Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA I N°11 / JUIN 2012

L'influence du polymorphisme génétique sur la lecture
P. 10

Objectif nouveaux vaccins

Comment booster leurs effets

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE
cea

SOMMAIRE

partager

CERTIFICATION QUALITÉ pour un laboratoire de l'institut de génomique 3

DES EXPERTS ÉVALUENT les recherches en imagerie *in vivo* du CEA

...

DÉCODER

NOUVEAUX VACCINS : comment booster leurs effets 6

AVANCER

Mieux visualiser les signes précurseurs de **LA MALADIE D'ALZHEIMER** 9

Suivre à la trace **LE ZINC**

LES COPROLITHES, une ressource pour l'étude du génome d'une espèce éteinte

...

À NOTER

ÉVÉNEMENT : Forum Science, Recherche et Société 12

NOS INSTITUTS

iBiTec-S Institut de biologie et de technologies de Saclay

I²BM Institut d'imagerie biomédicale

iMETI Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes

IBS Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel

iRCM Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire

iRTSV Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant

iBEB Institut de biologie environnementale et biotechnologies

IG Institut de génomique

TS Technologies pour la santé

TOX Toxicologie

FAR Centre de Fontenay-aux-Roses

Éditeur : CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex **I Directeur de la publication :** Gilles Bloch **I Rédacteur en chef :** Claire Abou (01 46 54 88 22)
Ont participé à ce numéro : Fanny Genest, Christophe Perrin, Mathieu Jahnich, Isabelle Philippe et Capucine Romefort. **I ISSN :** 0753-3454 **I Conception et réalisation :** MAKASSAR **I Impression :** Imprimerie BM

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

MIX From responsible sources FSC www.fsc.org FSC®

IMPRIM'VERT

Cap sur les VACCINS innovants

Comme le rappelle l'OMS[1], la vaccination est l'une des interventions de santé publique parmi les plus efficaces et les plus économiques. Elle a permis d'éradiquer la Variole, de réduire de 99 % l'incidence mondiale de la Poliomyélite et de diminuer de façon spectaculaire la mortalité de maladies telles que le Tétanos. Néanmoins, les pathologies infectieuses connaissent aujourd'hui un second souffle, lié à la multiplication et la rapidité des flux de populations, à l'urbanisation et aux changements climatiques. Pour répondre à la recrudescence de pathologies prévisibles, telle la Tuberculose, et à l'émergence d'autres « imprévisibles », comme le fut celle provoquée par le virus Chikungunya, les vaccins devront être résolument innovants. Prévisibles ou non, nombre de maladies infectieuses résistent aujourd'hui aux stratégies vaccinales classiques.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les recherches de la Direction des sciences du vivant du CEA, décrites dans ce numéro de *Bio'Actif*, sur les nouvelles stratégies de vaccination qui ciblent le Sida, le Chikungunya ou encore la Tuberculose. Outre les compétences reconnues de ses équipes en immunologie, en design de protéines et en bioimagerie, l'atout du CEA est la présence sur son centre de Fontenay-aux-Roses d'une plateforme unique pour mener des essais précliniques, essentiels dans le design de nouveaux vaccins.

> **« Prévisibles ou non, nombre de maladies infectieuses résistent aujourd'hui aux stratégies vaccinales classiques. »**

Autre originalité : son centre d'imagerie MIRCen, qui dispose d'outils d'imagerie IRM et TEP adaptés aux niveaux de sûreté biologique exigés. Signe fort de reconnaissance de leurs expertises et des enjeux de leurs travaux, les chercheurs du CEA et leurs partenaires (CNRS, Inserm, Institut Pasteur, industriels) bénéficient d'un soutien financier des Investissements d'Avenir de 27 millions d'euros pour la mise en place de l'infrastructure nationale IDMIT. Celle-ci rassemblera des technologies de monitorage immunologique et d'imagerie *in vivo* très avancées pour l'analyse d'efficacité et d'innocuité de thérapies innovantes des maladies infectieuses.

Également au sommaire de ce numéro, le CEA signe un contrat pluriannuel avec Fermentalg et le projet GreenStars, dont il est partenaire, se voit attribuer un financement des Investissements d'Avenir de 160 millions d'euros sur dix ans. Autant de signes de reconnaissance pour un autre enjeu de ce XXIe siècle : la production de biocarburants.

Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

[1] *La vaccination dans le monde : Vision et stratégie 2006-2015, Édition OMS/Unicef.*

Certification qualité pour un laboratoire de l'institut de génomique

IG

Le Laboratoire d'Analyses Bioinformatiques pour la Génomique et le Métabolisme (LABGeM) du CEA-IG a été certifié ISO 9001:2008 en janvier dernier. Il a été encouragé dans cette démarche par le •***GIS IBISA***, coordinateur de la politique nationale de labellisation et de soutien aux plateformes et infrastructures en sciences du vivant. Le LABGeM engage ainsi une démarche qualité pour maintenir au plus haut niveau ses moyens, ses compétences et sa visibilité dans le cadre de ses collaborations et prestations de services. Il assure notamment le développement de la plateforme MicroScope dédiée à la génomique comparative et à l'exploration du métabolisme bactérien. Depuis son ouverture en 2004, celle-ci traite un nombre croissant de projets, dont certains requèrent de nouvelles méthodologies reposant sur les recherches du LABGeM. Cette évolution a largement motivé sa démarche de certification.

Le CEA compte ainsi trois plateformes certifiées au sein du réseau IBISA qui en totalise 24, les deux premières étant issues de l'IBS (CEA/CNRS/Université Joseph Fourier) et du CEA-iRTSV à Grenoble.

Préparation de fragments d'ADN pour amplification dans un laboratoire du CEA-IG.

GIS IBISA
Groupement d'intérêt scientifique "infrastructures en biologie, santé et agronomie". http://www.ibisa.net/

alexandra.calteau@cea.fr

www.genoscope.cns.fr/agc/microscope/
www.genoscope.cns.fr/agc/website/

Des experts évaluent les recherches en imagerie *in vivo* du CEA

I²BM

De gauche à droite : Kamil Ugurbil, Jacques Souquet, Gou-Chung Chi, Tim Behrens, Claire E. Max, Thomas W. Ebbesen, Alain Hervé, Serge Haroche, Catherine Cesarsky et Bengt Langström.

