercheur sont un gage de confiance pour préparer notre avenir.

**Gilles Bloch**, Directeur des sciences du vivant du CEA

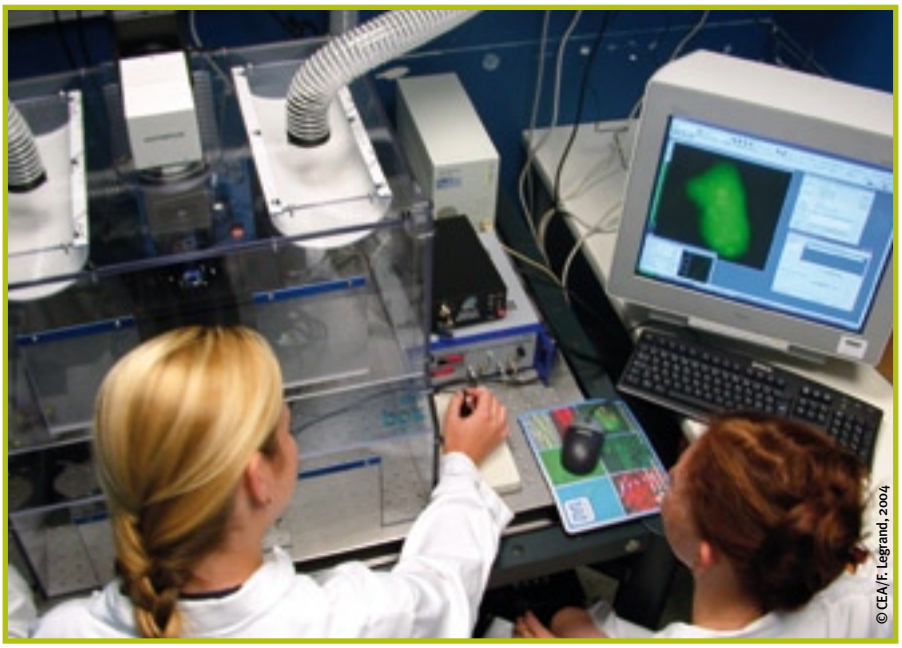
**Éditeur :** CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex **I Directeur de la publication :** Gilles Bloch **I Rédacteur en chef :** Céline Gaiffier (01 46 54 93 71)
**Ont participé à ce numéro :** Mathieu Jahnich, Capucine Romefort, Fabienne Lebrun, Fanny Genest et Julie Barroso **I ISSN :** 0753-3454 **I Conception et réalisation :** MAKASAR **I Impression :** Imprimerie BM

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

IRTÉLIS

# Un programme doctoral international pour attirer les meilleurs à la DSV

Les lauréats du programme doctoral international 2010 sont à présent connus. Chaque année les meilleurs étudiants sont sélectionnés pour effectuer une thèse dans le cadre de ce programme mis en place par la Direction des sciences du vivant (DSV) du CEA. Les sujets de thèses proposés, nombreux et variés, sont issus de chaque institut de la DSV. Une fois choisis par le programme doctoral, les lauréats bénéficient non seulement d'un environnement scientifique de grande qualité, mais également d'une formation doctorale attractive de haut niveau et d'une bourse financée par le CEA.


© CEA/F. Legrand, 2004

La création d'Irtélis en 2007 part du constat qu'il est de plus en plus difficile, même pour un organisme de recherche réputé, d'attirer des thésards. *« Aujourd'hui les étudiants préfèrent réaliser un double cursus pour obtenir du travail et beaucoup font leurs études à l'étranger »*, précise Christophe Carles, Directeur du programme.

La sélection pour Irtélis n'en est pas moins drastique. Le concours est ouvert mi-janvier pour deux mois. Les étudiants doivent déposer un dossier complet renseignant leur cursus scolaire, leurs expériences professionnelles et justifiant de leur volonté de rejoindre le CEA et le programme doctoral. Une première sélection sans quota est effectuée par un comité sur la base de ces dossiers.

Les candidats présélectionnés passent ensuite trois jours sur le centre CEA de Saclay pour être auditionnés par un jury et rencontrer les responsables des thèses qui les intéressent. Les semaines qui suivent, les informations recueillies sont synthétisées afin de mettre en adéquation les compétences et *desiderata* des candidats avec les propositions et exigences des laboratoires.

Cette année encore, le programme est un succès : 336 étudiants ont fait acte de candidature. Seulement 72 d'entre eux ont été retenus au terme de la première sélection et 23 à l'issue de la deuxième et dernière phase. Autant dire qu'il fallait briller par son cursus et montrer une motivation sans faille pour faire partie des heureux élus. Les lauréats 2010 intégreront bientôt une des équipes de la DSV où ils pourront s'investir pleinement dans la thématique de leur choix.

