

Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | N°6 / DÉCEMBRE 2010



THÉRAPIE GÉNIQUE :
une première
mondiale à l'iMETI
P. 9



IMAGERIE CÉRÉBRALE

Révéler
la maladie
d'Alzheimer



PARTAGER

FONTENAY-AUX-ROSES :

le démantèlement et l'assainissement pas à pas

MELODI : la communauté de la recherche sur les faibles doses réunie à Paris

SÉNAT : le CEA s'affiche dans toute sa diversité

3

DÉCODER

IMAGERIE CÉRÉBRALE :

révéler la maladie d'Alzheimer

6

AVANCER

PREMIÈRE MONDIALE :

succès d'un essai clinique de thérapie génique pour la β -thalassémie

NEUROSCIENCES : il n'y a pas d'âge pour apprendre à lire

ASTHME : la prédisposition génétique n'explique pas tout

9

À NOTER

Événement : le forum **BIOVISION**

À Voir : **LCI et Aviesan lancent LCI Santé**

12

Images de la DSV

Tout comme les physiciens ont su le faire pour observer l'infiniment petit ou les galaxies lointaines, les biologistes ont eux aussi opéré leur révolution et se sont dotés de grands instruments de recherche pour observer cet organe peu accessible, encore mal connu et d'une très grande complexité : le cerveau. Grâce à l'imagerie, ils cherchent à comprendre son fonctionnement et à progresser dans la connaissance de ses pathologies pour, si ce n'est encore les guérir, au moins en freiner le développement.

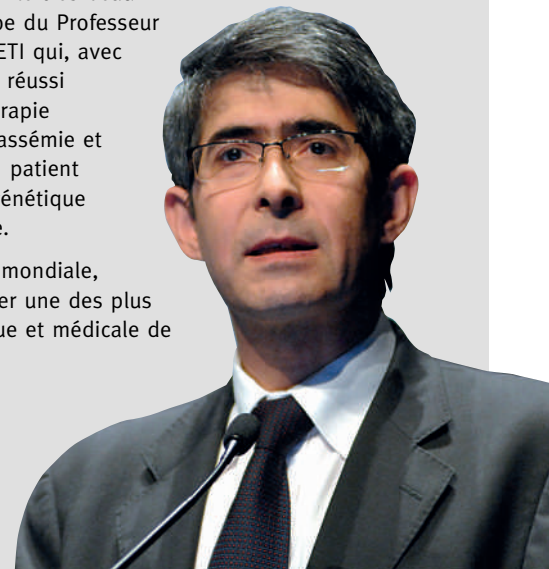
Les chercheurs de la DSV ont pour cela développé, avec leurs collègues physiciens, des plateformes de recherche souvent uniques qui représentent un investissement important pour le CEA et ses partenaires. Aujourd'hui, ces plateformes sont, chacune dans leur domaine, porteuses de grands espoirs qu'il nous appartient de concrétiser.

Pour ce 6^e numéro de *Bio'actif*, nous avons fait le choix de mettre en lumière l'un des apports majeurs de l'imagerie qu'est le diagnostic et, notamment, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Car autour de cette priorité nationale, plusieurs équipes de recherche se sont mobilisées avec déjà des avancées significatives comme la mise en place de Cati, le centre d'acquisition et de traitement d'images initié dans le cadre du Plan Alzheimer.

“ Cette mobilisation contre la maladie d'Alzheimer est emblématique de la faculté du CEA à construire des projets tirant parti de sa capacité de recherche et d'innovation technologique au service de la santé. ”

Cette alliance fructueuse entre recherche et innovation technologique est également illustrée par le très beau résultat atteint par l'équipe du Professeur Philippe Le Boulch de l'iMETI qui, avec ses collègues cliniciens, a réussi à mettre au point une thérapie génique pour la bêta-thalassémie et à obtenir la guérison d'un patient atteint de cette maladie génétique particulièrement répandue.

Ce résultat, une première mondiale, constitue à n'en pas douter une des plus belles réussites scientifique et médicale de l'année 2010.



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

FONTENAY-AUX-ROSES

Commission locale d'information, un anniversaire et une deuxième plénière



La Commission locale d'information (Cli) du centre de Fontenay-aux-Roses a eu un an le 16 décembre. Anticipant un peu sur cette date anniversaire, Stéphane Jacquot, son président, a réuni l'ensemble des membres de la Commission lors d'une session plénière qui a eu lieu le 4 novembre à Issy-les-Moulineaux.

L'assemblée a fait le bilan de cette première année de fonctionnement, principalement marquée par la mise en place des groupes de travail « science et technologie » et « information et gouvernance ». Le président a notamment souligné que, pour leur grande majorité, les membres de la Cli ne sont pas des experts de la radioactivité et des techniques du nucléaire et que cette première année a été pour eux l'occasion de s'approprier ce sujet, notamment lors d'une visite des

installations nucléaires du CEA en juin dernier. Pour aller plus loin, les membres de la Cli qui le souhaitent pourront, en 2011, participer à une formation sur la radioactivité proposée par l'Association nationale des Cli, l'Ancli.

Consciente de l'importance du rôle qui lui est confiée par la loi Transparence et sûreté nucléaire en matière d'information et de concertation, la Cli du CEA Fontenay-aux-Roses a placé la réalisation d'un site internet en tête de ses priorités. Ce site sera le support de référence de la Cli dont il présentera les missions, activités et travaux. Il permettra également à tout un chacun de poser directement ses questions aux membres de la Cli qui s'engagent à y répondre dans les meilleurs délais. Sa mise en ligne est prévue pour le début de l'année 2011.



Les participants de cette 2^e réunion plénière ont été accueillis par la mairie d'Issy-les-Moulineaux.