Le Visiting Committee du CEA s'est réuni à l'invitation de Catherine Césarsky, Haut-Commissaire à l'énergie atomique, du 19 au 21 mars 2012 à Orsay, Fontenay-aux-Roses et Saclay. Ses membres, experts scientifiques de renommée internationale, ont ainsi pu évaluer les recherches menées dans le domaine de l'imagerie *in vivo*. Ils ont visité les installations d'imagerie biomédicales du CEA : le SHFJ à Orsay, MIRCen à Fontenay-aux-Roses, NeuroSpin à Saclay et des installations de recherche des sciences de la matière de Saclay. En complément de ces visites, les chercheurs ont détaillé les travaux réalisés depuis les domaines très amont en instrumentation et en électronique jusqu'aux applications précliniques et cliniques. Ils ont partagé, à l'issue de ces trois journées, leurs premières conclusions, estimant que plusieurs des activités ou installations se placent aux tout premiers rangs mondiaux et encourageant le CEA à poursuivre son engagement dans ces domaines.

Un projet pour révéler **LES EFFETS BÉNÉFIQUES DES VENINS**

iBiTec-S

© imagelibrary

Le projet Venomics, qui a pour but d'identifier des molécules thérapeutiques à partir de venins animaux, vient d'être lancé. Doté d'un budget de 6 millions d'euros sur quatre ans, il est mis en œuvre par un consortium européen dirigé par la start-up française VenomeTech et composé de trois partenaires académiques et cinq PME. Le projet, coordonné par le CEA, inclut deux équipes du CEA-iBiTec-S à Saclay. L'une est impliquée dans les travaux de transcriptomique, l'autre dans les activités de synthèse chimique et également de tests de liaison sur certains récepteurs.

Les venins, essentiellement de petits peptides, présentent un fort potentiel pour traiter des pathologies telles que la douleur, le cancer, le diabète et les maladies vasculaires. Il s'agit dans un premier temps de constituer une banque de venins et de tissus, puis de les analyser. Cette exploration demande de nouvelles technologies en transcriptomique, protéomique et production de peptides. Des approches recombinantes ou chimiques seront développées afin de constituer une librairie de peptides qui sera criblée sur des cibles pharmacologiques d'intérêt thérapeutique. À ce jour, les chercheurs ont procédé à la dissection des appareils venimeux de 85 mygales, 25 scorpions et d'une trentaine d'espèces de cônes (mollusques marins). L'annotation d'environ 200 transcriptomes des appareils venimeux de 200 espèces terrestres (serpents, scorpions, araignées…) et marines (cônes, méduses…) est envisagée.

Des chercheurs du CEA lauréats du trophée du **prix Roberval**

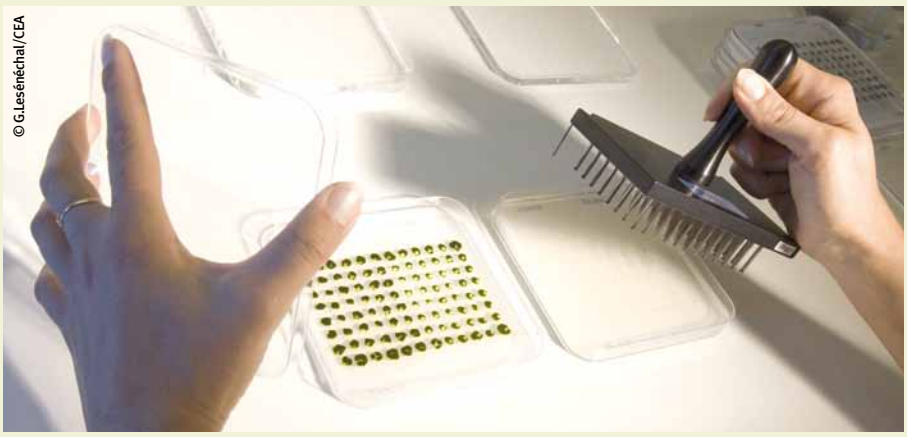
I²BM

Pour la 25e édition du prix Roberval, le jury a attribué un trophée à l'ensemble des coordinateurs et rédacteurs d'une série de livres sur les nanosciences et les nanotechnologies à laquelle ont participé des membres du CEA-I²BM et de la Direction de la Recherche Technologique (DRT) du CEA. Le trophée est la plus haute distinction du prix Roberval. Bertrand Tavitian, Frédéric Ducongé et Frédéric Dollé du CEA-I²BM ainsi qu'Isabelle Texier Nogues et Patrick Boisseau de la DRT, ont apporté leur expertise pour l'écriture de chapitres sur l'utilisation des nanoparticules comme agent d'imagerie et de traitement pour les études *in vivo*. Le prix Roberval est un concours international francophone qui récompense chaque année des œuvres littéraires, audiovisuelles ou multimédias, consacrées à l'explication des sciences et des technologies.

Investissements d'Avenir : GreenStars pour l'industrialisation des micro-algues

INVESTISSEMENTS D'AVENIR

iBEB


© G.Lesénéchal/CEA

Le projet GreenStars est retenu dans le cadre de l'appel à projet des Investissements d'Avenir « Instituts d'excellence sur les énergies décarbonées ». Son objectif est d'unir l'expertise et les technologies de la recherche académique française sur les micro-algues tout en créant une synergie avec les industriels. L'exploitation des micro-algues permettrait de développer des produits innovants, naturels et fonctionnels dans les secteurs de l'énergie (biocarburant), de la chimie verte, de la nutrition humaine et animale, et de la cosmétique. Elle présente l'avantage majeur de ne pas se faire au détriment des terres agricoles, d'utiliser le CO_2 d'origine industrielle et des nutriments issus des rejets des activités humaines. Avec GreenStars, la France se dotera d'une vision industrielle de l'ensemble de la chaîne de production des micro-algues afin que cette filière devienne efficace et rentable. La Direction des sciences du vivant du CEA contribue à ce projet porteur d'avenir avec sa plateforme HelioBiotec située sur le centre de Cadarache et avec l'expertise de ses chercheurs allant de la génétique des micro-algues à l'optimisation des conditions de cultures en passant par l'extraction des lipides d'intérêts.

Fermentalg, société collaborant avec la DSV (voir ci-contre) fait également partie des 45 partenaires rassemblés autour de GreenStars. Porté par l'INRA, ce projet bénéficiera d'un budget de 160 millions d'euros sur 10 ans dont 20 % de fonds publics.

L'atome et les maladies neurodégénératives, pour raviver **L'ESPRIT SCIENTIFIQUE** chez les jeunes

FAR

Sur le centre CEA de Fontenay-aux-Roses, ils ont visité le bâtiment le plus ancien et le plus récent. Le jeudi 12 avril, les élèves de seconde du lycée Corneille de La Celle-Saint-Cloud ont ainsi découvert la pile Zoé, premier réacteur nucléaire français.