**FONTENAY-AUX-ROSES**

## Visite de l'OPECST

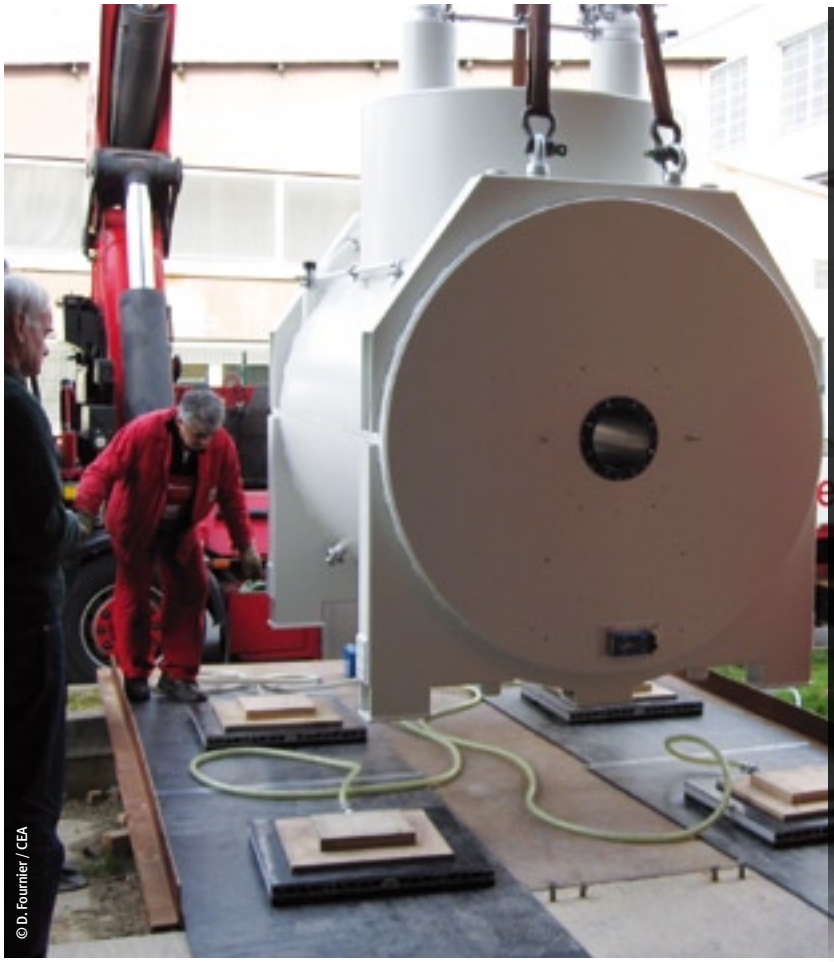
FAR I²BM

À l'invitation de l'Inserm, plusieurs membres de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) ont visité l'installation MIRCen le 26 mai dernier.

Cette plateforme d'imagerie préclinique exploitée par l'Inserm et le CEA est au cœur des problématiques traitées par les parlementaires qui ont, en décembre 2009, rendu un rapport intitulé : *Expérimentation animale en Europe, quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ?*

Une partie de cette visite a été consacrée à l'apport de MIRCen à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques, en particulier pour lutter contre les maladies neurodégénératives.

Une présentation étayée et illustrée par les résultats obtenus par les équipes de MIRCen et la société britannique Oxford Biomedica dans le cadre du premier essai préclinique de thérapie génique pour la maladie de Parkinson (cf. *Bio'actif* N°2).


© D. Fournier / CEA

# NEUROSPIN
## Mise en champ réussie pour l'aimant 17,2 Teslas

I²BM

Les chercheurs de NeuroSpin attendaient ce moment depuis longtemps : l'aimant de 17,2 Teslas, conçu par la société franco-allemande Bruker, a été installé et testé avec succès le mois dernier. Une première mise en champ effectuée en 2008 avait échoué. Des « *quench* » à répétition, c'est-à-dire des points chauds dans le bobinage provoquant le passage à l'état gazeux de l'hélium, empêchaient l'aimant de générer le champ magnétique annoncé. Il fonctionne parfaitement aujourd'hui et les premières images devraient être obtenues cet été. Au moins un an sera nécessaire pour mettre au point les méthodes d'acquisition avant de pouvoir concevoir des protocoles expérimentaux. Unique au monde, cet instrument d'imagerie par résonance magnétique (IRM) horizontal sera dédié à l'étude préclinique *in vivo* des rongeurs, avec des gains importants de résolution en temps, en espace et en contraste.

# FEMMES DE SCIENCE

## Éva Pebay-Peyroula à la tête de l'ANR

IBS

Éva Pebay-Peyroula, chef de l'IBS, a été nommée Présidente de l'Agence nationale de la recherche (ANR) le 5 mai dernier. Accéder à la présidence de cet organisme de financement de projets de recherche est un nouveau défi pour cette physicienne de formation qui s'est dirigée progressivement vers la biologie jusqu'à devenir, comme l'a souligné le ministre de la Recherche, Valérie Pécresse, lors de l'annonce de sa nomination *« une scientifique internationalement reconnue en matière de biologie structurale »*.

Un défi relevé par Éva Pebay-Peyroula qui souhaite que cette Agence *« puisse favoriser au maximum la réalisation de projets de recherche créatifs sans trop alourdir la vie quotidienne des chercheurs qui doivent aussi pouvoir bénéficier d'un environnement favorable dans leurs unités de recherche. »*

## Anne Peyroche, prix Irène Joliot-Curie de la jeune femme scientifique

iBiTec-S

Le Prix Irène Joliot-Curie est destiné à promouvoir la place des femmes dans la recherche et la technologie en France, tant dans le secteur public que privé. D'un montant de 10 000 euros, ce prix met en valeur et encourage une jeune femme qui se démarque par un parcours et des activités exemplaires. Cette année, le jury a choisi de distinguer Anne Peyroche, une jeune chercheuse du Service de biologie intégrative et génétique moléculaire de l'iBiTec-S (CEA/Saclay), nommée dans la catégorie *« jeune femme scientifique »*. Le groupe de recherche qu'elle pilote est notamment à l'origine de la découverte de plusieurs chaperons d'assemblage du protéasome, une machinerie moléculaire responsable de la dégradation de protéines.

# Immunomonitorage : les experts se concertent

iMETI

Le service d'immuno-virologie de l'iMETI et la société SPI-Bio, filiale de Bertin-Pharma, ont organisé, en mars dernier à Fontenay-aux-Roses, la première édition d'un symposium international sur l'immunomonitorage. L'immunomonitorage consiste à suivre les réponses immunitaires développées après l'administration d'une protéine thérapeutique ou d'un vaccin, notamment lors d'essais cliniques. Il nécessite le développement de nouvelles compétences liées aux technologies de pointe utilisées, ainsi qu'au traitement et à la sécurisation des multiples données générées. Ce symposium fut l'occasion pour une centaine d'experts de confronter leurs expériences et de lancer une réflexion sur la nécessité de mettre en place une standardisation des techniques et des systèmes d'analyses respectant les exigences des agences réglementaires.