Le démantèlement et l'assainissement pas à pas



La 2^e réunion plénière de la Cli a été pour Malgorzata Tkatchenko, directeur du centre de Fontenay-aux-Roses, l'occasion de présenter les principales avancées des chantiers d'assainissement et de démantèlement pour l'année 2010. Plusieurs chantiers sont achevés et d'autres ont été initiés. Petit tour d'horizon.

Rappelons que l'assainissement et le démantèlement sont deux phases bien distinctes de la vie d'une installation nucléaire de base. Assainir, c'est enlever toute matière, nucléaire ou chimique, d'une installation

et nettoyer ses équipements afin d'ôter le maximum de radioactivité; démanteler consiste à démonter et évacuer les gros équipements de l'installation et à éliminer la radioactivité dans tous ses locaux. Ainsi, depuis avril 2010, la chaîne blindée pré-Antinéa, qui servait à la préparation de radioéléments entrant dans la fabrication de stimulateurs cardiaques, est totalement démantelée (cf. photo). L'assainissement des chaînes blindées Pétronille II, Candide et Antinéa est achevé. Autre action d'envergure,

le démantèlement de Gascogne, l'installation pilote de l'usine UP2 de traitement des combustibles irradiés de Cogéma à La Hague, a commencé en février pour s'achever en 2011. Enfin, des étapes moins visibles, mais néanmoins primordiales pour le démantèlement, ont été franchies, comme la consultation puis la notification des marchés liés aux aménagements préalables au démantèlement de l'installation Pétrus ainsi que la transmission à l'Autorité de sûreté nucléaire des dossiers de sûreté correspondants (cf. *Bio'actif* n°2).



Avant/après : vue de l'installation pré-Antinéa et de son hall après démantèlement.

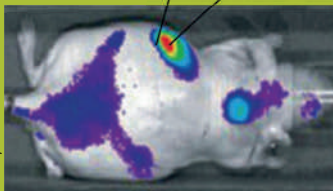
Europe Un financement européen pour Livimode



L'Union européenne a accordé un financement de 5 millions d'euros au consortium Livimode (*Light-based Functional In Vivo Monitoring of Disease-related Enzymes*) qui regroupe des partenaires académiques et industriels européens. Leur objectif : développer de nouveaux agents d'imagerie capables de détecter *in vivo* chez l'animal l'activité de protéases impliquées dans la progression de maladies comme le cancer, l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoartrrose. « Cette approche est cruciale pour le développement de nouveaux outils diagnostiques et de traitements », commente Vincent Dive, coordinateur du projet à l'iBiTec-S.

<http://livimode.eu/>

Détection par fluorescence de l'activité des protéases.



Melodi

La communauté de la recherche sur les faibles doses réunie à Paris

Avec le développement des examens médicaux (radiographies, scanners, scintigraphies...), la question de l'impact des faibles doses de rayonnement ionisant sur la santé est de plus en plus prégnante ; avec, en filigrane, la question de savoir à partir de quel niveau les risques l'emportent sur les avantages. La compréhension des effets de ces doses de rayonnement inférieures ou de l'ordre de la centaine de millisieverts¹ est donc un véritable enjeu pour la recherche et l'Union européenne lui consacre chaque année près de 10 millions d'euros.

Dans ce contexte, la plateforme Melodi (*Multidisciplinary European Low Dose Initiative*) regroupe aujourd'hui 15 partenaires, avec pour mission de structurer la recherche européenne dans ce domaine. Du 18 au 20 octobre dernier, l'IRSN et le CEA ont organisé pour la France la deuxième édition du *workshop Melodi* qui a rassemblé plus de 200 scientifiques de 28 pays. Un succès d'autant plus remarquable que les participants étaient issus de disciplines allant bien au-delà de la radiobiologie,



comme l'épidémiologie, la toxicologie, la physique ou la dosimétrie. Pour l'édition 2011, rendez-vous est donné en Italie.

¹ À titre de comparaison, en France, l'exposition moyenne annuelle est de 3,7 mSv, dont 2,4 sont liés à la radioactivité naturelle.

Énergies alternatives

LES ALGUES, source d'énergie pour l'avenir



Le colloque Adebitech « Algues, filières du futur » s'est tenu à Romainville du 17 au 19 novembre. Des représentants de l'iBEB sont intervenus dans le cadre d'un atelier consacré aux apports des programmes de génomique fonctionnelle pour les biotechnologies. Ce colloque a également été l'occasion de présenter la plateforme Heliobiotec, qui met à disposition de projets partenariaux un ensemble d'équipements dédiés à l'étude et l'optimisation des micro-organismes photosynthétiques, notamment pour la production de biocarburants, ainsi que les programmes en cours visant à optimiser la production de lipides par des microalgues.



Valorisation

Une licence franco-suisse



Une licence d'évaluation vient d'être concédée par le CEA à la société suisse PMOD, la plus importante société indépendante dans le domaine des logiciels pour l'analyse des images obtenues par Tomographie par émission de positons (TEP).

Il revient ainsi à PMOD d'évaluer le potentiel commercial de deux nouveaux logiciels développés par les chercheurs du SHFJ. Ces logiciels permettent de déterminer la concentration radioactive de traceur dans les régions d'intérêt, et ceci avec une précision de l'ordre de 5 % d'erreur.

À la clé : une meilleure discrimination des tumeurs. Un accord qui pourrait évoluer vers une licence commerciale.

ALZHEIMER,

au cœur des préoccupations citoyennes



La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées progressent inexorablement avec l'âge : à partir de 85 ans, 1 femme sur 4 et 1 homme sur 5 sont touchés. L'incidence de ces pathologies au sein de la population française est de plus en plus importante ; ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique.