Lycéen spécialement équipé pour une visite de MIRCen.

Ensuite, ils ont rencontré les chercheurs et vu les laboratoires du centre de recherche préclinique sur les maladies neurodégénératives, MIRCen. Ce parcours s'inscrivait dans une série de visites, conférences, expositions et ateliers pédagogiques organisés à l'occasion de l'anniversaire de la mort de Louis de Broglie par la mairie de Louveciennes (92), ville natale du physicien. Le centre CEA de Fontenay-aux-Roses, à l'instar de celui de Saclay, a participé à cet événement dont l'objectif affiché est de raviver l'esprit scientifique chez les jeunes. Espérons que c'est chose faite après plus de trois heures de visites, questions et échanges avec les scientifiques du CEA.

Indicia Biotechnology rachète **Immuno'line™**

iBiTec-S

La ligne de prestations de service, Immuno'line™, dans le domaine de l'évaluation de l'immunogénicité des biomédicaments issue des technologies et compétences du CEA-iBiTec-S a été cédée par la société Protéus à Indicia Biotechnology. Depuis décembre 2011, cette entreprise française dispose ainsi d'un outil d'aide à la décision qui permet de prédire le potentiel immunogène d'un candidat médicament très tôt dans le processus de développement clinique de la molécule. En effet, l'un des freins au développement de protéines thérapeutiques est que, étant issues du vivant, elles peuvent induire une réponse immunitaire chez le patient traité, qui peut neutraliser leur effet thérapeutique ou même provoquer des effets secondaires.

Nouveau partenariat dans la bio-production de lipides à partir de micro-algues

iRTSV iBEB

Des équipes des instituts iRTSV et iBEB du CEA ont signé un contrat cadre de collaboration pluriannuel avec Fermentalg, société française précurseur de la bio-production de molécules chimiques à partir de micro-algues.
Celle-ci dispose aujourd'hui d'une large avance technologique sur le plan européen, qui lui permet de viser une exploitation industrielle dans un proche avenir dans des domaines tels que les bioénergies, l'alimentation animale, les cosmétiques…
Les recherches menées par le CEA dans ce domaine portent sur l'analyse du métabolisme et du génome de micro-algues, cyanobactéries et protistes, en particulier dans la perspective d'une production de lipides. Les deux partenaires sont désormais en mesure de partager toutes leurs connaissances respectives avec un objectif commun de mise sur le marché de procédés de production de micro-algues dans le cadre d'une exploitation industrielle par Fermentalg.

Culture de micro-algues et cyanobactéries en conditions contrôlées au CEA/Cadarache.

RECHERCHE

NOUVEAUX VACCINS : COMMENT BOOSTER LEURS EFFETS

Les nouvelles stratégies vaccinales, comme les vaccins à ADN ou les nouveaux vaccins issus de protéines, nécessitent encore des ajustements technologiques pour augmenter leur efficacité. C'est alors qu'interviennent les chercheurs des sciences du vivant du CEA avec leurs compétences en immunologie, immuno-analyse, bioimagerie et design des protéines. Objectif : booster la réaction immunitaire.

La liste est longue : Dengue, Paludisme, Sida, Hépatite C, Tuberculose[1], Chikungunya… Autant de maladies graves contre lesquelles il n'existe pas de vaccin. Pourquoi ? Les vaccins classiques fondés sur le microorganisme infectieux préalablement atténué ou tué ne permettent pas de protéger contre ces pathologies et parfois même causent des effets secondaires. Les scientifiques depuis quelques années font preuve d'inventivité pour trouver des modes alternatifs de vaccination.

Le principe d'un vaccin est de présenter des ***•antigènes*** au système immunitaire afin de déclencher une réponse spécifique et durable contre une maladie donnée. Cette réponse est complexe. Elle comprend notamment la réponse cellulaire, impliquant des cellules, les lymphocytes T, qui vont tuer les cellules infectées par l'agent pathogène ainsi que la réponse humorale, représentée par les anticorps qui circulent dans le sang et la lymphe. Produits par les lymphocytes B, les anticorps permettent de neutraliser le pathogène. Ainsi lors d'une infection, l'organisme déjà sensibilisé grâce au vaccin réagit de façon spécifique et immédiate, donc efficace. Plutôt que d'utiliser des vaccins constitués du virus entier, les scientifiques proposent de nouvelles stratégies se concentrant sur un ou quelques antigènes. Une solution est d'employer comme vaccin une portion d'ADN codant pour un ou plusieurs antigènes (vaccin à ADN). Dans ce cas, la machinerie cellulaire de l'hôte est détournée pour les fabriquer. Une autre solution consiste à présenter directement l'antigène (vaccin protéine) ou un de ses fragments (vaccin peptidique). Malheureusement, leur présentation, par rapport au micro-organisme entier qui peut en afficher un grand nombre selon sa taille, n'a pas autant d'effets sur le système immunitaire. Il faut alors sélectionner le bon antigène et faire en sorte de booster son efficacité.

© P. Stroppa/CEA

Introduction d'un échantillon dans un cytomètre pour quantifier et caractériser ses cellules. Cet outil est notamment utilisé au SIV-iMETI pour étudier la réponse immunitaire.

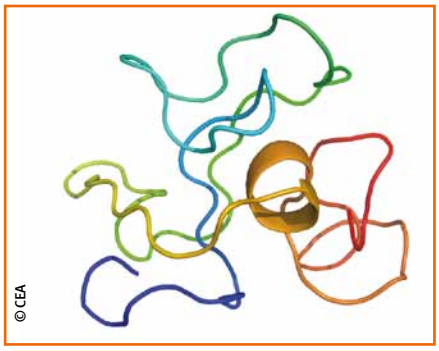
L'ÉTUDE DE LA RÉPONSE CELLULAIRE

L'équipe de Bernard Maillère du CEA-iBiTec-S[2] a mis au point une approche cellulaire permettant de prédire l'intensité de la réponse cellulaire provoquée par un antigène, et même de préciser quelles sont ses parties (épitopes) qui induisent la réponse la plus forte.