# Faire découvrir la recherche aux enfants issus de milieux défavorisés

FAR

Le centre de Fontenay-aux-Roses a signé une convention avec le réseau « ambition réussite » (RAR) de Bagneux. Mis en place en 2006 par le ministère de l'Éducation nationale, les RAR visent à développer un environnement propice à la réussite dans des zones qui concentrent les difficultés sociales et scolaires. L'objectif de cette convention est de favoriser les échanges entre le monde de la recherche et les jeunes.

Ainsi, un projet mêlant histoire, physique, technologie et biologie a été proposé aux élèves d'une classe de 3e du collège Henri Barbusse. Il comprenait deux visites sur le centre complétées par l'intervention en classe d'un chercheur.

Par ailleurs, il a été décidé d'offrir aux écoles primaires du réseau un accès privilégié à l'opération *« Ramène ta science ! »*, les journées d'ateliers pédagogiques proposées par le centre. Cette expérience, particulièrement enrichissante pour les jeunes, leurs professeurs et les intervenants CEA, sera reconduite en 2011.

# Environnement : les nouveaux résultats de Fontenay-aux-Roses

FAR

Le CEA Fontenay-aux-Roses poursuit sa démarche de transparence vis-à-vis du public et des populations proches du centre, en publiant la 6ème édition de sa *Lettre Environnement*. Cette brochure présente la synthèse de près de 4 000 analyses effectuées en 2009 sur toutes les composantes de l'environnement (air, eau, sol). Les résultats de cette surveillance systématique et continue des rejets du centre montrent que son fonctionnement n'a pas eu d'incidence sur l'environnement. Le CEA Fontenay-aux-Roses s'inscrit également dans une démarche de développement durable et publie les principaux indicateurs rendant compte de ses résultats.

La lecture de cette Lettre peut être complétée par celle du rapport sur la transparence et la sûreté nucléaire du centre qui retrace de façon détaillée non seulement la surveillance environnementale du site, mais également l'ensemble des mesures prises dans ses installations nucléaires de base en matière de sûreté nucléaire, de radioprotection et de gestion des déchets.

Ces documents sont disponibles sur demande au 01 46 54 96 00

ou sur internet www-dsv.cea.fr/far

RECHERCHE

# LA RADIOBIOLOGIE, ARME DE POINTE CONTRE LE CANCER

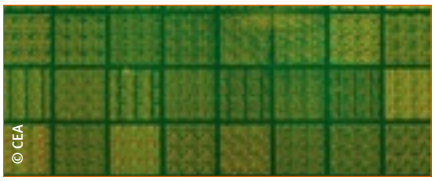
**Outil de traitement de la plupart des cancers, la radiothérapie est en constante évolution. Par leur connaissance de l'effet des rayonnements sur le vivant, les radiobiologistes contribuent à l'amélioration des protocoles existants, à la mise au point d'une nouvelle génération de radiothérapie, au traitement et à la prévention des éventuels effets secondaires.**

© Senoldo/Fotolia

Bien dosée, bien dirigée, bien manipulée, cette arme peut vaincre un ennemi redoutable et encore souvent mal connu : le cancer. Cette arme dont disposent les thérapeutes, ce sont les •*rayons ionisants*. La radiothérapie, qui les utilise, est prescrite pour traiter la moitié des 300 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année en France. Seule ou combinée à un autre traitement, c'est un outil très efficace. La raison ? *« Il semble que les cellules cancéreuses sont plus sensibles à l'irradiation que les cellules saines. Mais les phénomènes qui entrent en jeu dans la tumeur ne sont pas encore complètement décrits »*, commente Dietrich Averbeck, de l'Institut Curie, conseiller pour la radiobiologie du Directeur des sciences du vivant du CEA. Lors d'un traitement, le thérapeute veille toutefois à ne pas irradier toujours les mêmes zones saines situées sur le trajet des rayons, en ayant recours à plusieurs faisceaux qui se croisent au niveau de la tumeur.

## L'IMPLICATION DES CELLULES SOUCHES

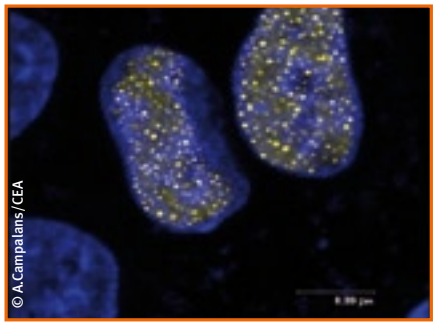
Malgré tout, certains cancers résistent. Parfois même, alors qu'ils semblaient être complètement éradiqués, ils récidivent quelques mois ou quelques années plus tard. Pour expliquer ce phénomène, les biologistes ont désigné le suspect numéro un : les cellules souches cancéreuses. Capables d'entretenir la tumeur existante et de donner naissance à une nouvelle tumeur, éventuellement à partir d'une seule •*cellule souche*, elles constituent un réservoir tumoral. De plus, elles s'avèrent souvent radiorésistantes. L'équipe de Michèle Martin, au Laboratoire de génomique et radiobiologie de la kératinopoïèse travaille sur les cellules saines de la peau, celles qui produisent les kératinocytes, cellules principales de l'épiderme. Après avoir isolé les cellules souches, qui représentent environ 0,1 % des kératinocytes, les chercheurs les ont irradiées et ont regardé quelles protéines étaient ensuite exprimées dans ces cellules grâce à un outil d'analyse performant, les puces à ADN.



© CEA

***Sur une puce à ADN, l'analyse informatique de l'ensemble des tâches fluorescentes permet de repérer quels sont les gènes utilisés par une cellule à un instant donné.***

L'une d'elles a particulièrement retenu leur attention. *« Cette molécule était connue pour stimuler la croissance, et nous savions déjà qu'elle était impliquée dans la survie des cellules, mais nous avons montré qu'elle jouait, en plus, un rôle dans la réparation de l'ADN »*, explique Michèle Martin.