C'est donc devant une salle comble que Marc Dhenain, chercheur au centre d'étude préclinique sur les maladies neurodégénératives MIRcen, a tenu à la médiathèque de Fontenay-aux-Roses une conférence sur l'état actuel des connaissances sur cette maladie et sur ses propres travaux. Cet exposé, réalisé à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre la maladie d'Alzheimer, a appelé des dizaines de questions, montrant à la fois

l'intérêt et l'espoir que suscitent les recherches menées sur le sujet. Simples citoyens ou membres de l'association France Alzheimer, les participants ont ensuite été invités à visiter les laboratoires de MIRcen sur le centre CEA de Fontenay-aux-Roses, en présence du maire de la commune.

SÉNAT

Le CEA s'affiche dans toute sa diversité



En mars dernier, le CEA est devenu Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives. Un changement de nom qui, comme le souligne Bernard Bigot, Administrateur général du CEA, constitue « une reconnaissance des travaux menés par le CEA depuis une dizaine d'années, notamment sur les énergies renouvelables, et affirme son rôle d'opérateur de la recherche scientifique et technologique de premier plan dans le domaine de l'énergie ».

Afin d'illustrer ce propos, le CEA a organisé le 27 octobre dernier une matinée d'exposition et d'échanges au Sénat au cours de laquelle il a présenté plusieurs de ses axes de recherche. Aux côtés de projets de grande ampleur comme le réacteur Jules Horowitz pour la fission nucléaire et Iter pour la fusion, figuraient des programmes émergents au potentiel prometteur, par exemple ceux consacrés aux biocarburants de 3^e génération et basés sur l'utilisation de microalgues et cyanobactéries.



Bernard Bigot a guidé les sénateurs dans l'exposition. Ici, il commente les recherches sur les bioénergies de la DSV.

RECHERCHE

IMAGERIE CÉRÉBRALE

RÉVÉLER LA MALADIE D'ALZHEIMER

Seul moyen de sonder le cerveau de façon non invasive, l'imagerie cérébrale est incontournable dans l'étude de la maladie d'Alzheimer. Outil de diagnostic précoce, d'évaluation et de suivi des traitements, cette technologie est au cœur de recherches qui visent à faire encore progresser sa fiabilité et sa sensibilité.



Entre 10 et 20 ans. Ce serait le temps que dure la lente dégénérescence du cerveau associée à la maladie d'Alzheimer, avant même l'apparition des premiers signes de démence qui conduisent au diagnostic. C'est pourquoi les chercheurs font feu de tout bois pour trouver les signes annonciateurs de cette pathologie dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et aussi le cerveau, que l'on peut désormais observer en détail grâce à l'imagerie cérébrale.

Dans cette maladie, la dégénérescence se manifeste par deux types de lésions identifiées par le docteur Aloïs Alzheimer au début du 20^e siècle. D'une part les « plaques amyloïdes », agrégats anormaux d'une protéine appelée Bêta A4 ; d'autre part la « neurodégénérescence fibrillaire », agrégat de la protéine tau, cette fois-ci dans les neurones, empêchant leur fonctionnement et les menant à la mort. Dans la mesure où ces lésions sont irréversibles, les industriels de la pharmacie cherchent à retarder leur généralisation, qui conduit à la démence. Mais, on l'aura compris, pour que les médicaments soient efficaces, il faudrait établir un diagnostic avant même que le patient ne présente les premiers symptômes.

PROGRESSER DANS LE DIAGNOSTIC

Dans cette optique, l'imagerie par Tomographie par émission de positions (TEP) pourrait être un bon outil car c'est à la fois un mode de détection et de quantification. Cette technique consiste à fixer une molécule radioactive sur un **marqueur biologique** de la maladie ;



Mettre au point des radiotraceurs à injecter à l'homme nécessite des conditions d'hygiène très réglementées (salle blanche) et un équipement pour manipuler la radioactivité (cellules blindées). Ici les laboratoires de l'équipe de Louisa Barré au CI-NAPS à Caen.

puis, à mesurer la radioactivité pour visualiser où et dans quelle proportion s'est fixée la molécule. Cette molécule radioactive que l'on injecte par voie intraveineuse au patient s'appelle un radiotraceur. Aujourd'hui, il en existe déjà pour visualiser les plaques amyloïdes, comme par exemple le **•PIB**. Actuellement, le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) pratique des tests cliniques sur ce traceur en collaboration avec l'équipe du professeur Bruno Dubois de la Pitié Salpêtrière. « Certains sujets sains présentent ces plaques, il s'agit donc d'établir des critères discriminants pour l'élaboration du diagnostic », explique Michel Bottlaender, responsable de la partie TEP de l'étude. Un des inconvénients du PIB pour son utilisation massive est qu'il est marqué au carbone-11, un élément radioactif dont la durée de vie est de seulement 20 mn, ce qui oblige à le produire sur place.

Or, peu de centres de médecine nucléaire disposent de l'équipement et des savoir-faire nécessaires à cette production.

L'équipe de Louisa Barré, du service •**CI-NAPS** à Caen, a élaboré un mode de synthèse conforme à la réglementation française, pour un autre radiotraceur : l'AV45. Marqué au fluor-18, celui-ci a une durée de vie d'environ 2 h ce qui lui permet d'être transporté. Il est actuellement au cœur de deux protocoles d'essais cliniques en partenariat avec des unités de recherche de l'Inserm.