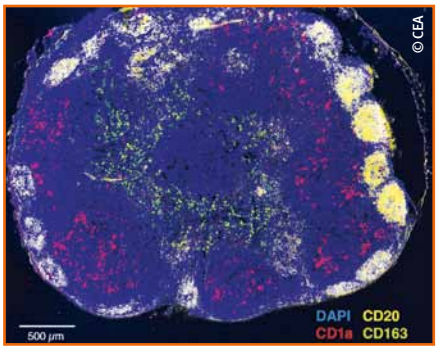
Leur postulat : le nombre de lymphocytes T spécifiques produits lors d'une première mise en présence d'un antigène par vaccination est lié aux types de lymphocytes T préexistant dans le sang avant infection, *« même s'il ne s'agit que d'une cellule sur un million »*, précise Bernard Maillère. Encore faut-il d'une part, être en mesure de détecter cette cellule sur un million et d'autre part, de proposer des conclusions significatives pour une population entière. Dans ce but, le laboratoire a constitué une banque de cellules sanguines issues de donneurs représentatifs de la population occidentale, ce qui leur offre la possibilité de tester *in vitro* l'action de l'antigène dans de nombreux «sangs types». En collaboration avec la société Indicia Biotechnology, ils ont validé et breveté le concept sous le nom d'Immuno'line™. *«L'intérêt de sélectionner les épitopes les plus actifs est de concevoir un vaccin qui ne soit pas une protéine entière, compliquée à produire, mais un fragment qui peut être synthétisé chimiquement. La production est plus simple et la mise sur le marché peut être plus rapide»*, souligne Bernard Maillère. Le chercheur a ainsi identifié et breveté des épitopes d'intérêt dans le cadre d'un ***•vaccin thérapeutique*** contre le cancer ou de vaccin contre l'Hépatite C, dont l'efficacité clinique devrait être bientôt explorée par la start-up Vaxeal.

LA RECHERCHE DE NOUVEAUX VACCINS

Épitope, protéine ou ADN, les nouveaux vaccins sont en général injectés avec un adjuvant. Ce composé chimique déclenche localement une inflammation, cette rougeur désagréable qui est la manifestation visible du recrutement des cellules immunitaires autour du site d'injection. Mais une fois que les cellules affluent, l'antigène doit être suffisamment présent et «visible» pour qu'elles puissent le prendre en charge. C'est la mission qu'a reçu Michel Léonetti, chercheur au CEA-iBiTec-S[3] et spécialiste des protéines, sur la protéine Tat. Cette dernière, exprimée par le VIH, est un excellent candidat pour un vaccin contre le virus du Sida. En observant des individus séropositifs mais ne développant pas de symptômes, les scientifiques ont détecté qu'ils présentaient une réponse immunitaire forte contre cette protéine. Mais, Tat seule n'enclenche qu'une faible réaction. Pour la rendre plus ***•immunogène***, les chercheurs lui ont associé un sucre sulfaté. *« La structure de Tat est très instable, ce qui fait qu'en quelques secondes, elle est dégradée. Avec le sucre sulfaté, elle est stabilisée et reste disponible plus longtemps »*, décrypte Michel Léonetti. Pari tenu : l'immunogénicité multipliée par 100 chez la souris a conduit au dépôt d'un brevet et à des essais vaccinaux chez le primate.



Représentation de la protéine Tat du VIH. En lui associant un sucre sulfaté au niveau du filament jaune d'or, les chercheurs ont renforcé son caractère immunogène.



Ganglion lymphatique après injection sous cutanée d'un vaccin à ADN : les macrophages (en vert) et les cellules dendritiques (en rouge) présentent les antigènes capturés aux lymphocytes T.

Les chercheurs sont allés plus loin. Sachant que de nombreuses cellules présentent à leur surface ce sucre sulfaté, ils ont eu l'idée d'utiliser la portion de Tat qui lie le sucre comme « grappin à cellule ». Ils ont donc accroché à un antigène cette portion de Tat pour favoriser la liaison aux cellules, mais en plus, ils lui ont associé une molécule permettant de cibler spécifiquement une catégorie de cellules qui constituent des acteurs clés dans le déclenchement de la réponse immunitaire, les cellules dendritiques. Présentes dans de nombreux organes et notamment la peau, elles y jouent le rôle de sentinelles : elles captent l'antigène, le digèrent et le présentent ensuite aux lymphocytes qui amorcent la réponse spécifique. Et ca marche ! *«Le double ciblage permet non seulement d'augmenter la présence de l'antigène autour des cellules dendritiques, mais aussi de favoriser son ingestion par ces cellules»*, s'enthousiasme Michel Léonetti. Les chercheurs ont breveté ce procédé de double ciblage et travaillent actuellement sur un vaccin thérapeutique contre le cancer, en collaboration avec l'Institut Curie.

Un autre avantage des cellules dendritiques : elles orientent la réponse immunitaire. C'est du moins ce qu'affirme l'équipe de Frédéric Martinon, au CEA-iMETI[4]. *«La réponse de l'organisme face à un corps étranger varie à peu près continument entre la tolérance et l'allergie. La vaccination se trouve quelque part entre les deux et la fenêtre est fine. D'où l'importance d'un outil qui sert à maîtriser le type de réponse immunitaire»*, explique

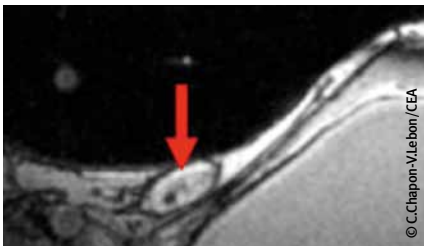
IDMIT, une infrastructure d'excellence pour lutter contre les maladies infectieuses

IDMIT est le nom du projet (de l'anglais pour : modélisation des maladies infectieuses et thérapies innovantes) qui a été labellisé *«infrastructure nationale en biologie et santé»* dans le cadre des Investissements d'Avenir. Il s'agit d'un centre de recherche destiné à accélérer le transfert d'innovation vers le patient, en mettant au point des tests d'innocuité et d'efficacité pour de nouveaux vaccins et traitements des maladies infectieuses. Pour cela, les chercheurs développeront des modèles animaux et s'appuieront en particulier sur des technologies innovantes comme l'imagerie biomédicale. En effet, en plus de répondre à des questions scientifiques sur l'effet et le suivi des vaccins et pathogènes dans l'organisme, l'imagerie *in vivo* permet d'élaborer au stade pré-clinique des protocoles peu invasifs, en dynamique et proches des standards cliniques qui seront rapidement transposables chez l'homme.