***Les rayonnements ionisants provoquent des lésions de l'ADN qui, pour la plupart, peuvent être réparées. Pour étudier les phénomènes de réparation, les chercheurs marquent en fluorescence une des protéines impliquée dans ces mécanismes (ici XRCC1).***

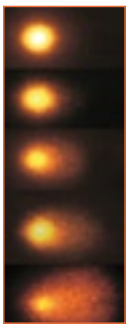
Or, quand la molécule d'ADN est endommagée en de nombreux points, la cellule a tendance à déclencher la mort cellulaire. Si l'ADN est moins touché, elle enclenche sa réparation. Ayant découvert chez les cellules souches normales de la peau une réponse spécifique qui contribue à leur radiorésistance, les chercheurs ont voulu savoir si cette réponse apparaissait aussi chez les cellules souches tumorales d'un carcinome de la peau. La réponse est positive. *« L'intérêt d'identifier une réponse spécifique à l'irradiation pour ces cellules est de pouvoir ensuite concevoir des drogues qui agissent sur cette réponse pour rendre les cellules souches plus sensibles à la radiothérapie »*, commente Michèle Martin.

## LA RADIOSENSIBILITÉ INDIVIDUELLE

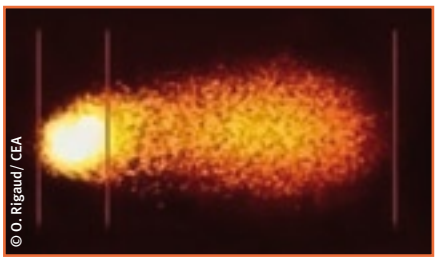
L'un des avantages de la radiothérapie est qu'elle est souvent mieux supportée que d'autres traitements, notamment la chimiothérapie dont les effets secondaires sont lourds et douloureux (perte des cheveux, infections, troubles intestinaux, hémorragies, etc.). Toutefois, chez 1 à 5 % des patients, le traitement doit être interrompu à cause d'une réaction aiguë des tissus sains sous forme de brûlures intenses. *« Les patients ne répondent pas de manière homogène à la radiothérapie. Les différences s'expliquent en partie (environ 30 %) par les facteurs physiques liés aux radiations, la variabilité restante serait liée à la radiosensibilité individuelle »*, commente Annette Schmitz chercheuse à l'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire (iRCM). Malheureusement, il n'existe, à l'heure actuelle, aucun moyen de prévoir si une personne va être particulièrement radiosensible ou non. Annette Schmitz est donc à la recherche d'un moyen de dépister la radiosensibilité individuelle. Pour cela, elle travaille sur une collection d'échantillons sanguins prélevés sur 600 volontaires sains appartenant à 50 familles. *« Nous avons choisi de travailler sur des personnes saines, n'ayant pas subi de radiothérapie. En effet, l'organisme d'un malade du cancer est tant sollicité par la maladie et les traitements que déduire quelque chose de la réponse de ses cellules est hasardeux. »* Pas facile non plus de construire des certitudes en se basant uniquement sur des sujets sains, car il n'est évidemment pas question d'irradier les volontaires pour vérifier les hypothèses. Mais chercher, c'est aussi contourner les obstacles.

> *« L'un des avantages de la radiothérapie est qu'elle est souvent mieux supportée que d'autres traitements. »*

Annette Schmitz a d'abord irradié différentes cellules du sang pour déterminer laquelle pourrait servir d'étalon pour définir un indice de radiosensibilité et a choisi le lymphocyte T. *« Outre l'avantage pratique des cellules sanguines, qui sont faciles à prélever, on peut supposer qu'elles sont impliquées dans les réactions inflammatoires, qui peuvent suivre une irradiation »*, argumente la chercheuse. Puis, en comparant les indices de sensibilité des parents et des enfants, elle a mis en évidence que la radiosensibilité présente un caractère héréditaire. Restait alors à identifier les gènes impliqués. Pour cela, elle a constitué une nouvelle collection d'échantillons qu'elle a répartis en deux groupes : *« sensibles »* et *« résistants »*. Elle a recherché dans chacun d'eux, quels gènes s'exprimaient dans leurs lymphocytes T pour finalement en identifier 100 d'intérêt, qu'elle s'efforce maintenant de tester. *« Nous utilisons pour cela les séquenceurs du Centre national de génotypage, mais c'est une étude de longue haleine »*, souligne Annette Schmitz.



***Le « test de la comète » permet de quantifier le nombre de dommages causés à l'ADN. L'ADN est marqué en jaune, puis la cellule est soumise à un champ électrique dans lequel elle se déplace. Quand les dommages sont importants, la pelote d'ADN s'effiloche et traîne derrière elle le noyau. La taille de la queue de la comète permet de quantifier le nombre de dommages.***




***Tête*** ***Queue***

Certains effets secondaires peuvent apparaitre plusieurs années, voire des dizaines d'années après la radiothérapie. Ainsi, des femmes qui ont été traitées il y a une trentaine d'années par les anciens protocoles pour un cancer du sein, ont pu développer une fibro-atrophie superficielle. *« C'est une dégradation de la peau ou des tissus sous-cutanées, désagréable et surtout douloureuse »*, explique Jean-Louis Lefaix, de l'iRCM, qui a étudié le sujet pendant 20 ans.

## Susceptibilité génétique aux rayonnements, LES LEÇONS DE TCHERNOBYL

Pour la première fois, une étude de grande ampleur a été réalisée sur le génome entier de personnes ayant été contaminées, enfants, à l'iode-131 lors de l'accident de Tchernobyl. Ainsi, ce sont des échantillons d'ADN de 659 sujets ayant développé un cancer de la thyroïde, dont l'origine radio-induite ne fait aucun doute, qui ont été comparés aux échantillons de 1 264 personnes ayant été contaminées et n'ayant pas développé de cancer.
Les chercheurs du CNG (Centre national de génotypage) ont mis en évidence l'existence d'un gène qui favoriserait l'apparition du cancer de la thyroïde chez ces patients. D'autres équipes ont montré que ce gène est également un facteur prédisposant à l'apparition de ce cancer, hors contexte de contamination radioactive. Il n'est donc pas spécifique du cancer radio-induit. Les chercheurs n'en sont donc pas restés là. *« Nous avons poursuivi nos recherches, avec encore plus d'échantillons ! Un autre gène est apparu, et tout porte à croire que celui-ci est bien spécifique du cancer radio-induit »*, s'enthousiasme Fumihiko Matsuda qui a participé à l'étude.

