BIO'ACTIF

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA I N°13 / JANVIER 2013

Premier atlas *in vivo* des connexions du cerveau humain
P.11

ARNi

Le silence des gènes propulse la recherche

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE
cea

SOMMAIRE

partager

ALZHEIMER : accord avec le laboratoire Eli Lilly — 3

NANOATHERO : des nanoparticules guidées pour stabiliser les plaques d'athérome ...

DÉCODER

ARNi : de la science fondamentale à la thérapie — 6

AVANCER

Un **CATALYSEUR BON MARCHÉ** pour produire de l'hydrogène — 9

Un **GEL MICROBICIDE** pour bloquer l'infection par le VIH

Un **MARQUEUR POTENTIEL** pour la polyarthrite rhumatoïde ...

À NOTER

RENCONTRES : journée « les faibles doses » — 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 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

IMPRIM'VERT

2013, sous le signe de la mutualisation et du dynamisme

Ce début 2013 est l'occasion de revenir sur l'année écoulée, marquée notamment par le lancement de projets de grande ampleur grâce aux succès de nos réponses aux appels d'offre des investissements d'avenir. La direction des sciences du vivant (DSV) du CEA est en effet impliquée dans 39 dossiers lauréats, qui vont mutualiser et dynamiser significativement la recherche dans nos domaines de compétence. A commencer par les trois infrastructures que désormais nous coordonnons, France Life Imaging (imagerie *in vivo*), Neuratris (recherche translationnelle en neurosciences) et Idmit (recherche préclinique sur les maladies infectieuses). La DSV est également impliquée dans des projets d'envergure comme l'infrastructure MetaboHUB (métabolomique), l'Institut Français de Bio-informatique et l'Institut d'excellence sur les énergies bas carbone GreenStar (recherche sur les microalgues). Ces succès démontrent notre capacité à nous mobiliser collectivement sur de grands enjeux nationaux en collaboration avec nos partenaires académiques ou industriels.

Autre fait notable en 2012, quatre de nos jeunes chercheurs ont obtenu chacun une prestigieuse bourse ERC d'un montant de 1,5 M€, reconnaissance et confiance de l'Europe pour leur projet de recherche fondamentale.

> **« Ces succès démontrent notre capacité à nous mobiliser collectivement sur de grands enjeux nationaux en collaboration avec nos partenaires académiques ou industriels. »**

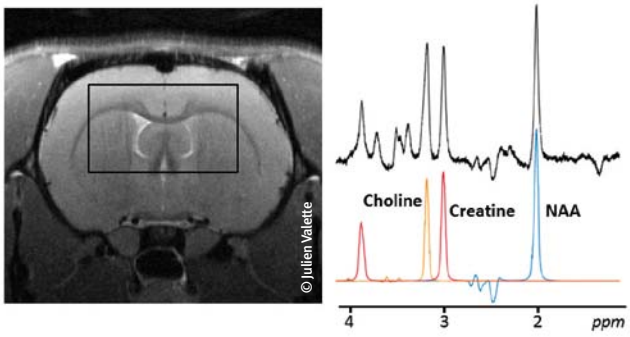
Sur cette lancée, les recherches fondamentales de la DSV continueront en 2013 à servir les enjeux majeurs de société que sont la santé et l'énergie. En témoigne le dossier de ce numéro de Bio'Actif, qui fait place à l'ARN interférence, thématique en pleine progression et à fort potentiel pour des applications thérapeutiques. Côté énergie, la DSV poursuit sa mobilisation sur les procédés bio-inspirés et les bio-énergies de troisième génération, des thèmes stratégiques renforcés par des partenariats avec les États-Unis et le Canada, et des collaborations avec des partenaires européens.

Je vous souhaite une bonne année 2013, et vous adresse tous mes vœux de santé, de bonheur et réussite.

Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

Alzheimer : accord avec le laboratoire Eli Lilly

I²BM



IRM du cerveau d'un rongeur (à gauche), signal de RMN quantifiant la présence des molécules du milieu intracellulaire (à droite).

Le laboratoire pharmaceutique Eli Lilly s'intéresse de près à une approche de spectroscopie RMN[1] mise au point par la CEA-I²BM pour détecter *in vivo* les stades précoces des pathologies neurodégénératives. L'industriel vient en effet de signer un accord de collaboration avec MirCen pour mettre en œuvre cette méthode RMN de diffusion et évaluer de nouvelles pistes thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer. Cette approche originale consiste à observer le cœur même des cellules, où la •***protéine tau*** s'agrège dès le tout début de la maladie. Tout d'abord, la technique sera testée sur des modèles murins chez lesquels l'expression de la protéine tau est modulable à la demande. Une fois validée, elle permettra d'évaluer l'efficacité de plusieurs médicaments, via la mesure de l'accumulation de cette protéine au sein des cellules.

[1] *Résonance Magnétique Nucléaire*

Protéines tau
Protéines essentielles à la stabilisation des neurones du cerveau, mais qui s'agrègent anormalement à l'intérieur des cellules dans le cas de maladies appelées Tauopathies, dont la maladie d'Alzheimer fait partie.

Nanoathero : des nanoparticules guidées pour stabiliser les plaques d'athérome

iBiTec-S

En février 2013 démarrera pour cinq ans le projet européen « Nanoathero », avec un financement de 9,8 millions d'euros, auquel est associé le CEA-iBiTec-S (Saclay). Son objectif est de développer un traitement ciblé pour prévenir la croissance et la rupture des plaques d'athérosclérose et lancer un essai clinique de phase I.

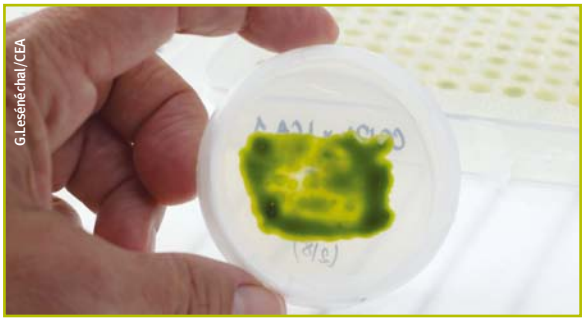
Actuellement, l'athérosclérose, qui se caractérise par la formation de plaques d'athérome[1] sur les parois des artères, ne bénéficie pas de traitement ciblé. Nanoathéro vise à mettre au point des nanoparticules guidées vers ces plaques pour délivrer un anti-inflammatoire. Plusieurs types de nanoparticules seront testées, notamment les lipidots, des nanoémulsions d'huile développées au CEA-Leti qui peuvent contenir des substances actives. Ces nanoparticules seront marquées de l'empreinte d'un produit breveté par le CEA-iBiTec-S, qui a déjà fait ses preuves dans un modèle murin pour bloquer la croissance des plaques d'athérome. Les études cliniques de phase I seront pilotées par le service de cardiologie de l'hôpital Bichat, à Paris.