«Dès cette année, nous pouvons proposer nos services sur les maladies que nous étudions déjà : Grippe, Chikungunya, Sida, Dengue, Tuberculose. Les équipes de recherche seront installées dans un nouveau bâtiment en 2016», décrit Roger Le Grand, chef du Service d'Immuno-Virologie du CEA-iMETI, responsable de la coordination du projet IDMIT. Pour financer l'installation, sur le centre de Fontenay-aux-Roses, de laboratoires de recherche, plateformes technologiques (imagerie *in vivo*, cytométrie, génomique) et d'animaleries en confinement de sécurité biologique de classe 2 et 3, le CEA et ses partenaires, l'Institut Pasteur, l'***•INSERM***, l'***•ANRS***, l'Université Paris Sud 11 et Bertin Pharma, ont reçu une dotation de 27 millions d'euros par le programme Investissements d'Avenir.

INSERM
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ANRS
Agence Nationale de la Recherche sur le Sida et les hépatites virales.



Obtenir l'image IRM d'un ganglion lymphatique de quelques millimètres de diamètre (ici dans le pli de l'aine) nécessite une expertise dans la mise au point d'agents de contraste et le traitement des données.

© P. Stroppa / CEA

La manipulation d'agents infectieux comme le VIH nécessite de travailler dans des environnements confinés avec un équipement adapté.

Frédéric Martinon. En vaccinant des primates avec un même antigène mais en y associant des molécules ciblant différents récepteurs des cellules dendritiques, ils ont montré que selon le récepteur activé, la réponse immunitaire est différente. Cibler les bons récepteurs permettrait alors de mobiliser une réponse contrôlée et adaptée au pathogène et à son type de transmission. En 2010, l'équipe de Frédéric Martinon s'était déjà penchée sur l'amélioration de la diffusion du vaccin à ADN. Elle avait permis d'améliorer d'un facteur 5 à 10 la réponse immunitaire. Son secret ? Envoyer une petite décharge électrique à l'endroit de l'injection. En effet, la décharge électrique ouvre transitoirement des pores dans les membranes des cellules permettant la pénétration de l'ADN, on appelle cela l'électroporation. *« La réponse engagée par ce couplage d'un ADN de nouvelle génération et de l'électroporation est importante, nous espérons qu'elle sera suffisante pour protéger de la maladie »*, précise le chercheur. Actuellement, les chercheurs sont en train de tester le potentiel protecteur de ce vaccin à ADN contre le VIH, mis au point par la société FIT Biotech associé au dispositif d'électroporation chez le primate. L'avantage de ce type de vaccin est qu'il offre de multiples possibilités d'ingénierie moléculaire, favorisant son application à diverses pathologies humaines, infectieuses ou non. En plus, l'ADN se conserve facilement ce qui rend possible des campagnes de vaccination même dans des lieux reculés, lorsque la chaîne du froid est difficile à préserver. Autant de raisons pour stimuler son efficacité et faire en sorte que la liste des maladies contre lesquelles il n'existe pas actuellement de prévention devienne celle des affections qui bénéficieront d'une nouvelle génération de vaccin.

[1] *Le BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin) immunise uniquement contre une forme aigüe de la Tuberculose chez le jeune enfant.*

[2] *Service d'ingénierie moléculaire des protéines (SIMOPRO-iBiTec-S).*

[3] *Service de pharmacologie et d'immuno-analyse (SPI-iBiTec-S).*

[4] *Service d'immunovirologie (SIV-iMETI).*

Antigène
Substance reconnue par le système immunitaire. Il s'agit en général d'une protéine. Les parties de l'antigène reconnues et fixées par les récepteurs du système immunitaire se nomment épitopes.

Vaccin thérapeutique
Il consiste à éduquer et stimuler le système immunitaire pour renforcer la réponse immunitaire spécifique du patient.

Immunogène
Propension d'un antigène à stimuler la réponse immunitaire.

TROIS QUESTIONS À ROGER LE GRAND,
Chef du service d'immuno-virologie (SIV), du CEA-iMETI

© C. Romefort / CEA.

Pourquoi continue-t-on à développer des vaccins ?

D'abord, parce qu'encore un grand nombre de pathologies, infectieuses ou non, n'ont pas de vaccin. Ensuite, la vaccination reste le meilleur moyen de lutter contre une émergence. Aujourd'hui, les nouvelles maladies se disséminent particulièrement vite du fait de l'urbanisation, des déplacements et du réchauffement climatique. De ce fait, certains vecteurs de maladies, comme les moustiques, apparaissent sur de nouvelles zones géographiques. La dernière raison pour développer de nouveaux vaccins est d'augmenter leur sûreté. Dans les pays où la vaccination est efficace depuis longtemps, la perception du rapport bénéfice / risque a changé. Il fut un temps où avoir une chance sur un million de développer des effets secondaires paraissait acceptable par rapport au risque de contracter une infection sévère comme la variole ou la polio. Aujourd'hui, ce n'est légitimement plus le cas.

Quelle est la place du CEA dans cette recherche ?

Outre ses compétences et son savoir-faire en immunologie, design des protéines et thérapie génique, le CEA dispose d'un savoir-faire unique sur les modèles animaux des maladies infectieuses humaines, notamment les primates, essentiels pour évaluer les approches vaccinales avant de passer aux essais cliniques sur l'homme. Ces modèles exigent beaucoup de contraintes techniques et éthiques. Or pour étudier le système immunitaire, ce sont des modèles indispensables. L'autre originalité du CEA est l'imagerie. Le centre MIRCen (Molecular Imagerie Research Center) sur le centre de Fontenay-aux-Roses nous permet d'avoir accès à des outils IRM et TEP (tomographie à émission de positons) compatibles avec les niveaux de sécurité biologiques nécessaires, ce qui est unique au monde. Et bientôt avec l'infrastructure IDMIT (voir encadré p.7), nous bénéficierons de nouvelles technologies d'imagerie in vivo *très avancées.*

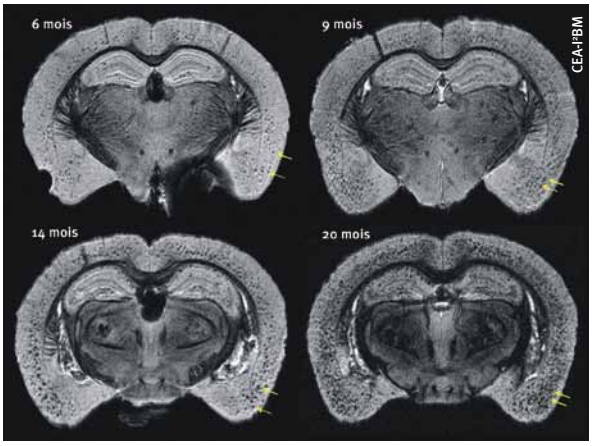
Quelle évolution pour le paysage français de la recherche dans ce domaine ?