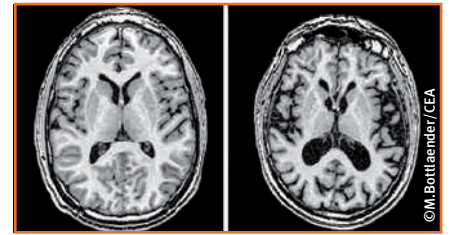
“ Il s'agit de repérer des variations très fines de volume, sur des zones bien déterminées. ”

Aujourd'hui, aucun marqueur ne permet d'établir un diagnostic précoce de façon fiable. C'est un faisceau de concordances qui permet d'estimer la probabilité qu'a le patient de développer la maladie d'Alzheimer dans un futur proche (2 à 3 ans). Les équipes de •**MIRcen**, du SHFJ et de •**NeuroSpin** ont travaillé sur une autre approche en mettant au point le DPA714, un radiotraceur de l'activation des microglies, ces cellules qui viennent nettoyer le cerveau lorsqu'un neurone meurt. Ce phénomène n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer mais son observation dans certaines zones du cerveau pourrait confirmer le diagnostic. Élaborer un radiotraceur n'est pas une

mince affaire. Il faut le synthétiser, s'assurer qu'il n'est pas toxique, comprendre son devenir dans le sang, savoir où il se fixe.

« La radioactivité est la seule chose que l'on est sûr d'observer. Il faut donc s'assurer qu'elle est bien accrochée à la cible que l'on a choisie et pas ailleurs », explique Michel Bottlaender. De plus, les plaques amyloïdes ne sont pas des cibles conventionnelles pour ce type d'examen. « C'est un agrégat et non un récepteur bien spécifique à la surface d'une cellule. Beaucoup d'autres maladies neurodégénératives présentent des agrégats assez similaires, d'où la difficulté de trouver des indicateurs révélateurs de cette maladie », commente Philippe Hantraye, directeur de MIRcen, dont l'équipe tente actuellement de mettre au point un nouveau modèle de la maladie chez le primate qui permettrait de vérifier, entre autres, le métabolisme *in vivo* et la sélectivité du radiotraceur ou d'un éventuel traitement. Pour compliquer le tout, comme il s'agit d'imagerie du cerveau, il faut que la molécule franchisse la barrière qui permet d'isoler le cerveau des poisons : la barrière hémato-encéphalique. Nicolas Tournier, au SHFJ, a mis au point un test simple qui permet de savoir *in vitro* si la molécule d'intérêt passe ou non la fameuse barrière. Pour ce qui est du DPA714, les équipes de •**IFBM** sont en attente de l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour démarrer un essai clinique. « Alors, nous saurons si cette approche présente un intérêt pour le diagnostic précoce ou le suivi de l'efficacité des traitements », s'enthousiasme Michel Bottlaender.

Autre technique pouvant être utilisée, l'Imagerie par résonance magnétique (IRM) révèle, pour sa part, des changements de structure ou de substance dans le cerveau.



La maladie d'Alzheimer détruit progressivement les structures profondes et creuse les sillons du cerveau. À un stade avancé, les modifications sont très distinctes à l'IRM (à droite sujet atteint, à gauche sujet sain). À un stade plus précoce, les modifications fines doivent être mises en évidence par des moyens informatiques.

Par exemple, grâce à cette technique, l'équipe de Bernard Mazoyer du CI-NAPS a associé une accélération prononcée de l'apparition de lésions dans la substance blanche à des symptômes de démence. Pour parvenir à cette conclusion, il a fallu gérer l'acquisition et le traitement de données obtenues chez 10 000 sujets âgés de plus de 65 ans, puis développer un logiciel de détection de cette accélération de l'apparition de lésions.

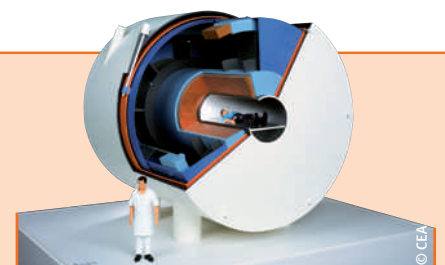
UN OUTIL AUX AVANCÉES PROMETTEUSES

L'imagerie cérébrale de cette pathologie nécessite une analyse fine et complexe. Ainsi, contrairement à la cancérologie, pour laquelle l'objectif sera de statuer sur la présence ou non d'une tumeur, il s'agit là de repérer des variations très fines de volume, sur des zones bien déterminées. Par exemple, l'un des indicateurs de la maladie est une diminution du volume de l'hippocampe, une zone plus petite qu'un dé à coudre située profondément dans le cerveau et particulièrement impliquée dans la mémoire épisodique.

LES HAUTS CHAMPS pour distinguer les détails du cerveau

Pour l'IRM, la logique est simple, plus on augmente l'intensité du champ magnétique, plus on voit de détails. Mais augmenter le champ ne règle pas tout. « L'acquisition du signal à très haut champ fait apparaître de nouveaux effets de contraste, dont il faut savoir tenir compte dans l'exploitation des données », explique Luisa Ciobanu responsable de l'IRM préclinique 17,2T à NeuroSpin. Par exemple, à très hauts champs le fer apparaît plus sombre. On obtient alors des images plus contrastées qui

font ainsi ressortir les zones riches en fer comme les vaisseaux sanguins et les plaques amyloïdes. D'un autre côté, chez l'homme l'utilisation de très hauts champs peut se traduire par des images comportant des zones d'ombre et par une perte de contraste. Pour éviter cette perte d'information, il faut alors coupler à l'aimant un « jeu d'antennes réseaux », dispositif nécessaire pour permettre une excitation homogène des tissus. En septembre 2010, les chercheurs ont validé le principe des antennes et des



Maquette du projet Iseult. Réaliser un IRM à très haut champ pour l'homme nécessite des bobines supraconductrices immenses afin de générer un champ magnétique homogène dans toute la zone d'examen.

algorithmes nécessaires à l'analyse des données sur l'IRM 7T de NeuroSpin, en prévision du projet Iseult d'IRM corps entier de 11,7T pour l'homme.