[1] *Accumulation de lipides, glucides, sang, tissus adipeux, dépôts calcaires et autres minéraux.*

Lipidots développés par le CEA à différentes concentrations.

Le projet Signaux-Bionrj s'attaque aux rendements des algocarburants

iBEB



Cultures de micro-algues sur gélose.

Dans la filière des algocarburants, les rendements ne sont pas encore au rendez-vous. Notamment, chez beaucoup de micro-algues, les plus fortes concentrations en lipides (source de biocarburants) ne sont obtenues qu'en condition de carence nutritive, ce qui limite leur croissance et leur rendement. Le projet Signaux-Bionrj, qui bénéficie d'une dotation de la région PACA, a pour objectif de déjouer ce mécanisme naturel et de favoriser à la fois la croissance et la fabrication de lipides chez ces micro-organismes. Pour cela, une équipe du CEA-iBEB va travailler sur la mousse modèle *Physcomitrella patens*, proche des micro-algues, dont elle maîtrise bien la culture et la génétique. La performance de la photosynthèse (qui conduit à la production de lipides) sera mesurée par fluorimétrie tandis que la composition des molécules de réserves sera étudiée sur la plateforme HelioBiotec, par spectrométrie et chromatographie.

© P.Stroppa/CEA

Salle d'acquisition et d'analyse des images TEP.

Lotus : libérer le potentiel de l'imagerie moléculaire TEP

I²BM

Le programme transverse « Technologies pour la santé » du CEA pilote un projet d'envergure visant à développer un système de production de radiotraceurs « à la demande » pour l'imagerie moléculaire TEP[1] qui pourra être installé dans les hôpitaux. L'accès de la population à cet examen innovant en sera grandement facilité. Le CEA, en collaboration avec la société PMB, qui pilote le projet, et Sigmaphi, va développer un système compact, entièrement automatisé. Les traceurs seront constitués de molécules ciblant les zones que l'on veut observer par TEP, marquées par des éléments radioactifs (^{11}C ou ^{18}F). Ces derniers seront fabriqués sur place, grâce à un mini-•**cyclotron**. Réduire fortement la taille des systèmes de production des radio-traceurs, pour les installer à l'endroit même où la TEP sera effectuée, permettra de lever les verrous liés à leur courte durée de vie (20 minutes pour le ^{11}C) ! Actuellement, les radio-traceurs marqués par le ^{11}C ne sont réservés qu'à quelques centres d'imagerie dans le monde.

[1] *Tomographie par Émission de Positons. Cette technique d'imagerie permet de détecter chez des patients certaines molécules d'intérêt grâce à l'injection et à la fixation d'un traceur radioactif dont les émissions de positons sont détectées.*

Cyclotron
Accélérateur de particules pour générer des faisceaux de protons capables de transformer des éléments naturels inertes en éléments radioactifs.

Une nouvelle équipe pour la THÉRAPIE GÉNIQUE

I²BM

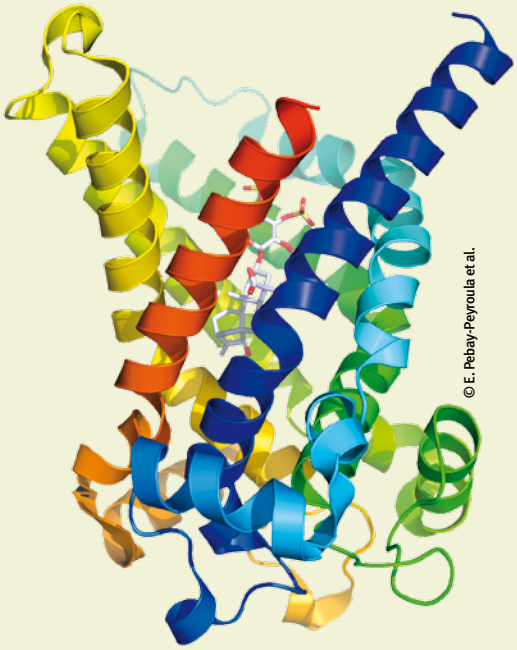
Nathalie Cartier, Patrick Aubourg, Pierre Bougnères et leur équipe d'une douzaine de personnes, ont rejoint en septembre dernier le CEA-I²BM. En 2009, ces chercheurs de l'Inserm avaient mené avec succès des essais cliniques de thérapie génique sur des enfants atteints d'adrénoleucodystrophie, utilisant pour la première fois un VIH désactivé comme vecteur de transfert du gène thérapeutique. L'évolution de cette très grave maladie neurodégénérative génétique avait ainsi pu être stoppée. Basée sur le centre de Fontenay-aux-Roses, cette équipe bénéficie désormais de tous les moyens de MirCen, plateforme d'imagerie pour la recherche pré-clinique, afin de réaliser toutes les étapes indispensables préalables à la réalisation d'essais de thérapie génique d'autres maladies sévères, comme la leucodystrophie métachromatique (début 2013), la maladie d'Alzheimer, l'ataxie de Friedreich ou l'hyperplasie congénitale des surrénales.

[1] *Institut Rayonnement et Matière du CEA à Saclay.*

Collaboration avec le laboratoire Servier sur la biologie structurale

IBS

L'aventure qui a débuté il y a trois ans entre l'IBS et le laboratoire pharmaceutique Servier continue. L'industriel a participé au financement d'un groupe de plateformes, dénommées PAMPS[1], qui vise à accélérer considérablement la détermination de la structure des protéines membranaires. Ces protéines non solubles représentent pas moins de 70 % des molécules actives présentes sur le marché du médicament. Mais difficiles à caractériser, elles restent largement méconnues ! L'IBS, à Grenoble, fort de son expertise en biologie structurale, s'est ainsi vu doter d'une chaîne intégrée de plateformes réunissant des outils d'exception pour l'expression, la purification, la cristallisation, la diffraction et la résolution des structures : tout un arsenal de savoir-faire qui rassemble des techniques de haut vol en biologie moléculaire, biochimie et cristallographie. Suite à l'installation de PAMPS, Servier et l'IBS caractérisent ensemble des protéines membranaires d'intérêt pharmacologique.