En plus, de l'infrastructure IDMIT, le gouvernement a labellisé laboratoire d'excellence un projet porté par l'ANRS et l'Université de Créteil, et auquel participent entre autres le SIV et le laboratoire de Bernard Maillère au CEA-iBiTec-S : le « Vaccine Research Institute » (VRI). Il s'agit d'un institut dédié à la recherche d'un vaccin contre le Sida, l'Hépatite C et la Tuberculose, alliant à la fois une recherche très fondamentale et le développement clinique de candidats vaccins. La grande force de ces projets est d'avoir allié tous les plus gros acteurs académiques de la recherche dans les domaines des maladies infectieuses.

Mieux visualiser les signes précurseurs de LA MALADIE D'ALZHEIMER

I²BM

Un nouveau pas vers le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer vient d'être franchi. Des chercheurs du CEA-I²BM viennent en effet de développer un protocole d'IRM microscopique qui détecte à haute résolution des plaques amyloïdes. Caractéristiques de la maladie, celles-ci apparaissent dans le cerveau 15 à 20 ans avant les premiers signes de démence et de perte de fonctions cognitives. Elles étaient jusqu'alors très peu contrastées en imagerie. Le nouveau protocole, mis au point et testé sur les plateformes MIRCen et NeuroSpin du CEA, change la donne : la résolution obtenue est de 25 microns par pixel, augmentant d'un facteur trois le contraste des images de cerveau sur un modèle animal. Outre une détection précoce, cette technique permettrait de tester plus rapidement l'efficacité des nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Ces résultats ont été obtenu avec le soutien financier de Hoffmann-La Roche, ainsi que celui de Sanofi Aventis dans le cadre du pôle de compétitivité Medicen.



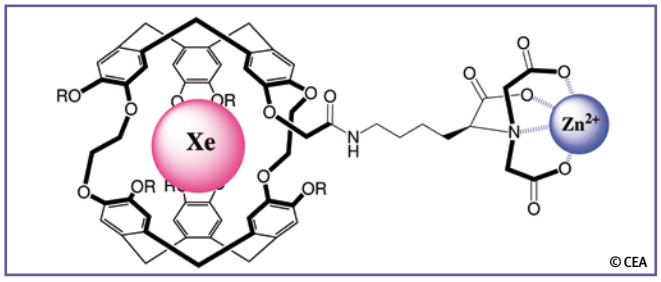
Evolution des plaques amyloïdes observées en micro IRM sur le cerveau.

À lire : *O. L. Gobbo* et al., *Magn Reson Med, 2011*

marc.dhenain@cea.fr

Suivre à la trace le zinc

iBiTec-S



Nouvelle sonde moléculaire pour une meilleure visualisation du zinc en imagerie.

Présent en faible quantité dans l'organisme, le zinc joue un rôle important dans de graves pathologies. Par exemple, sa diminution dans le sang est liée à l'insuffisance rénale chronique, ou encore sa concentration est observée au niveau des plaques amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Des chercheurs du CEA-iBiTec-S, du CEA-Iramis (Institut Rayonnement Matière de Saclay) et de l'École normale supérieure de Lyon ont mis au point un traceur pouvant le localiser par IRM. Ce traceur est 300 fois plus sensible que ceux utilisés actuellement en imagerie qui ne permettent pas de détecter le zinc à des concentrations inférieures à 30 µmol/l, alors qu'elles n'excèdent pas 20 µmo/l dans le sang. Sa performance est basée sur la résonance magnétique spécifique d'un atome de xénon, au cœur de sa structure moléculaire complexe, lorsque le zinc se fixe à lui. Elle s'avère très prometteuse pour dépister et diagnostiquer les pathologies associées à la dérégulation du métabolisme du zinc.

À lire : *N. Kotera* et al., *Angew Chem Int ED Engl, 2012*

bernard.rousseau@cea.fr

Les coprolithes, une ressource pour l'étude du génome d'une espèce éteinte

iBiTec-S

IG

L'hyène des cavernes est un mammifère qui a disparu lors de la dernière période glaciaire et dont le génome restait inconnu. Des chercheurs du CEA-iBiTec-S et du CEA-IG ont trouvé un moyen original pour étudier simultanément son génome et son alimentation : le séquençage de l'ADN trouvé dans ses excréments fossilisés (les coprolithes). Ils ont pu ainsi mettre en évidence le lien de parenté étroit entre l'hyène des cavernes et l'hyène tachetée actuelle d'Afrique. Par ailleurs, la présence d'ADN de cerf dans les coprolithes met en lumière une relation prédateur-proie. En multipliant les analyses de ce type, les différents animaux dévorés par l'hyène des cavernes pourront être identifiés. Cette démarche permettra également de mieux décrire le milieu dans lequel vivaient les premiers Homo sapiens d'Europe, il y a 40 000 ans.

Coprolithe d'hyène des cavernes de la Grotte de Coumère (Pyrénées ariègeoises).

À lire : *C. Bon* et al., *Proc R Soc B, 2012*

jean-marc.elalouf@cea.fr
pwincker@genoscope.cns.fr

Vers un diagnostic précoce du risque de pré-éclampsie

iRTSV

Près de 6 % des femmes enceintes sont touchées par la pré-éclampsie (PE). Cette maladie grave, caractérisée par de l'hypertension artérielle et des lésions hépatiques peut entraîner un grave retard de croissance chez le fœtus. Elle est souvent la cause d'un accouchement prématuré.
Une équipe du CEA-iRTSV tente de mettre au point un diagnostic précoce de la PE basé sur le dosage de l'EG-VEGF, un facteur de l'•***angiogénèse*** jouant un rôle important dans le développement placentaire. En effet, les taux circulant du facteur EG-VEGF dans le sang maternel sont élevés au cours du 1er trimestre, pour limiter l'invasion des cellules placentaires dans l'utérus, puis diminuent progressivement. Or, en cas de PE, les chercheurs ont constaté que ces taux restaient anormalement élevés aux 2e et 3e trimestres, entraînant un défaut de placentation responsable de la pathologie.

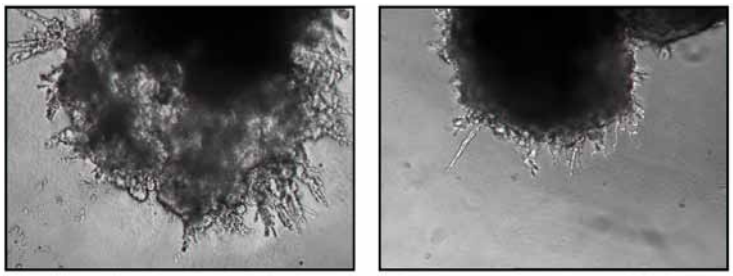
Des essais cliniques au CHU de Grenoble sont actuellement en cours pour confirmer ces résultats.