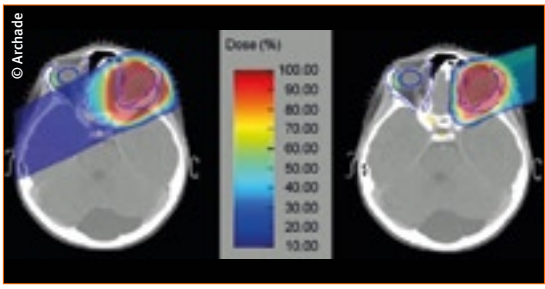
Il y a une dizaine d'années, avec Sylvie Delanian, de l'Hôpital Saint-Louis à Paris, il a montré que ces effets pouvaient être totalement réversibles grâce à une combinaison de deux médicaments prescrits depuis des décennies. Ils ont ensuite appliqué le même traitement associé à un troisième médicament, pour lutter contre d'autres effets secondaires, plus rares mais aussi plus graves, comme l'osteoradionécrose. C'est une affection des os qui touche en général les patients qui ont subi une radiothérapie sur un terrain dégradé par l'alcool et le tabac. *« Comme pour la fibrose, nous avons obtenu des résultats spectaculaires, que nous avons suivis sur plusieurs années »*, souligne Jean-Louis Lefaix.

## DÉVELOPPER L'HADRONTHÉRAPIE

Malgré les progrès liés à son administration et à la réduction de ses effets secondaires, il reste difficile d'avoir recours à la radiothérapie quand la tumeur est située dans les tissus profonds à l'intérieur du cerveau ou à proximité des organes reproducteurs. Car les rayons X touchent aussi les tissus sains adjacents à la tumeur. Pour atteindre ces tumeurs en minimisant le plus possible les dommages collatéraux, l'hadronthérapie semble très prometteuse. Il s'agit d'une forme de radiothérapie qui projette des particules lourdes (hadrons) comme les protons ou les ions carbone. Les hadrons ont une propriété physique qui permet de déposer leur énergie en un endroit très précis, épargnant ainsi les tissus périphériques. Aujourd'hui, la France dispose de deux centres de protonthérapie. Quant à l'hadronthérapie aux ions carbone, elle n'est pratiquée qu'en Allemagne et au Japon. Ces deux pays mettent en œuvre un synchrotron pour la production des particules utilisées. La France veut se doter, dans la région lyonnaise, d'un centre d'hadronthérapie pour soigner les cancers résistants à la radiothérapie conventionnelle. Pour cela, la société IBA propose une alternative au synchrotron, en construisant une machine beaucoup plus petite, un cyclotron. Le projet Archade s'est mis en place à Caen, en partenariat avec la région Basse Normandie et la société IBA afin d'en réaliser un prototype et de concevoir de nouveaux protocoles de traitement. *« Même si la machine ne sera livrée qu'en 2015, les biologistes caennais doivent dès maintenant réaliser de nombreuses séries d'expériences avec des rayons X et des ions carbones qui serviront de référence pour les premières expériences avec le cyclotron »*, explique Jean-Louis Lefaix, responsable de la partie radiobiologie du projet Archade. Car, cette fois encore, les radiobiologistes apporteront leurs connaissances pour étoffer l'arsenal de lutte contre le cancer.

**Rayons ionisants**
*Les rayons de haute énergie comme par exemple les rayons X, γ, α, β, sont appelés ionisants parce qu'ils ont assez d'énergie pour ioniser la matière qu'ils traversent.*

**Cellules souches**
*Seule une infime portion des cellules est capable de régénérer un organe pendant toute la vie d'un individu : ce sont les cellules souches. Après avoir observé des propriétés similaires chez certaines cellules dans les tumeurs, les biologistes les ont nommées « cellules souches tumorales ».*




***Tumeur orbitaire***
***À gauche : radiothérapie par les rayons X « classiques » : le faisceau traverse le patient. À droite : radiothérapie par les hadrons : le faisceau s'arrête après la tumeur et la précision augmente considérablement.***

# 3 QUESTIONS À PAUL HENRI ROMÉO, directeur de l'institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire (iRCM).

### Comment la radiobiologie peut-elle intervenir dans la lutte contre le cancer ?

*Les rayonnements induisent des mutations dans l'ADN qui peuvent être à l'origine de cancers. La radiobiologie cherche à comprendre comment cela peut arriver et propose des pistes pour s'en protéger. Mais les rayonnements sont aussi très efficaces dans le traitement des cancers. En étudiant la réaction des cellules irradiées, les radiobiologistes contribuent à l'amélioration des protocoles de radiothérapie, tout en limitant les effets secondaires.*

### Certaines personnes sont-elles plus sensibles aux rayonnements ionisants ?

*Certains patients ne supportent pas du tout la radiothérapie. L'étude de maladies génétiques et des études épidémiologiques indiquent qu'il existe une prédisposition génétique à la radiosensibilité. Trouver les gènes impliqués dans la radiosensibilité individuelle serait une grande avancée car à l'heure actuelle les radiothérapeutes n'ont aucun moyen de prédire la radiosensibilité.*