© E. Pebay-Peyroula et al.

Structure 3D d'une protéine membranaire.

[1] *Plateforms Accelerating Membrane Protein Structures.*

Prix «Le goût des sciences»

iRCM

La ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, Geneviève Fioraso, a remis jeudi 11 octobre le prix «le goût des sciences» dans la catégorie «la science expliquée aux jeunes» à Sophie Nicaud pour son livre «Mission Tara Océans, journal d'une scientifique». Ce prix met en lumière les initiatives de vulgarisation scientifique et les produits culturels qui visent à faire comprendre au plus grand nombre l'enjeu des travaux menés au sein des laboratoires. Ingénieur-chercheur au Génoscope (Institut de génomique) lors de la rédaction du livre, Sophie Nicaud est aujourd'hui responsable de la communication du CEA-iBEB. Au cours de sa mission à bord de Tara Océans, elle a partagé le quotidien des scientifiques à la recherche de nouvelles espèces de plancton marin. Elle nous a confié en temps réel ses impressions, ses aventures et ses photos. Retrouvez-les sur la toile dans son carnet de bord.

www-dsv.cea.fr/dsv/la-dsv/toute-l-actualite/tara-oceans/(annee)/2011

© Frédéric Nicaud

Prix Honda

I²BM

Le Pr Denis Le Bihan, directeur de NeuroSpin (CEA Saclay) est lauréat du Prix Honda 2012 pour son rôle de premier plan dans l'établissement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion. Cette récompense est décernée par la Fondation d'intérêt public Honda. La cérémonie de remise des prix a eu lieu le 19 novembre dernier à Tokyo.

La méthode d'IRM de diffusion permet de dresser la carte des connexions qui relient les différentes aires cérébrales, véritables autoroutes de l'information de notre cerveau. Elle est désormais utilisée à travers le monde pour étudier et diagnostiquer les troubles neurologiques. Cette technique permet notamment d'établir en quelques minutes seulement un diagnostic pour les AVC en phase aigüe, laissant alors le temps d'une intervention pour limiter les dommages neurologiques. Elle offre aussi la possibilité de déterminer précisément l'étendue des tumeurs et donc de diminuer les risques de lésions lors d'interventions chirurgicales.

BOURSE L'ORÉAL :

Parce qu'elles le valent bien

iBEB iRCM

Les bourses L'Oréal récompensent des femmes scientifiques de talent dans plus de 40 pays pour l'excellence de leurs recherches mais également pour leur engagement au service de l'humanité et de la planète. Pour la 6e édition nationale intitulée «Pour les Femmes et la Science», le groupe de cosmétiques, en collaboration avec l'Académie des sciences et l'Unesco, a primé 25 jeunes femmes dont deux chercheuses des sciences du vivant du CEA. Julie Bensimon, doctorante au CEA-iRCM, étudie les effets de l'irradiation sur le cancer du sein et a caractérisé une sous-population de cellules résistantes aux traitements et à l'origine de la récidive, appelées «Cellules Souches Cancéreuses». Céline Bland, doctorante au CEA-iBEB, travaille sur la reconnaissance de la position des gènes sur la molécule d'ADN et développe pour cela des outils de protéogénomique. Les deux jeunes femmes ont reçu leur prix le 8 octobre au Palais de la Découverte, à Paris, aux côtés de deux chercheuses des sciences de la matière du CEA.

© G.Mirand/CAPA pictures

ARNi : DE LA SCIENCE FONDAMENTALE À LA THÉRAPIE

Découverte au début des années 2000, l'ARN interférence a ouvert un immense champ d'action aux biologistes. Les chercheurs des sciences du vivant du CEA s'intéressent de très près à ce phénomène, qui permet d'inhiber l'expression d'un gène ciblé. Leur objectif : fournir à la communauté scientifique des outils ultra-performants et à grande échelle pour favoriser aussi bien la recherche fondamentale sur la fonction des gènes, que l'identification de cibles thérapeutiques ou le développement de thérapies nouvelles.

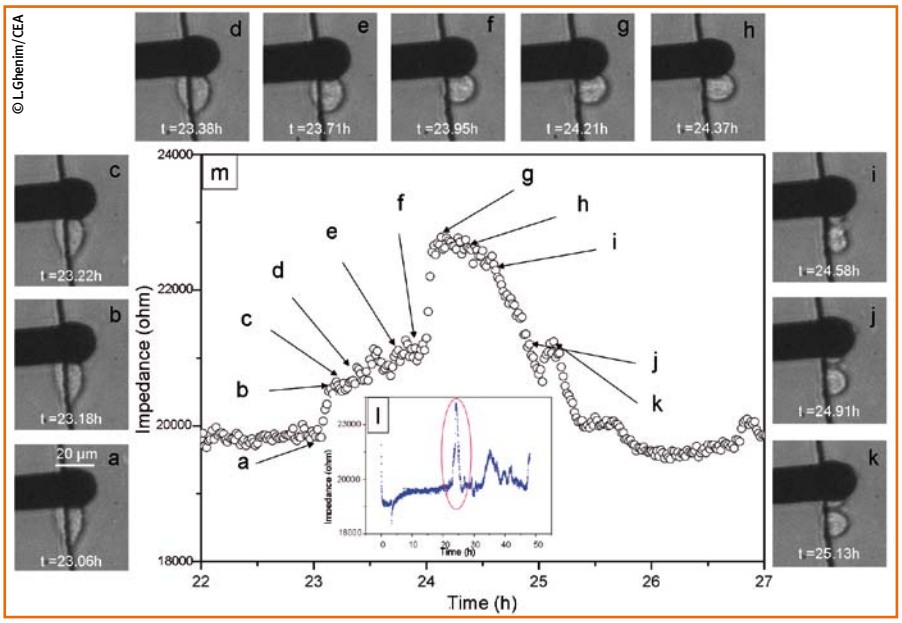
En génétique, le principe est simple. Toutes les cellules de notre corps contiennent dans leur noyau une longue, très longue molécule dépositaire de l'information génétique : l'ADN. Cette ADN se compose de quatre unités de base, ou nucléotides, dont les différentes combinaisons constituent les gènes. Une machinerie moléculaire permet de transcrire un gène en une autre molécule proche, mais capable de sortir du noyau : l'ARN. À l'extérieur du noyau, celui-ci est traduit en une protéine. C'est ainsi que les gènes s'expriment dans toutes les cellules de l'organisme. Efficace et simple.