Dans le cadre d'un diagnostic précoce, l'expertise du radiologue atteint ses limites et l'analyse nécessite un traitement informatique. Or, l'automatisation va de paire avec la normalisation des protocoles d'acquisition. C'est l'un des objectifs du Centre d'acquisition et de traitement d'images (Cati), un consortium dont la mission est d'établir un dialogue entre la recherche clinique et la recherche algorithmique de traitement de l'image. Cati vient d'être lancé dans le cadre national du Plan Alzheimer. « Les gros investissements réalisés dans les équipements d'imagerie médicale ces dernières années ont véritablement fait progresser la qualité des images. Or, pour l'instant seul le monde de la recherche en profite. Le Cati a pour mission de réaliser un véritable transfert de technologie vers le monde de l'hôpital », commente Jean-François Mangin, directeur de recherche au CEA et responsable du Cati. Concrètement, Cati, qui regroupe des acteurs de la recherche sur Alzheimer et l'imagerie cérébrale, s'articule autour de deux axes : d'un côté, centraliser l'évaluation de la qualité et l'analyse des images TEP et d'IRM acquises par un réseau de centres de radiologie et de médecine nucléaire partenaires ; de l'autre, permettre à l'industrie pharmaceutique d'avoir accès à des cohortes de patients bien identifiées. En effet, pour vérifier les effets d'un médicament sur la maladie d'Alzheimer, il faut être sûr que les patients qui le testent sont bien atteints par cette pathologie et non par une autre dont les symptômes sont proches. Mieux encore,



Le SHFJ bénéficie d'une caméra TEP à haute résolution dédiée à la recherche mais surtout de savoir-faire. Le CATI veillera à un transfert de ces connaissances vers les 30 centres de médecine nucléaire français y participant.

à terme, l'imagerie pourrait permettre de classer les patients participants à un essai selon l'état d'avancement de la maladie. Mais auparavant, les études précliniques restent indispensables à la validation d'un traitement. Une étape très sélective où échouent un tiers des candidats médicaments. MIRCen a choisi l'imagerie afin d'utiliser les mêmes techniques d'évaluation de leurs effets sur l'animal que sur l'homme. « C'est un gain de temps, d'efficacité, d'argent et une avancée en termes éthiques car ainsi nos protocoles mobilisent beaucoup moins d'animaux », commente Marc Dhenain, dont l'équipe met au point des modèles de pathologies chez l'animal et des outils d'imagerie pour évaluer des traitements contre la maladie

d'Alzheimer. La grande difficulté est de retrouver chez l'animal des signatures équivalentes à celles que l'on pourrait voir chez l'homme. Ainsi, Marc Dhenain a élaboré des protocoles IRM pour visualiser l'atrophie de l'hippocampe chez le microcèbe, un petit lémurien. « Sur l'image, même de bonne qualité, on ne voit rien, il faut scanner les différentes zones du cerveau pour arriver à circonscrire la zone dont l'évolution est significative et cela représente des mois de travail », reconnaît le chercheur. Avec son expertise, MIRCen est un centre privilégié pour faire les derniers tests précliniques qui précèdent l'étape clinique. C'est pourquoi quatre traitements y sont actuellement en cours d'évaluation. Selon le résultat, les molécules seront testées chez l'homme et évaluées grâce au même protocole d'imagerie.

Marqueur biologique

Changement physiologique mesurable signalant l'apparition d'une pathologie ou d'un certain stade de cette pathologie. Idéalement ce marqueur doit être spécifique de la maladie qu'on étudie.

PIB

Les radiotraceurs utilisés dans la recherche sont désignés en général par leur nom de code attribué par le laboratoire qui les a mis au point.

CI-NAPS

Centre d'Imagerie - Neurosciences et d'Applications aux Pathologies.

MIRCen

Centre de recherche préclinique spécialisée dans les maladies neurodégénératives.

NeuroSpin

Grande infrastructure d'imagerie cérébrale en champs intenses.

PBM

Institut d'imagerie biomédicale qui regroupe le SHFJ, NeuroSpin et MIRCen.

3 QUESTIONS À ANNE FLÜRY-HÉRARD, chef de l'Institut d'imagerie biomédicale (I²BM).

Pourquoi l'I²BM s'intéresse-t-il à la maladie d'Alzheimer ?

Elle s'inscrit dans nos priorités en imagerie cérébrale : observer le cerveau à l'échelle



du millimètre, accélérer l'évaluation de thérapies contre les maladies

neurodégénératives, élaborer et harmoniser les protocoles de traitements des données. Ainsi, le CEA pilote le projet Cati, soutenu par le plan Alzheimer. Ces travaux pourront ensuite être adaptés à d'autres pathologies comme la sclérose en plaque, l'épilepsie...

Comment l'institut cultive-t-il l'excellence en parallèle de la mise à disposition de plateformes et de savoir-faire ?

En couplant des recherches cliniques à des enjeux scientifiques et technologiques ambitieux comme la mise en place d'un IRM corps entier pour l'homme de 11,7T (projet Iseult), l'analyse des champs magnétiques

très faibles issus de notre cerveau (magnétoencéphalographie) ou la multimodalité, c'est-à-dire le développement de méthodes pour analyser une combinaison d'images acquises par différentes techniques (IRM anatomique, TEP, IRM fonctionnelle...).

Quelle est la particularité de l'I²BM dans le monde de l'imagerie ?

Nous savons faire collaborer des chercheurs d'horizons très divers : mathématiciens, informaticiens, biologistes, chimistes... Un exemple illustratif est le partenariat avec les équipes de la Direction des sciences de la matière du CEA, sans lesquelles un projet comme Iseult ne serait pas possible.