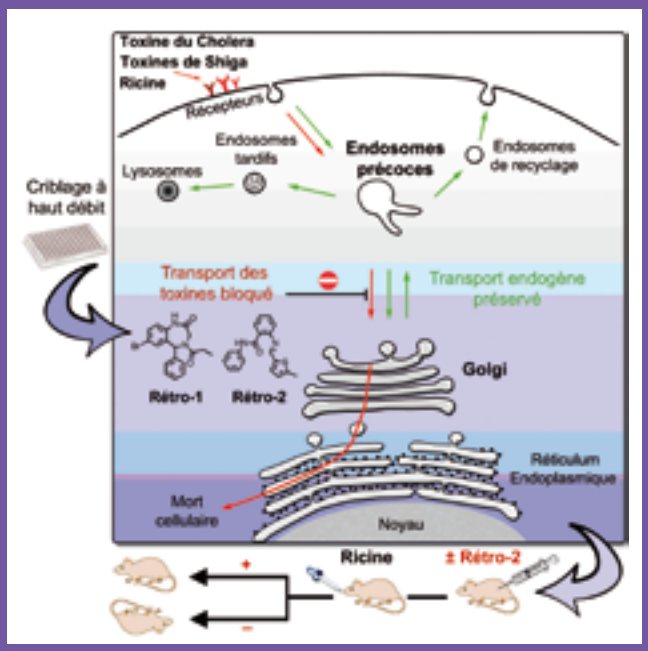
### Quelles sont, selon vous, les pistes à étudier dans un avenir proche ?

*Aujourd'hui, nous profitons de l'expertise et la culture du CEA dans les rayonnements ionisants, et avons accès à des équipements d'irradiation uniques en France et en Europe. Pour aller plus loin, nous aurons de plus en plus besoin des outils les plus modernes d'étude du génome et du phénotype des cellules et des animaux. Par exemple, la mise en évidence des gènes responsables de la radiosensibilité individuelle nécessitera des équipements et du personnel hautement spécialisé en génétique humaine.*

# Se protéger DE LA RICINE, ARME DU BIOTERRORISME

iBiTec-S

La lutte contre le bioterrorisme passe, entre autres, par l'avancée de la recherche sur les principaux agents biologiques à risque afin de développer des outils de détection et de décontamination ainsi que des traitements performants. Dans le cadre du programme interministériel de R&D NRBC-E (nucléaire, radiologique, biologique, chimique et explosifs), confié au CEA en 2005 par le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDN), des chercheurs de l'iBiTec-S, de l'Institut Curie, du CNRS, de l'Afssaps et de l'Université de Montpellier viennent de découvrir la première molécule efficace chez la souris pour se protéger de la toxicité de la ricine, l'un des agents du bioterrorisme les plus surveillés. Les effets de la ricine sont généralement irréversibles et les symptômes apparaissent en quelques heures, conduisant à la mort de la personne exposée en trois à cinq jours. Pour l'instant, il n'existe pas d'antidote et le traitement des personnes contaminées est uniquement symptomatique. Afin de trouver un traitement spécifique, et plus particulièrement des molécules capables d'inhiber la toxicité cellulaire de la ricine, les chercheurs ont réalisé un criblage de grande ampleur à partir d'une banque de 16 500 composés chimiques. Ils ont ainsi trouvé deux molécules, appelées Rétro-1 et Rétro-2, capables de bloquer le transport de cette toxine dans la cellule. Toutes deux présentent l'avantage de n'affecter aucun autre système de transport de la cellule et ne pas avoir de toxicité cellulaire. De plus, l'une d'elle, Rétro-2, administrée de façon préventive, protège les souris de la toxicité de la ricine et permet leur survie. Ces molécules sont les premières à montrer une efficacité contre la toxicité de la ricine chez l'animal et possèdent un fort potentiel thérapeutique. Au-delà de la lutte anti-terroriste, elles permettent également d'envisager des traitements contre les pathologies induites par des toxines provenant d'infections alimentaires à colibacilles, de shigelloses et du choléra.

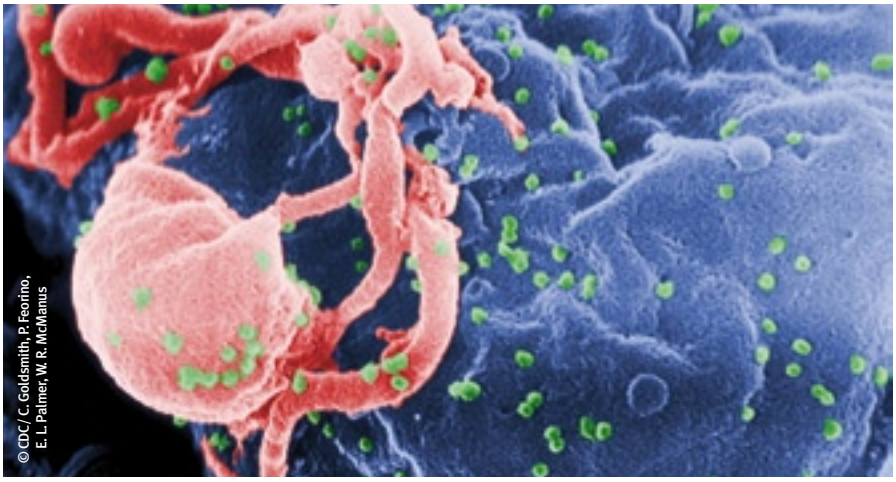



*À lire :*
*Stechmann B. et al., Cell, 2010*

daniel.gillet@cea.fr

# SIDA : une molécule capable de bloquer le transport du virus

IBS




*Bourgeonnement de virus (en vert) sur des lymphocytes en culture*

Dans leur quête d'un traitement contre le Sida, les biologistes multiplient les approches afin d'empêcher le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de contourner le système immunitaire. Pour leur part, des chercheurs de l'IBS explorent la possibilité de bloquer le transfert du VIH d'une cellule à une autre. Ainsi, en partenariat avec des chimistes espagnols et italiens, ils viennent de développer une molécule capable de saturer *in vitro* un récepteur situé à la surface de certaines cellules du système immunitaire et impliqué dans les phases initiales de l'infection par le VIH. DC-SIGN, c'est son nom, représente une cible thérapeutique potentielle jusqu'ici inexploitée. En bloquant ce récepteur, la nouvelle molécule empêche le virus d'être transporté et de se disséminer dans l'organisme, limitant son action. La molécule mise au point et brevetée par les chercheurs possède en outre une structure simple permettant d'envisager facilement une production à grande échelle. Enfin, dernier avantage mais non le moindre, ce composé pourrait également présenter des débouchés dans l'inhibition de l'infection par les virus de l'hépatite C, de la dengue, d'Ébola, du SRAS, la bactérie responsable de la tuberculose et un certain nombre de parasites. Prochaine étape : les essais précliniques.