Enfin, un peu trop simple. Au cours de la fin du 20e siècle, ce modèle s'affine et les scientifiques décrivent, par exemple, des mécanismes régulateurs de l'expression des gènes selon l'environnement cellulaire. Un mystère subsiste toutefois. Seuls 1,5% de l'ADN code pour des protéines. Le reste est « non codant » et peut dans certains cas être transcrit en ARN, mais il ne sera pas traduit en protéine. Dans les années 1980, les Anglo-Saxons appellent cette partie non codante le *« junk DNA »* ou *« ADN déchet »*.

Jusqu'au jour où les biologistes remarquent qu'en introduisant une petite section d'ARN synthétique chez le pétunia ou le ver *Caenorhabditis Elegans*, on observe l'inhibition de l'expression d'un gène. La compréhension de ce phénomène induit par l'homme explique aussi l'existence et la fonction jusque-là non élucidées de certains petits ARN « non codants » qui avaient été déjà observés, les microARN,

© J-Y. Thuret/CEA

Les automates de la plateforme PARI au CEA-Saclay permettent l'introduction robotisée des siARNs dans des cellules cultivées en micropuits de quelques millimètres de diamètre. Les échantillons sont analysés sur un microscope automatisé pour pouvoir traiter l'immense quantité de données.



Grâce à une microélectrode (en noir) appliquée sur la cellule (en blanc), les chercheurs enregistrent l'activité électrique de la cellule au cours du temps. Des signatures, typiques de certains événements comme la division cellulaire, sont ainsi obtenues sans perturber la cellule et sans marquage.

qui permettent en fait de réguler l'expression des gènes. Nous sommes en 1998. S'ouvre alors une nouvelle ère de la biologie, celle des petits ARN interférents. Seulement 8 ans plus tard, les américains Andrew Fire et Craig Mello reçoivent le prix Nobel de physiologie et de médecine pour avoir expliqué ce surprenant phénomène.

Depuis, les chercheurs travaillent sur des petits ARN de synthèse, les siARN (small interfering ARN, petits ARN interférants). Ceux-ci constituent de merveilleux outils pour la science en permettant d'éteindre un gène de façon très simple et très ciblée. Ce qui était jusqu'alors difficile, en particulier dans les cellules humaines. *« Cela nous permet,* explique Xavier Gidrol du CEA-iRTSV (Grenoble), *de faire comme un garagiste qui retire une pièce d'une automobile et regarde l'effet sur le fonctionnement de la voiture pour en conclure la fonction de la pièce. »* Cet outil, manipulé à grande échelle, permet au laboratoire d'Annick Harel-Bellan du CEA-iBiTec-S (Saclay) de proposer à ses équipes, mais aussi à la communauté scientifique, un outil pour cribler l'ensemble des gènes exprimés dans une cellule et comprendre leur fonction dans des phénomènes, comme la division ou la différentiation cellulaire qui sont impliquées dans le cancer. *« Nous pouvons cribler entre 2 000 et 3 000 échantillons de cellules en même temps. Pour une étude pangénomique (sur les 22 000 gènes humains) il nous faut tester 60 000 échantillons, soit environ trois mois de crible. Chaque échantillon représentant environ 10 000 cellules, les études statistiques d'une telle quantité de données nous demandent un gros travail de bioinformatique »*, comptabilise la chercheuse. Bien que robotisés du pipetage à l'analyse des effets de l'inhibition de l'expression des gènes, la mise en place de ces criblages est loin d'être une opération « presse-bouton ». Guillaume Pinna, le responsable de la plateforme de criblage nommée PARI, se plait à rappeler que le lancement de trois mois de criblage nécessite au moins six mois de préparation ! Pour chaque nouveau criblage, il s'agit de déterminer, selon les objectifs, quel type de substrat favorisera l'introduction des siARN dans les cellules, combien de temps les cellules seront exposées avant analyse, si elles doivent être lavées etc.

LA RECHERCHE DE SYSTÈMES DE CRIBLAGE

En plus de comprendre la fonction des gènes, les chercheurs ont voulu trouver des cibles pour traiter les maladies. C'est l'un des chevaux de bataille de Xavier Gidrol. *« Pour cela, notre équipe met au point des moyens de criblage à haut débit permettant de travailler sur des cellules dans une configuration proche de leur état physiologique dans l'organisme »*, explique le chercheur. Par exemple, au tout début d'un cancer de la prostate, l'agencement en 3D de cellules de la prostate se modifie. Comment savoir si un gène inhibé par un siARN est impliqué dans la construction de ces structures lorsque les tests sont réalisés sur une culture cellulaire classique en deux dimensions ? De plus, les cultures sur des supports rigides, comme des lames ou des boîtes de pétri, ne permettent pas d'analyser les interactions entre cellules telles qu'elles se produisent dans les tissus biologiques. C'est pourquoi son équipe développe des modes de culture cellulaire en 3D, et des techniques d'analyse

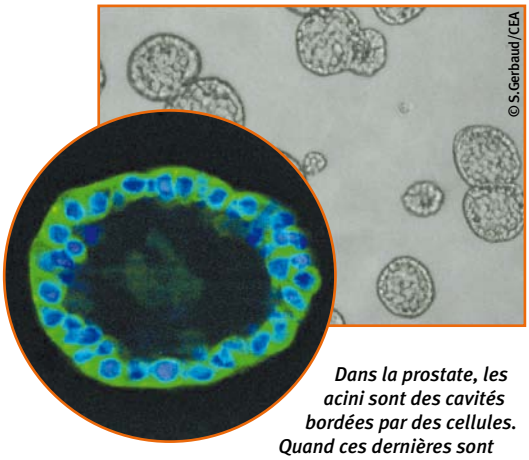
Un logiciel nommé DSIR

Outil d'aide à la conception des petits ARN synthétiques, le logiciel DSIR (Designer of Small Interfering RNA) a été choisi par la Ligue contre le cancer pour le design des siARN qui seront utilisés au cours des essais précliniques du projet « carte d'identité des tumeurs ». Mis au point par le bioinformaticien Yves Vandenbrouck (CEA-iRTSV), en collaboration avec Mines Paris Tech, son puissant algorithme lui permet d'identifier, parmi les 10 000 à 12 000 ARN exprimés dans une cellule, ceux avec lesquels un siARN interagira spécifiquement et avec quelle efficacité.