PREMIÈRE MONDIALE : succès d'un essai clinique de thérapie génique pour la β -thalassémie

Un jeune adulte atteint d'une maladie génétique grave du sang, la β -thalassémie, a été traité avec succès grâce à un protocole de thérapie génique développé par les chercheurs de l'iMETI. C'est la première fois qu'une thérapie génique efficace est développée pour une maladie génétique aussi fréquente ! Près de 200 000 enfants naissent en effet chaque année dans le monde avec cette maladie.

La β -thalassémie est due à un défaut du gène codant pour la β -globine, un constituant essentiel de la molécule d'hémoglobine qui transporte l'oxygène dans les globules rouges.

Dans les formes sévères de β -thalassémie, les patients souffrent d'anémie profonde. Leur survie est assurée par des transfusions sanguines régulières et l'élimination systématique du fer pour éviter la toxicité de ce dernier. Le seul traitement disponible actuellement conduisant à la guérison du malade est une greffe de moelle osseuse, traitement qui reste soumis à la difficulté de trouver un donneur compatible et à un risque substantiel de rejet de greffe.

Envisagée depuis près de trente ans, cette thérapie génique représente en réalité un véritable défi technologique.

Plusieurs obstacles majeurs ont dû être levés : réussir à transférer un gène de grande taille, à l'intégrer dans une grande proportion de **cellules souches hématopoïétiques** et à l'exprimer fortement et essentiellement dans les globules rouges. C'est ce qu'ont réussi les chercheurs en développant un nouveau vecteur dérivé du virus d'immunodéficience humaine inactivé. Cette thérapie génique s'avère suffisamment efficace pour que, plus de trois ans après le début du traitement, le patient traité n'ait plus besoin de transfusions sanguines pour mener une existence normale.

Au vu de ce premier succès, l'essai clinique mené par des équipes de recherche associant le CEA, l'Inserm, plusieurs hôpitaux, des universités françaises et américaines et la société bluebird bio (anciennement Genetix Pharmaceuticals) va être poursuivi, offrant un véritable espoir pour les 80% de malades ne pouvant pas avoir accès à une greffe de moelle osseuse.

Cellules souches hématopoïétiques
Cellules souches à la base de la production de toutes les cellules sanguines.

À lire :
Cavazzana-Calvo et al., 2010, Nature

philippe.leboulch@cea.fr



L'équipe du Professeur Ph. Leboulch (à droite sur la photo), à l'iMETI

NEUROSCIENCES

Il n'y a pas d'âge pour apprendre à lire

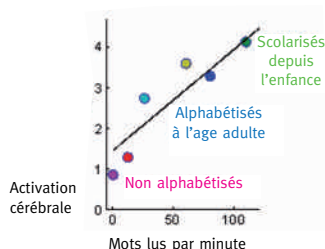
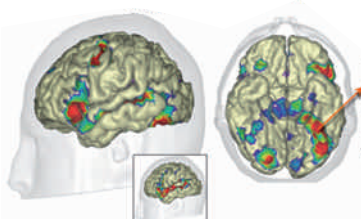


Quel est l'impact de l'acquisition de la lecture sur le fonctionnement cérébral ? L'écriture est une invention trop récente pour avoir influencé l'évolution génétique humaine et son apprentissage ne peut reposer que sur un « recyclage » de régions cérébrales préexistantes, initialement dédiées à d'autres fonctions. Pour mieux comprendre ce processus, les chercheurs de NeuroSpin ont lancé une vaste étude d'IRM fonctionnelle afin de comparer l'activité cérébrale d'adultes diversement alphabétisés : analphabètes,

non-scolarisés dans l'enfance mais ayant appris à lire à l'âge adulte ou scolarisés depuis l'enfance. Et ils ont montré que l'impact de l'alphabétisation est bien plus étendu que ce que l'on pensait ! En effet, apprendre à lire augmente les réponses des aires visuelles du cerveau ainsi que la région du cortex auditif impliquée dans le codage des phonèmes, les plus petits éléments significatifs du langage parlé (comme « b » ou « ch »). Lors de l'apprentissage de la lecture, c'est le cortex visuel qui se réorganise

en partie, par compétition entre l'activité nouvelle de lecture et les activités plus anciennes de reconnaissance des visages et des objets. Et ces effets sont visibles autant chez les personnes scolarisées dans l'enfance que chez celles qui ont suivi des cours d'alphabétisation à l'âge adulte, même si ces dernières n'atteignent que rarement les mêmes performances de lecture. Avec ces résultats les chercheurs suggèrent que cette différence pourrait n'être due qu'à leur moindre entraînement : il n'y aurait ainsi pas de période critique pour l'apprentissage !

Augmentation d'activation cérébrale en réponse à des phrases écrites.



IRM fonctionnelle
Imagerie par résonance magnétique qui permet de déterminer l'activité du cerveau d'une personne lorsqu'elle effectue une tâche.

À lire :
S. Dehaene et al., Science, 2010

stanislas.dehaene@cea.fr

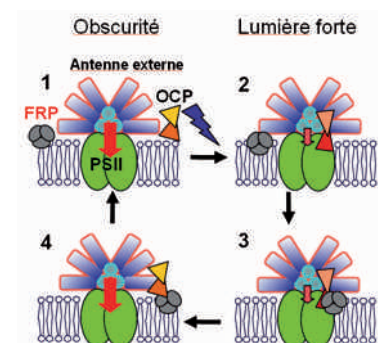
La réponse à des lumières changeantes chez les **CYANO-BACTÉRIES**



Comme les plantes, les cyanobactéries sont capables de convertir l'énergie lumineuse en énergie chimique et doivent se protéger d'un excès de lumière qui peut les tuer. Il y a quelques années, des chercheurs de l'iBiTec-S ont découvert un mécanisme de protection impliquant une protéine photoactive, l'Orange Caroténoïde Protéine (OCP). Cette molécule possède la faculté de changer de couleur en réponse à une excitation lumineuse : son passage de la forme inactive (orange) en une forme active (rouge) induit la réduction de la lumière arrivant aux complexes collecteurs d'énergie. Quand la lumière diminue, le processus doit être inversé, mais par quels mécanismes ? Grâce notamment à une nouvelle protéine essentielle pour la récupération de la capacité maximale de transfert d'énergie, que ces mêmes chercheurs viennent d'identifier, la protéine FRP.