Angiogénèse
Développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau existant.

À lire :
Brouillet S. et al., *Cell Mol Life Sci, 2011*

nadia.alfaidy-benharouga@cea.fr

Témoin **EG-VEGF**



© INSERM U1036 / CEA-iRTSV

Le bourgeonnement d'un explant de tissu placentaire humain est inhibé (à droite) en présence du facteur EG-VEGF pendant 3 jours.

L'influence du polymorphisme génétique sur la lecture

I²BM IG

Les différentes formes des gènes impliquées dans les troubles du langage et de la lecture influenceraient-elles le développement du cerveau et de son activité ? Pour le savoir, des chercheurs de l'Inserm, du CEA-I²BM, du CEA-IG, du Collège de France et de l'Institut Pasteur ont étudié 94 sujets sains en croisant leurs données génétiques et leur carte d'activation cérébrale (IRM fonctionnelles) au cours d'une tâche de lecture. Ils ont ainsi montré que le cortex s'active différemment en fonction de certains •**variants génétiques**. Même si tous ces sujets possèdent une capacité de lecture normale, les analyses en cours montrent que ces différences d'activation correspondent à de subtils biais comportementaux, comme un temps de lecture légèrement plus lent. La généralisation de ce type d'étude permettrait de mieux comprendre l'influence de la génétique sur le développement des réseaux cérébraux fonctionnels, voire même la découverte de gènes impliqués dans des pathologies de la cognition humaine, comme la dyslexie.

Variants génétiques
Gènes ayant la même fonction mais présentant des variations sur plusieurs des paires de bases qui les constituent, les autres paires étant identiques pour toute la population.

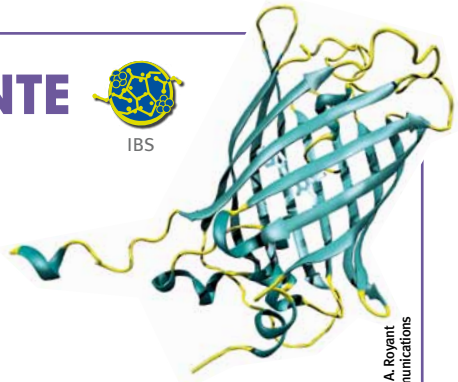
À lire :
P. Pinel et al., *J. Neurosci., 2011*

philippe.pinel@cea.fr

UNE PROTÉINE SUPER FLUORESCENTE pour étudier les cellules

IBS

Des chercheurs de l'IBS (CEA/CNRS/Université Joseph Fourier), de l'ESRF et des Universités d'Amsterdam et d'Oxford ont créé une nouvelle molécule fluorescente cyan (CFP) trois fois plus brillante. Les interactions entre protéines dans les cellules vivantes pourront être ainsi visualisées avec des niveaux de précision et de détails jamais égalés.
« Et ce, pour des processus cellulaires de plusieurs heures puisque l'excitation de la fluorescence de la protéine nécessite beaucoup moins de lumière », précise Antoine Royant, chercheur à l'IBS.
La structure tridimensionnelle de la CFP a d'abord été déterminée, puis la fonction de ses différentes parties identifiées, notamment celle devant être modifiée pour augmenter le signal de fluorescence. Grâce à cette connaissance de la dynamique structurale de la molécule, les chercheurs ont pu obtenir cette CFP super-fluorescente. En utilisant la même démarche, ils envisagent de concevoir des molécules d'autres couleurs pour de nouvelles applications.



© D. von Stetten, A. Royant & Nature Communications

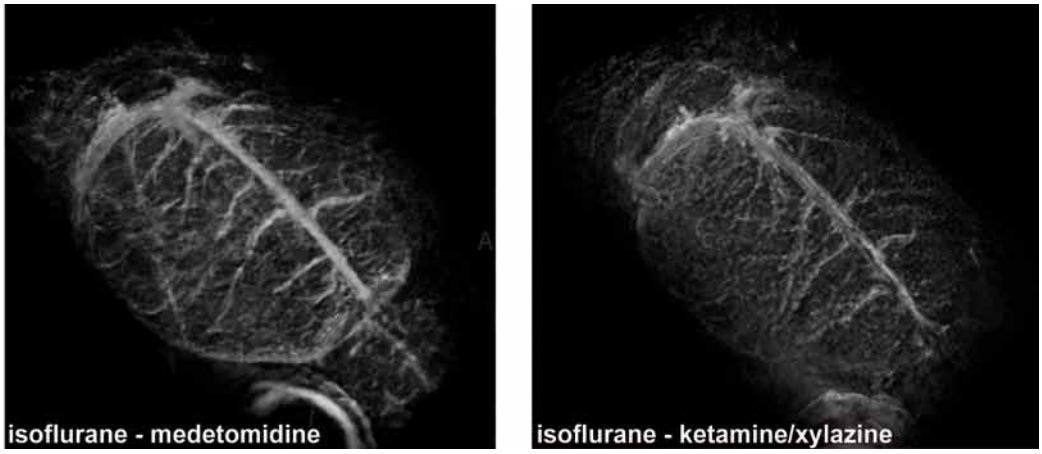
Structure tridimensionnelle d'une protéine fluorescente cyan.

À lire :
J. Goerdhart et al., *Nature communications, 2012*

antoine.royant@ibs.fr

Suivre les effets des anesthésiants sur le cerveau

I²BM



© CEA-I²BM

Reconstitution du réseau veineux du cerveau par combinaison d'images IRM à très haut champ, qui ont permis de suivre l'effet d'agents anesthésiques.