Explications. Comme l'ADN, l'ARN est une molécule constituée d'un enchaînement de 4 types de nucléotides. Un ARN comporte ainsi plusieurs centaines de nucléotides quand un siARN, lui, en compte une vingtaine. Dans la cellule, ce dernier va reconnaître et s'apparier avec une section complémentaire d'un ARN. Concevoir un siARN revient alors à identifier une séquence de nucléotides qui, après appariement avec un ARN, entrainera sa dégradation et donc l'inhibition de l'expression d'un gène donné. La séquence d'un siARN doit être ainsi exacte et spécifique, le risque étant d'inhiber, sans le vouloir, l'expression d'un autre gène dont l'ARN comporte une section trop proche.

La démarche est assimilable à la recherche d'effets secondaires liés à l'inhibition fortuite de gènes, mais sans même un test *in vitro* !

Afin de confronter régulièrement son logiciel à la réalité et éviter les biais, Yves Vandenbrouck travaille en collaboration étroite avec des laboratoires comme celui d'Odile Filhol (CEA-iRTSV) ou de Denis Biard. *« Il est arrivé que, pour certains gènes, DSIR ne soit pas efficace »*, commente le bioinformaticien. *« En étudiant le phénomène plus en détail, nous avons pu construire de nouvelles règles et affiner le logiciel. »* Classiquement, les spécialistes recommandent la conception de 5 siARN pour garantir l'efficacité d'un seul ; grâce à DSIR, si on en conçoit 5, on estime que 3 seront efficaces. D'où, un gain de temps et une réduction massive des coûts.



Dans la prostate, les acini sont des cavités bordées par des cellules. Quand ces dernières sont cancéreuses, elles colonisent l'intérieur de ces structures, puis s'en échappent éventuellement pour former des métastases, d'où l'intérêt d'étudier leur évolution en 3D.

de cellules en suspension dans des microgouttelettes ou inclues dans des tissus mous. Elle réinvente ainsi le système de criblage et d'analyse à haut débit des fonctions de la cellule.

« Notre objectif final est d'arriver à analyser directement les cellules cancéreuses de patient, tester dessus les siARN qui permettraient la destruction de la tumeur et ainsi avoir un traitement parfaitement adapté au cas », confie Xavier Gidrol. Pour mettre en place une telle médecine personnalisée (cf. *Bio'Actif* 10), pas question d'avoir recours à des échantillons tests de milliers de cellules. Le chercheur a dû miniaturiser le criblage au maximum sur une puce afin qu'un siARN soit testé sur quelques cellules cancéreuses seulement. Un gène impliqué dans leur développement peut être ainsi identifié. La protéine pour lequel il code constitue alors une cible pour des traitements médicamenteux. Aujourd'hui, la durée de vie des siARN dans l'organisme n'est pas assez longue pour pouvoir les utiliser en tant qu'agents thérapeutiques. *« Différentes solutions sont envisagées. Nous travaillons actuellement sur l'attachement de siARN à des nanoparticules intelligentes avec le CEA-Leti (Direction de la recherche technologique - Grenoble) »*, s'enthousiasme le chercheur.

L'ÉTUDE DU MODÈLE CELLULAIRE

Pour étudier l'effet des traitements sur des patients, Denis Biard, du CEA-iMETI (Fontenay-aux-Roses) propose une alternative ayant recours à l'interférence ARN qui a été brevetée en 2005. Il s'agit de recréer des modèles cellulaires qui miment les cellules de patients atteints de maladies génétiques, voire même qui prédisent leur comportement. Pour cela, le chercheur a mis au point des vecteurs qui permettent non pas d'introduire dans la cellule les siARN, mais d'intégrer dans leur noyau des séquences d'ADN qui vont se comporter comme les gènes qui codent pour les microARN (ARN interférents naturels). Ainsi, il obtient un effet durable, contrairement à la simple introduction de siARN. Grâce à ces vecteurs, il peut produire des lignées cellulaires n'exprimant pas tel gène ou telle combinaison de gènes. En combinant l'inhibition de certains gènes, Denis Biard est arrivé à réaliser un modèle cellulaire de la maladie des « enfants de la lune », ces enfants pour qui la simple exposition aux UV provoque des tumeurs, ainsi que des modèles de typologies génétiques de patients atteints de cancer. En effet, un même cancer peut être induit par des modifications différentes du génome selon le patient, ce qui explique en partie la diversité des traitements et leur inefficacité dans certains cas. *« Nos lignées sont incroyablement stables, et leur durée de vie permet de laisser aux cellules le temps de contourner les déficits induits par l'inhibition d'un gène. Or c'est exactement ce qui se produit chez un patient touché par des modifications des gènes. D'où une très grande prédictibilité de nos modèles »*, précise le chercheur. Actuellement, plus de 200 gènes impliqués dans des syndromes humains ont été ciblés. Les cultures cellulaires stables et précisément caractérisées sont commercialisées par la société Tebu-bio sous la licence SilenciX cells.

Car l'interférence ARN sert à la science fondamentale, au patient, mais aussi à l'industrie.