À lire :
Boulay et al., 2010, PNAS

diana.kirilovsky@cea.fr



Modèle du mécanisme de photoprotection :
1/ À l'obscurité, l'OCP est orange et inactive; presque toute la lumière absorbée est utilisée pour faire la photosynthèse (flèche rouge).
2/ Sous une forte lumière, toute l'OCP est convertie à la forme active rouge qui s'attache à l'antenne externe, diminuant l'énergie arrivant au centre réactionnel (PSII).
3/ La protéine FRP s'attache à la forme rouge de l'OCP et aide à son détachement de l'antenne.
4/ L'OCP devient orange et de nouveau toute l'énergie sert à faire de la photosynthèse.

ASTHME

La prédisposition génétique n'explique pas tout



L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches qui touche 3,5 millions de personnes en France, dont un million d'enfants. Elle est favorisée par une prédisposition génétique et par l'exposition à certains facteurs environnementaux.

Plus de 164 scientifiques de 19 pays réunis au sein du consortium **Gabriel**, ont réalisé une étude génétique de grande ampleur à laquelle ont participé 26 000 personnes, permettant de caractériser cette maladie complexe. La quasi-totalité des 15 milliards de tests génétiques de cette étude ont été effectués au sein du Centre national de génotypage (IG), à Évry.

L'analyse statistique des données a permis d'identifier des variants génétiques dans au moins six gènes favorisant l'apparition de l'asthme. Ces gènes sont impliqués dans des voies physiologiques différentes alertant le système immunitaire

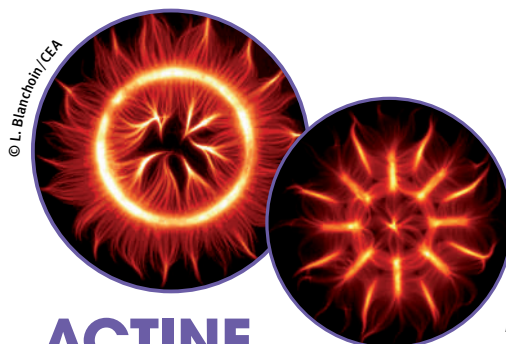
d'altérations de la muqueuse bronchique et activant l'inflammation des voies aériennes ; ce qui explique le caractère hétérogène de cette maladie.

Ces variants génétiques rendent compte d'environ un tiers des cas d'asthme apparaissant dans l'enfance. À présent, l'une des priorités est de caractériser les interactions de ces gènes avec l'environnement afin d'identifier des stratégies de prévention ciblées.

Gabriel
Gabriel rassemble 23 groupes de recherche français, britanniques, canadiens et australiens.

À lire :
Moffatt et al. 2010, N. Engl. J. Med.

marc.lathrop@cea.fr



© L. Blanchoin/CEA

Les filaments d'actine, polymérisant à partir d'une microstructure en verre en forme de cercle (image de gauche) ou d'étoile (image de droite), interagissent pour donner des réseaux complexes de structures très différentes. L'image de droite est une superposition de 30 clichés obtenus avec des microstructures identiques.

ACTINE

Un acteur de l'architecture cellulaire sous contrôle



Une équipe de recherche a réussi à déterminer comment s'assemblent les filaments d'actine, ces composés qui jouent un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que la **motilité** ou la division cellulaire. Grâce à l'utilisation d'outils biomimétiques, les chercheurs de l'IRSTV, du CNRS et de l'UJF ont observé expérimentalement les modalités d'assemblage des réseaux de ces filaments et déterminé par modélisation informatique les lois mécaniques et probabilistes qui régissent leur dynamique de formation. Avec ces travaux, ils dévoilent les mécanismes moléculaires et physiques encore méconnus de cette dynamique

extrêmement complexe et ouvrent également la voie au développement de nouvelles technologies. Désormais capables de contrôler la formation d'architectures de filaments d'actine, ils vont pouvoir concevoir de nouveaux nano-composés à géométrie complexe, tels que des nano-circuits électroniques en trois dimensions.

Motilité
Capacité à effectuer des mouvements

À lire :
Reymann et al., 2010, Nature Materials

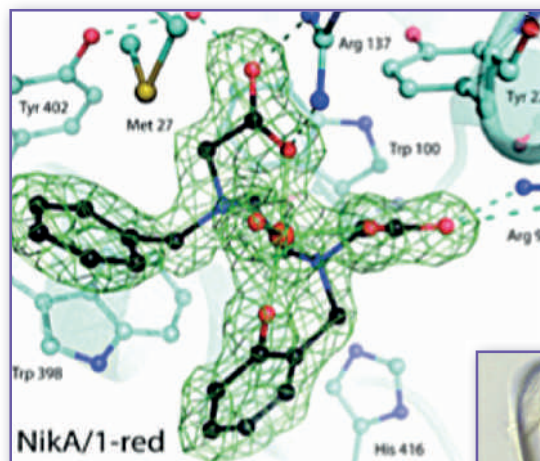
laurent.blanchoin@cea.fr
manuel.thery@cea.fr

LES MÉTALLOENZYMES ARTIFICIELLES, ou la chimie de synthèse de demain



La synthèse chimique d'une molécule nécessite fréquemment de procéder à des phases de purification lourdes et coûteuses. En général, la nature est plus performante : les enzymes sont souvent capables de fabriquer directement la molécule d'intérêt ! D'où l'idée de combiner chimie et biologie pour créer des métalloenzymes artificielles, molécules constituées d'un catalyseur chimique inséré dans une structure protéique inactive.