*À lire :*
*Sattin S. et al., ACS Chem. Biol., 2010*

franck.fieschi@ibs.fr

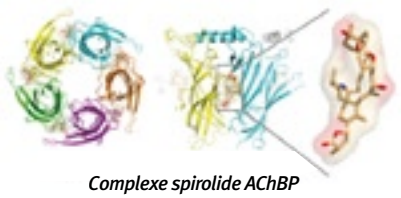
# COQUILLAGES ET INTOXICATIONS ALIMENTAIRES : la clef de l'énigme

iBiTec-S

De nombreuses biotoxines marines sont naturellement produites par certaines micro-algues. Elles peuvent s'accumuler dans la chair des coquillages et, s'ils sont consommés, provoquer de sévères intoxications alimentaires.

Des chercheurs du Laboratoire de toxinologie moléculaire et biotechnologies de l'iBiTec-S, en collaboration avec trois équipes du CNRS et une équipe américaine, ont étudié comment opéraient deux phycotoxines (un spirolide et une gymnodimine).

Ils ont tout d'abord montré qu'elles interagissent avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, récepteur-canal qui joue un rôle primordial dans la transmission neuromusculaire et neuronale.
La détermination de la structure cristallographique de complexes entre un analogue de ce récepteur, l'AChBP, et ces phycotoxines a ensuite permis aux chercheurs de comprendre leur mode d'action et d'expliquer les dysfonctionnements neuromusculaires observés. Ainsi, il apparaît que ces toxines se positionnent à l'interface des différentes sous-unités constituant le récepteur, bloquant alors totalement l'accessibilité de l'acétylcholine à son site d'interaction.



*Complexe spirolide AChBP*

La voie est ouverte pour la mise au point de nouveaux tests de détection des phycotoxines dans les coquillages.

***À lire :***
*Proc Natl Acad Sci USA. (2010)*

denis.servent@cea.fr

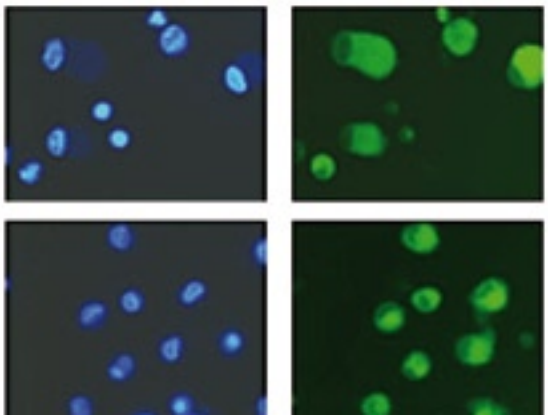
# FAVORISER la réussite d'une greffe

I²BM

La molécule HLA-G joue un rôle important dans l'acceptation du greffon lors d'une transplantation d'organes solides tels que le cœur, les reins, le foie ou les poumons. Une équipe de l'I²BM, en collaboration avec le département de néphrologie de l'hôpital Bicêtre et des chercheurs de l'Inserm, a montré qu'une nouvelle molécule immunosuppressive, le Belatacept®, peut agir sur le taux d'HLA-G dans le sang et favoriser l'acceptation d'une greffe.
Ainsi, des patients transplantés rénaux traités avec le Belatacept® présentent des taux de HLA-G significativement plus élevés que des patients ayant reçu un traitement à base de cyclosporine et de tacrolimus, deux traitements classiquement utilisés pour diminuer le risque de rejet d'une greffe. Les chercheurs ont observé que cette augmentation du taux de HLA-G chez les patients est effectivement associée à une diminution du nombre de rejets de greffes aigus et chroniques. Ils commencent également à comprendre les mécanismes responsables de cet effet. Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques importantes pour la réussite d'autres transplantations d'organes.

***À lire :***
*Bahri R. et al., J. Immunol., 2009*

nathalie.rouas-freiss@cea.fr




*Les noyaux des cellules immunitaires sont colorés en bleu. En vert, les cellules immunitaires des patients traités par Belatacept® exprimant HLA-G.*

# OPTIMISER la désensibilisation aux graminées

iBiTec-S

30 % des adultes français présentent une allergie aux pollens de graminées. Des protocoles de désensibilisation à l'aide d'un traitement à base d'une ou plusieurs graminées existent. Seulement, les résultats restent inégaux. En collaboration avec la société Stallergenes, des chercheurs de l'iBiTec-S ont mis en évidence, par spectrométrie de masse, une variabilité structurale naturelle des allergènes majeurs de ces graminées bien plus importante que celle généralement admise.

Cette hétérogénéité explique en partie la variabilité de la réponse immunitaire observée chez les patients. Ces travaux vont plutôt dans le sens de l'utilisation d'un mélange de graminées pour une désensibilisation plus efficace. Ils ont contribué à l'obtention d'une autorisation de la *Food and Drug Administration* pour le lancement d'une étude clinique de phase III aux États-Unis.