Ils ont dit à propos de L'ARN INTERFÉRENCE

Annick Harel Bellan

« Nous sommes au début d'une nouvelle ère, celle du génome non codant. Les microARN sont la partie émergée de l'iceberg mais il reste encore une multitude de choses à découvrir. Pour expliquer la complexité de l'organisme humain, le génome codant (1,5% du génome) ne suffit pas. Seul le génome dans sa totalité peut l'expliquer. »

Denis Biard

« L'ARN interférence, c'est la médecine de demain. La question qui se pose maintenant est de savoir comment guider les siARN vers les cellules cibles et assurer leur stabilité dans l'organisme. La réponse devrait se trouver dans l'association à des nanoparticules capables de reconnaître des cellules, comme celles des tumeurs. »

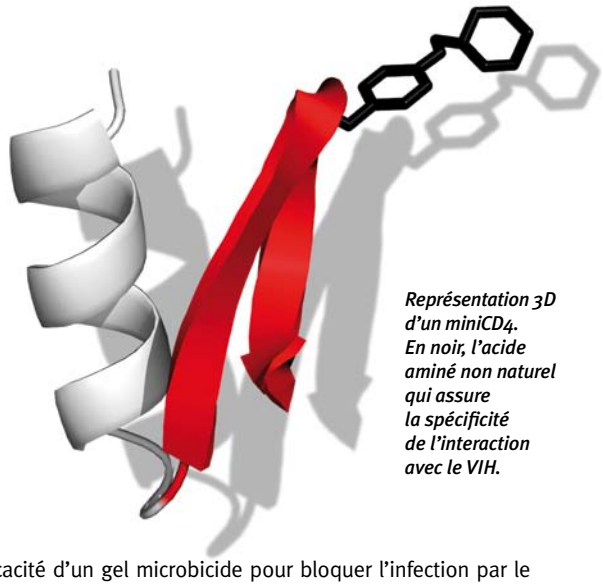
Xavier Gidrol

« Ce qui est formidable avec les siARN, c'est qu'ils permettent de passer très vite du fondamental (trouver la fonction des gènes dans les mécanismes moléculaires et cellulaires) à l'identification d'une cible thérapeutique ou même d'une thérapie. En soi, ils sont à la fois un outil de recherche translationnelle (du laboratoire au patient) et de biologie intégrée (de la molécule à l'organisme). »

Un gel microbicide pour bloquer l'infection par le VIH

iBiTec-S

iMETI



© Loïc Martin / CEA

Représentation 3D d'un miniCD4. En noir, l'acide aminé non naturel qui assure la spécificité de l'interaction avec le VIH.

L'efficacité d'un gel microbicide pour bloquer l'infection par le virus du SIDA a été démontrée chez un modèle primate par des chercheurs du CEA-iBiTec-S, du CEA-iMETI, de l'Université Paris-Sud et du CNRS. L'équipe du CEA-iBiTec-S a développé des miniprotéines qui pourraient améliorer l'efficacité de gels microbicides en empêchant l'entrée du VIH dans les lymphocytes T (cellules du système immunitaire). Ces miniprotéines miment le récepteur CD4, qui constitue le point d'entrée du virus à la surface de ces cellules. Elles peuvent ainsi le « tromper » et le piéger. Appelées miniCD4s, elles ont pu neutraliser la transmission du virus lors de tests cellulaires *in vitro*. Formulées en gels microbicides par l'équipe de l'Institut Galien Paris-Sud (Université Paris-Sud/CNRS), elles ont été testées pour la première fois et avec succès sur un modèle primate par l'équipe du CEA-iMETI. Une étape incontournable avant l'accès aux phases cliniques sur l'Homme vient ainsi d'être franchie.

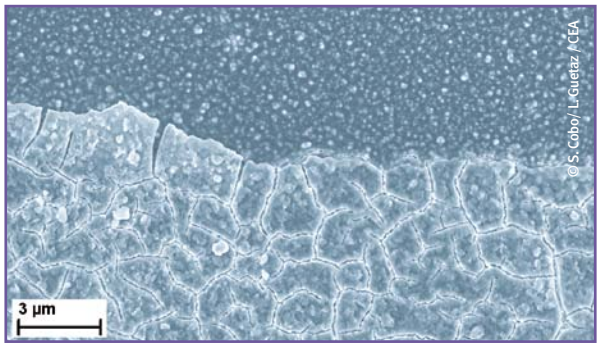
À lire :
N. Dereuddre-Bosquet et al., Plos Pathogenes, 2012

loic.martin@cea.fr

Un catalyseur bon marché pour produire de l'hydrogène

iBEB

S'affranchir du platine pour produire de l'hydrogène est l'une des conditions pour l'émergence d'une filière énergétique de l'hydrogène. Des chercheurs de quatre instituts du CEA (iRTSV, IRAMIS, LITEN et LETI), en collaboration avec un groupe berlinois, ont développé un matériau catalytique à base de cobalt, plus abondant dans la croûte terrestre que le platine, et donc beaucoup moins coûteux. Produit simplement par voie électrochimique, il est constitué de nanoparticules de cobalt enrobées d'un oxo-phosphate de cobalt et fonctionne dans l'eau de pH neutre. Ce matériau existe sous deux formes entre lesquelles il peut commuter, qui catalysent soit la production d'hydrogène (H_2), soit la production d'oxygène (O_2) à partir d'eau. Cette caractéristique permet d'envisager la mise au point de dispositifs robustes et bon marché pour produire de l'hydrogène de manière totalement renouvelable à partir d'eau et d'énergie solaire, selon un processus qui imiterait la photosynthèse.



© S. Cobo / L. Guetaz / CEA

Image en microscopie en balayage : Electrode recouverte de nanoparticules à base de cobalt qui catalysent la production d'oxygène (en bas), ou la production d'hydrogène (en haut).

À lire :
E.S. Andreiadis et al., Nature chemistry, 2012

vincent.artero@cea.fr

Un marqueur potentiel pour la polyarthrite rhumatoïde

iRTSV

La polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune très fréquente (1 % de la population mondiale), se caractérise par une réaction inflammatoire exacerbée au niveau des articulations et un risque cardiovasculaire accru. Il n'existe pas à ce jour de marqueur prédictif pour prévenir l'•***athérosclérose*** liée à cette pathologie. Des chercheurs du CEA-iRTSV (unité mixte CEA-Inserm), en collaboration avec le CHU de Rouen, ont montré que le dosage sanguin d'une protéine, la VE-cadhérine, est un candidat prometteur. Celle-ci assure la cohésion des cellules endothéliales des parois des vaisseaux sanguins. Sous l'action d'un médiateur majeur de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde, elle est clivée puis libérée sous forme soluble dans le sang, entraînant à terme la disjonction des cellules endothéliales caractéristique de l'athérosclérose. Les taux sanguins de VE-cadhérine soluble chez 63 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde débutante ont pu être corrélés à la sévérité de la maladie. Le dosage sanguin de cette protéine, peu coûteux, constitue donc une piste clinique novatrice pour évaluer le risque cardio-vasculaire de la polyarthrite rhumatoïde.