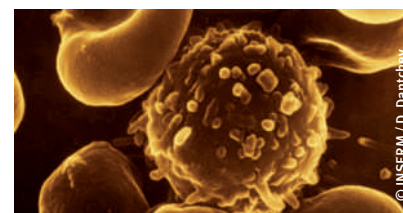
Des chercheurs de l'iRTSV et de l'IBS viennent de créer une telle métalloenzyme et ont observé son fonctionnement par cristallographie aux rayons X. Ils ont ainsi pu voir la plupart des étapes de la réaction dictée par le catalyseur chimique, ce qu'aucun chimiste n'avait réussi à faire au sein d'un cristal. Il s'agit d'une étape essentielle pour étudier et moduler ce catalyseur hybride afin de développer des métalloenzymes performantes pour des applications industrielles.



Sous forme cristallisée la protéine reste active. La réaction chimique peut avoir lieu et il devient possible d'étudier la structure du site actif de la métalloenzyme.

À lire :
Cavazza et al., 2010, Nature Chemistry
stephane.menage@cea.fr
christine.cavazza@ibs.fr

NKX3.1 Frein ou moteur de la prolifération cellulaire



Lymphocyte T entouré d'hématies.

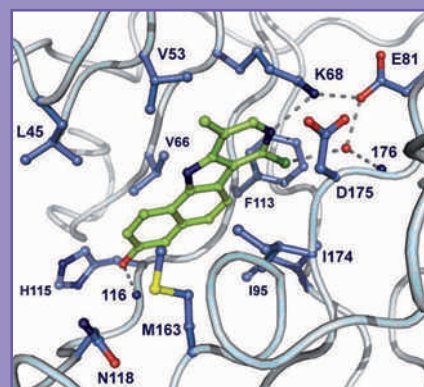
Son nom est NKX3.1. Cette protéine est connue comme suppresseur de tumeur dans les cancers de la prostate, mais s'avère également être un accélérateur de la prolifération cellulaire dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et plus particulièrement des LAL-T dans lesquelles on trouve souvent une expression anormale d'un facteur de transcription appelé *T-cell Acute Leukemia 1* (TAL1). C'est ce que viennent de démontrer des chercheurs de l'iRCM qui ont réussi, grâce à leurs modèles expérimentaux de culture et de greffe des LAL-T humaines, à mettre en évidence le lien entre TAL1 et NKX3.1. Une avancée importante pour la compréhension de ces cancers fréquents en pédiatrie.

À lire :
Kusy et al., 2010, J. Exp. Med. (2010)
francoise.pflumio@cea.fr
paul-henri.romeo@cea.fr

Une nouvelle cible pour des traitements anti-cancéreux



Des chercheurs de l'iRTSV, de l'IBS et de l'Institut Curie viennent d'identifier un nouveau mode d'action de l'ellipticine, une molécule connue pour ses propriétés anticancéreuses mais inutilisée du fait de ses effets secondaires. Ils ont sélectionné des dérivés de cette molécule ciblant spécifiquement CK2, une protéine kinase dérégulée dans de nombreux cancers, et mis en évidence leur potentiel anti-tumoral. Grâce à leur mode d'action très sélectif, ces dérivés sont particulièrement actifs tout en présentant un risque d'effets secondaires beaucoup plus faible. Avec ces résultats, s'ouvrent de nouvelles perspectives pour la conception de futurs traitements contre le cancer.



Cette structure cristallographique montre comment un dérivé de l'ellipticine (vert) inhibe la protéine kinase CK2 (bleu). La structure plane de cette molécule chimique lui permet de s'engager dans le site catalytique et ainsi de prendre la place du substrat de l'enzyme.

À lire :
Prudent et al., 2010, Cancer Research
claude.cochet@cea.fr
jean-baptiste.reiser@ibs.fr

ÉVÉNEMENT

Le CEA est partenaire du 7^e forum mondial
des sciences de la vie qui aura lieu
du 27 au 29 mars, à Lyon



DISCOVER
 DEBATE
 NETWORK
**7TH WORLD
LIFE SCIENCES FORUM**
March 27-29, 2011 - Lyon, France

Trois jours de découverte, de débats, de rencontres
autour de 60 sessions et tables rondes, en présence
de plus de 180 orateurs internationaux.

[www](http://www.biovision.org) TOUTES LES INFORMATIONS SUR LE SITE [WWW.BIOVISION.ORG](http://www.biovision.org)

À VOIR



LCI et **Aviesan**

lancent LCI Santé

Depuis septembre, l'Aviesan, l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé, est partenaire de la chaîne LCI dans le cadre de sa rubrique LCI Santé.

6 minutes pour prendre connaissance des découvertes réalisées dans le domaine de la santé et de la recherche médicale au sein des laboratoires des membres de l'Alliance.

Cette émission est multidiffusée ; rendez-vous chaque semaine **le vendredi à 9h50, le samedi à 14h50 et 17h50 et le dimanche.**

À LIRE



Mieux connaître la nature

Y a-t-il un risque toxique à consommer des baies, du gibier ou le fruit de sa pêche? Quels sont les intérêts nutritionnels de ces produits? Henri Benech pharmacologue et chercheur à l'iBiTec-S, Fabrice Bruneel, médecin et David Duputel, historien d'art, se sont associés pour répondre à ces questions et même vous donner quelques recettes.

Henri Benech, Fabrice Bruneel, David Duputel.
Éditions Gerfaut