***À lire :***
*Clin Exp Allergy (2010), J. Proteome Res (2009),*

françois.fenaille@cea.fr
eric.ezan@cea.fr

# BIOLOGIE CELLULAIRE : l'actine libre de ses mouvements

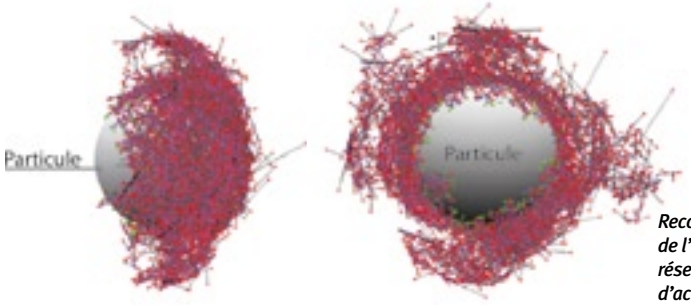
iRTSV

L'assemblage des filaments d'actine est responsable d'une force de poussée qui déforme, puis propulse, la membrane plasmique et engendre ainsi le déplacement de la cellule. Des chercheurs du Laboratoire de physiologie cellulaire végétale de l'iRTSV ont démontré que ce déplacement n'est pas dû à une architecture contrainte de ces filaments, comme on le pensait jusqu'à présent. Au contraire, les filaments d'actine s'auto-assemblent spontanément et selon une orientation libre.
Ces observations ont été réalisées sur des particules biomimétiques, en temps réel, par microscopie à onde évanescente, une méthode à haute résolution.
En transposant ces données dans un modèle mathématique, les scientifiques ont montré que la génération de la force de poussée repose sur des lois physiques simples et fondamentales.

***À lire :***
*Current Biology (2010), News & views, Nature (2010)*

laurent.blanchoin@cea.fr

Modèle cinétique et mécanique de l'assemblage du réseau de filaments d'actine



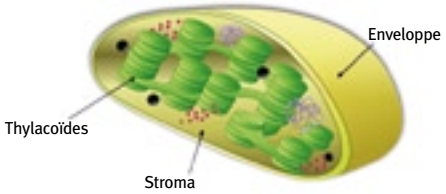

vue de côté vue de face

***Reconstitution* in silico *de l'assemblage du réseau de filaments d'actine sur une particule biomimétique***

# AT_CHLORO à la disposition de la communauté scientifique

iRTSV

Au cœur des plantes, les chloroplastes sont le siège de la photosynthèse et réalisent de nombreuses fonctions essentielles comme la synthèse d'acides gras, de lipides ou d'acides aminés. Des chercheurs de l'iRTSV, du CNRS, de l'Inserm, de l'Inra et de l'Université Joseph Fourier ont élaboré AT_Chloro : une base de données qui permet d'identifier, de quantifier et de localiser les protéines des chloroplastes de la plante modèle *Arabidopsis thaliana*.




Unique par la précision de ses données expérimentales, cette base est accessible gratuitement en ligne. Son utilisation permettra des avancées dans des domaines aussi variés que l'adaptation des plantes aux perturbations de leur environnement ou l'amélioration de la biomasse végétale pour des applications dans les domaines de l'énergie ou de la chimie verte.

***À lire :***
*Ferro et al., 2010, Molecular and Cellular Proteomics*

www.grenoble.prabi.fr/protehome/grenoble-plant-proteomics/

norbert.rolland@cea.fr
myriam.ferro@cea.fr

# NOS BACTÉRIES INTESTINALES dévoilent leurs secrets génétiques

IG

Un consortium international de chercheurs coordonné par l'Inra de Jouy-en-Josas et auquel participe l'Institut de génomique a publié en mars dernier un premier séquençage de l'ensemble des gènes des bactéries hébergées par le tube digestif humain, ou métagénome.

Celui-ci comporte 150 fois plus de gènes que le génome humain, provenant d'un millier d'espèces bactériennes différentes. Chaque individu abrite au moins 170 de ces espèces qui sont, contrairement à ce qui était établi, pour la plupart semblables d'un individu à l'autre.

De plus, cette étude approfondie a permis de révéler la quasi-totalité des quelques 19 000 fonctions codées par ces gènes bactériens, dont celles indispensables à notre santé comme la synthèse de vitamines ou la dégradation des sucres complexes.

Il s'agit du premier résultat obtenu par les chercheurs dans le cadre du projet européen de caractérisation génétique de la flore intestinale humaine (MetaHIT). À la clef de ces travaux, de nombreuses perspectives d'applications dans le domaine de la nutrition et de la santé humaine.

Escherichia Coli *au microscope : une bactérie intestinale commune (la plus connue et la plus étudiée)*

***À lire :***
*Qin J et al. Nature (2010)*

denis.le-paslier@cea.fr

## 2nd International Workshop
Paris 2010

Le CEA et l'IRSN organisent pour la France le 2e workshop international Melodi (*Multidisciplinary European Low Dose Initiative*). Cette conférence réunira près de 200 scientifiques spécialistes de la recherche sur les effets des faibles doses de rayonnement afin notamment d'établir une stratégie commune de développement des recherches sur cette thématique.

**Du 18 au 20 octobre 2010,**
**Cité internationale de Paris**
**Renseignements et inscriptions sur le site**

www-dsv.cea.fr/melodi-international-workshop

# AGENDA

## mardi 19 octobre

**Quatrième édition de « Ramène ta Science ! »**

Sur le centre de Fontenay-aux-Roses, 250 élèves de CM1 et CM2 participeront aux ateliers, jeux et animations des 5 parcours proposés :

- « Les experts de l'ADN »
- « Mon incroyable cerveau »
- « La chimie des couleurs »
- « Atchoum ! Fais gaffe aux microbes ! »
- « Tous radioactifs ! »

www-dsv.cea.fr/ramene-ta-science

## 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.

## 14 septembre, à Medicen

**Recrutement de profils innovants**

## 12 octobre, à Biocitech

**E-santé et handicap**

www.transversalesante.com

# INTERNET

## Découvrez le site de l'Aviesan

L'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé, dont le CEA est un des membres fondateurs, vient de mettre en ligne son site Internet. Riche en vidéos, celui-ci présente notamment la stratégie de l'alliance ainsi que l'ensemble des instituts multi-organismes (Itmo) qui la composent.

www.aviesan.fr