L'imageur IRM à 17,2 •***Teslas*** (T) de Neurospin a permis pour la première fois, grâce à son ultra-haut champ magnétique unique au monde, de suivre l'effet des agents anesthésiques sur le cerveau. Des équipes du CEA-I²BM, de l'Inserm, de l'Hôpital Henri Mondor (AP-HP) et de l'Université Paris-Est Créteil ont pu ainsi observer sur un modèle animal des différences de contraste entre les vaisseaux sanguins et les tissus cérébraux selon les anesthésiants. Celles-ci fournissent des informations jusqu'alors inaccessibles sur les niveaux d'oxygénation du sang dans le cerveau. *« Ces niveaux reflètent l'impact des agents anesthésiques sur le débit sanguin cérébral ou le métabolisme »*, précise Luisa Ciobanu, chercheuse du CEA-I²BM qui a conduit cette étude. Compréhension des effets mal connus de l'anesthésie sur le cerveau, évaluation de nouveaux anesthésiants, ce résultat permet également d'envisager l'étude des perturbations de la circulation sanguine cérébrale associées aux maladies neuro-dégénératives. Il démontre aussi le potentiel de l'IRM à ultra-haut champ, beaucoup plus précis que ceux à 1,5 T ou 3 T qui équipent aujourd'hui les hôpitaux. Le CEA, Siemens, Alstom et Guerbet, développent une IRM de 11,7 T pour l'homme (corps entier), qui devrait livrer ses premières images en 2014 à NeuroSpin.

Teslas
Unité de mesure du champ magnétique. L'imageur de 11,7 T générera un champ magnétique équivalent à 200 000 fois celui de la Terre (5.10^{-5} T) et permettra d'observer les neurones au dixième de millimètre près.

À lire :
L. Ciobanu et al., *PloS One, 2012*

luisa.ciobanu@cea.fr

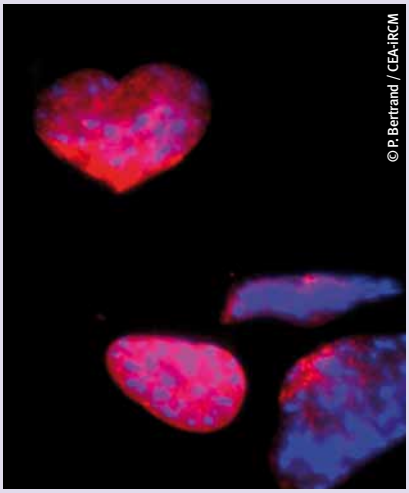
Vieillissement cellulaire : le rôle clé d'une protéine du noyau cellulaire

iRCM

La sénescence cellulaire est une stratégie de l'organisme pour éliminer des cellules endommagées. Elle consiste alors en leur vieillissement accéléré, phénomène mal compris qui peut être également impliqué dans des maladies rares de vieillissement prématuré.
Des chercheurs du CEA-iRCM ont identifié le rôle de la lamine, protéine présente dans le noyau des cellules, dans le déclenchement de la sénescence cellulaire. Jusqu'à présent, on savait que cette dernière était associée au raccourcissement des télomères (extrémité des chromosomes), à des défauts de réparation de l'ADN, au stress oxydatif ou à l'altération de l'architecture du noyau des cellules. Ces deux derniers événements ont pu être reliés en précisant le rôle de la lamine : dans une cellule soumise à un stress oxydatif, la lamine B1 est stabilisée et s'accumule. Ceci altère la structure de l'enveloppe du noyau et induit la sénescence.
Ces travaux, soutenus par l'Association pour la recherche contre le cancer et la Ligue nationale contre le cancer, se poursuivent pour mieux comprendre les fonctions de la lamine, et suggérer des pistes thérapeutiques pour certaines maladies du vieillissement accéléré.

À lire :
J. Barascu et al., *Embo J. 2012*

pascale.bertrand@cea.fr



© P. Bertrand / CEA-iRCM

Noyaux cellulaires déformés suite à une accumulation de lamine.

RENCONTRES

Forum Science, Recherche et Société

Jeudi 28 juin au Collège de France

Le CEA est partenaire de la 4e édition du Forum Science, Recherche et Société, créé par les journaux Le Monde et La Recherche. Cette année, le rendez-vous entre acteurs de la recherche et citoyen est donné au Collège de France. Son objectif : promouvoir la compréhension et le dialogue sur les avancées des sciences et des technologies au cœur d'enjeux d'avenir. Des tables rondes, des conférences plénières, ainsi qu'une exposition de photos scientifiques et la projection de documentaires, permettront de faire le point et d'engager les échanges sur des sujets tels que **les possibilités cliniques des cellules souches, le développement de la médecine personnalisée ou encore les promesses de l'IRM fonctionnel**.

Programme détaillé et inscription www.forum-srs.com

Transversales santé

Largement soutenu par la communauté scientifique et industrielle d'Île de France, dont la Direction des sciences du vivant du CEA, les conférences «Transversales Santé» traitent de problématiques d'actualité de la filière santé. Elles ont pour objectif de favoriser le développement de partenariats, notamment entre les sphères académique et industrielle.

La biologie intégrative : opportunités pour les PMEs

Mardi 26 juin, de 17h à 20h30
Au parc scientifique de Biocitech à Romainville, inscription en ligne.

Les cellules souches

Mardi 18 septembre de 15h30 à 19h
Au Génopôle d'Évry, visite des laboratoires de 15h30 à 16h, inscription en ligne.

www.transversalessante.com

Colloque imagerie

L'Institut Thématique multi-organismes Cancer d'Aviesan organise son premier colloque sur l'imagerie. Qu'apportent au progrès biomédical les multiples modalités d'imageries, qu'aucune autre technique ne puisse apporter ?

Le colloque apportera des réponses en présentant innovations technologiques et méthodologiques en imagerie du vivant répondant à des besoins cliniques précis, fera le point sur les technologies de rupture de demain et proposera un état des lieux des atouts et des besoins français en imagerie.

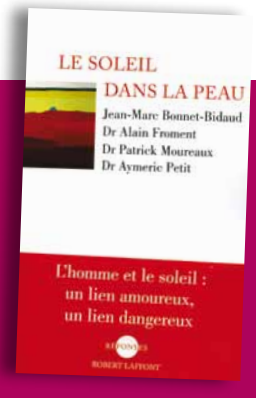
Imaging from bench to bedside

Lundi 3 et mardi 4 septembre 2012
À l'Hôpital Européen George Pompidou, Paris 15e.

Programme et inscription https://itcancer.aviesan.fr/

Vient de paraître

Le soleil dans la peau Éditions Robert Laffont



Par Jean-Marc Bonnet-Bidaud, physicien au CEA, Patrick Moureaux, Docteur en médecine et en anthropologie biologique, Aymeric Petit, dermatologue et Alain Froment, psychiatre addictologue.

Les auteurs de ce livre pluridisciplinaire, grâce à leur expertise scientifique respective, décryptent notre relation complexe avec le soleil, à la fois vitale et risquée. Mutations chimiques, mécanismes d'adaptation, prédispositions génétiques, voire addiction à son exposition… Des informations de circonstance, en ce début d'été…

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE cea

Abonnez-vous sur www-dsv.cea.fr/bioactif