Athérosclérose
Se caractérise par le dépôt d'une plaque de lipides sur la paroi des artères, entraînant par la suite sa lésion.

À lire :
A. Sidibé, Arthritis and Rheumatism, 2012

adama.sidibe@cea.fr

Détecter en un temps record une arme biologique

iBiTec-S

En matière de bioterrorisme, le temps de détection des toxines dans des échantillons complexes doit être réduit au maximum, tout en conservant la sensibilité et la spécificité d'analyse. Dans le cadre du programme interministériel de R&D contre les risques NRBCe[1], une équipe du CEA-iBiTec-S, à Saclay, a réduit de 2 jours à 4 heures seulement le temps nécessaire pour repérer la toxine epsilon de *Clostridium perfringens*.

Chaque étape de la détection (extraction de la toxine à partir de l'échantillon initial, sa fragmentation, la séparation des fragments et leur quantification par spectrométrie de masse) a été raccourcie, et ce, sans diminuer la qualité d'analyse. L'étape de séparation a été notamment accélérée en utilisant une technique de chromatographie liquide très performante. La limite de détection obtenue dans ces conditions est de 5 ng/mL dans le lait ou le sérum humain. Les chercheurs se concentrent maintenant sur une technique capable de détecter simultanément au sein d'un même échantillon, de manière rapide et sensible, cette toxine, ainsi que la ricine, issue de la graine de ricin et l'entérotoxine B de *Staphyloccocus aureus*.

[1] *Programme interministériel de lutte contre le terrorisme nucléaire, radiologique, biologique, chimique et explosif.*

À lire :
A. Seyer et al., Analytical Chemestry, 2012

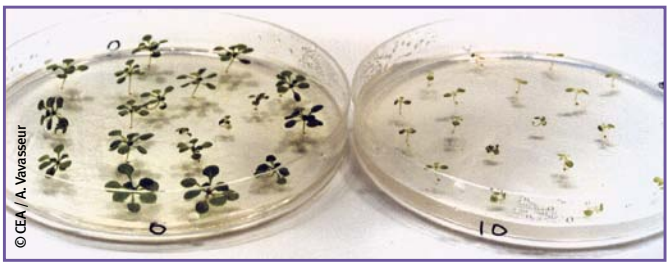
francois.becher@cea.fr

© C. Dupont / CEA

Détection et caractérisation d'un produit par chromatographie liquide et spectrométrie de masse.

Un dopage sans hormone contre le cadmium

iRTSV


© CEA / A. Vavasseur

Inhibition de la germination d'un végétal en présence de cadmium (à gauche).

Le cadmium, métal hautement toxique, s'accumule dans les plantes. Cette capacité d'absorption des végétaux pourrait être détournée et utilisée à des fins de •***phytoremédiation***. Dans le but de développer une telle stratégie, une équipe du CEA-iRTSV, à Grenoble, a étudié les mécanismes de tolérance des plantes. Les hormones végétales qui régulent la croissance et le développement des plantes sont également impliquées dans les mécanismes de réponse aux stress environnementaux. Les chercheurs ont mis en évidence qu'une hormone de la famille des brassinostéroïdes augmente la sensibilité des plantes à ce métal, tandis que lorsque sa synthèse est bloquée, la plante apparaît mieux le tolérer. À terme, ces découvertes permettraient de développer des végétaux tolérant de fortes concentrations de cadmium, et pouvant ainsi participer à la dépollution de site.

Phytoremédiation
Culture de plantes sur un site pollué, permettant de nettoyer les sols après arrachage.

À lire :
F. Villiers et al., Journal of Experimental Botany, 2012

veronique.hugouvieux@cea.fr

Comprendre le virus EBOLA

iBEB

Le comportement d'une des protéines du virus Ebola vient d'être décrypté par des chercheurs du CEA-iBEB, à Marcoule. À terme, ces travaux pourraient permettre la production d'anticorps pour développer des tests d'immunodiagnostics pour la détection de ce virus éminemment dangereux. Il n'existe à ce jour aucun traitement contre ce dernier, qui continue de sévir en Afrique sub-saharienne[1] où il provoque des fièvres hémorragiques mortelles. Dans un premier temps, les chercheurs ont synthétisé *in vitro* un gène du virus Ebola codant une protéine dont le rôle est déterminant dans le mécanisme d'infection. Puis ils sont parvenus à introduire ce gène dans des lignées de cellules humaines stabilisées pour qu'elles produisent cette protéine. Celle-ci, isolée des autres protéines du virus, peut être manipulée sans aucun danger. Son étude par spectrométrie de masse a permis de caractériser ses interactions avec son environnemnet cellulaire et de mieux comprendre la réplication du virus Ebola.

[1] *Au mois d'août 2012, 16 personnes ont succombé à ce virus en Ouganda, et 10 en république démocratique du Congo.*

© CEA

À lire :
J. Peyrol et al., Journal of virological methods, 2013

jean.armengaud@cea.fr
francoise.rollin-genetet@cea.fr

Cytoculteur pour la production de la protéine du virus Ebola.

Premier atlas *in vivo* des connexions du cerveau humain

I²BM

Le premier atlas *in vivo* des connexions du cerveau humain est dévoilé par des chercheurs, dont certains du CEA-i²BM. Une révolution pour les neurosciences dans leur compréhension et leur diagnostic des pathologies du cerveau. Les chercheurs du projet CONNECT ont établi cet atlas à l'échelle de la microstructure et à partir de sujets vivants. Au cours du siècle dernier, plusieurs atlas du cerveau humain étaient élaborés *via* l'étude de coupes cérébrales *post-mortem* de donneurs. Et aucune technique ne permettait de cartographier les connexions cérébrales avant l'avènement, dans les années 80, de l'IRM de diffusion, inventée par le Pr Denis Le Bihan, aujourd'hui directeur du centre Neuropin du CEA. Aujourd'hui, les chercheurs construisent un atlas qui recense les grands faisceaux de fibres communs à tous les individus, connus des anatomistes, et des faisceaux plus petits dont il n'existe aucun modèle. De plus, il dévoile les microstructures de ces fibres, notamment le diamètre ***•axonal*** moyen et la densité axonale et ***•dendritique***. Grâce à cet atlas, les neurosciences pourront désormais appréhender, *in vivo*, les modifications de la substance blanche dans les maladies psychiatriques ou neurodégératives.

Pour les sciences cognitives, il permettra l'étude de l'empreinte laissée sur la connectivité intracérébrale par de nouveaux apprentissages.

Axone
Prolongement fibreux du neurone qui transmet l'influx nerveux.

Dendrite
Prolongement filamenteux du neurone qui reçoit et conduit l'influx nerveux.

jean-francois.mangin@cea.fr
cyril.poupon@cea.fr

Représentations de 38 faisceaux de substance blanche cérébrale (une couleur par faisceau). Chacune est l'assemblage d'images acquises chez 78 patients, selon une coupe sagittale, coronale et transversale.

Cartographie des leucémies à mégacaryocytes

iRCM

Caractériser certaines anomalies chromosomiques des leucémies, pour concevoir de nouvelles thérapies. La première étape vient d'être franchie par des chercheurs du CEA-iRCM et de l'Institut Gustave Roussy. Grâce à des xénogreffes[1], ils ont pu distinguer différents types de défauts chromosomiques à l'origine de la leucémie LAM7[2], et ainsi, pour chacun d'eux, de nouveaux sous-groupes de la maladie. Les chercheurs peuvent passer à l'étape suivante : développer des traitements «personnalisés» pour chaque sous-groupe.

Les xénogreffes ont consisté à transplanter des cellules de patients dans des souris immunodéficientes pour suivre l'évolution de la maladie. Le séquençage de l'ADN des cellules leucémiques qui se sont développées chez les souris greffées a dévoilé plusieurs fusions anormales de gènes, jusque-là méconnues, et spécifiques de la LAM7. Les chercheurs ont établi les sous-groupes de la maladie à partir du type de fusion. Pour certaines fusions, un marqueur biologique a été identifié. Ils ont également identifié des marqueurs biologiques pour certains d'entre eux, qui pourraient faciliter le diagnostic et le suivi de la maladie.

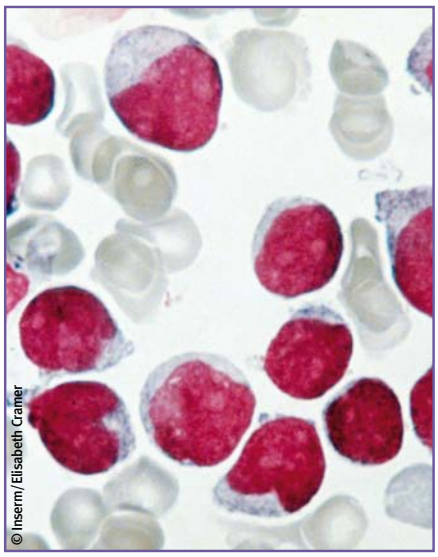
Par ailleurs, le modèle de xénogreffe développé par les chercheurs a permis de confirmer *in vivo* l'efficacité d'une nouvelle molécule (le dimethylfasudil) contre la prolifération des cellules cancéreuses leucémiques de LAM7, testée jusqu'à présent *in vitro*.

[1] *Greffes de cellules cancéreuses humaines dans des souris.*

[2] *Leucémie aigüe à mégacaryocytes.*

À lire :
C. Thiollier et al., Journal of experimental medecine, 2012

francoise.pflumio@cea.fr



Prolifération de cellules tumorales dans le sang, lors d'une leucémie aigüe.

RENCONTRES

Journée « Les faibles doses »

La société française de radioprotection (SFRP) organise le 19 mars prochain une journée consacrée aux dernières avancées de la recherche sur les faibles doses.

Les progrès permettent en effet d'affiner sans cesse la compréhension des impacts des expositions à de faibles doses, tant dans le domaine de la cancérogenèse que de l'induction de pathologies non cancéreuses, en particulier cardiovasculaires. Cette journée, organisée par la section Recherche et Santé de la SFRP, se propose d'éclairer ces thèmes à la lumière de nouveaux acquis, en ouvrant la réflexion à la radiosensibilité individuelle et ses implications, en particulier éthiques. Elle s'appuiera sur des présentations de chercheurs du CEA, de l'IRSN, du CNRS, de l'Institut Gustave Roussy, de l'Institut Pasteur et de l'Institut Curie, et se terminera sur le point de vue d'un philosophe sur le thème « Radiosensibilité, risque et éthique ».

www Toutes les informations sur le programme et l'inscription sur http://www.sfrp.asso.fr, rubrique Manifestations

ÉVÉNEMENTS

L'exposition *Amazing science* en ligne sur le site du CEA

Près d'un siècle après les *Amazing Stories*, premier magazine américain de science-fiction paru en 1926, le CEA et l'Inserm lancent *Amazing Science* : une exploration en territoire inconnu, à la frontière entre la culture du pulp, de la science-fiction et de la recherche scientifique. Cette exposition a été présentée aux Utopiales, Festival International de Science-fiction qui s'est tenu à Nantes en novembre dernier. Vous pouvez désormais la visiter au musée virtuel en ligne sur le site du CEA. Cette exposition pratique un audacieux détournement des couvertures d'*Amazing Stories* en y intégrant des visuels scientifiques. Ces montages nous plongent dans les mystères du vivant, de la matière et de l'Univers et sont chacun accompagnés d'une courte nouvelle, écrite par Claude Ecken, auteur de science-fiction et scénariste de BD. *Amazing Science* est une invitation à découvrir la recherche scientifique en cassant - par des codes culturels originaux - l'image d'une science peu accessible et en investissant les territoires de l'imaginaire populaire. Le musée virtuel nous propose *Amazing science* dans son intégralité, sous une forme interactive, ludique et enrichie de vidéos et interviews de chercheurs.

www Pour plonger dans l'*Amazing* univers de l'exposition : http://www.cea.fr/le-cea/amazing-science-une-exposition-pulp-et-sci

Scientifique toi aussi !

Devant le succès de « Scientifique, toi aussi ! » en 2012, le CEA a réédité cette opération le 24 janvier dans ses cinq centres à travers la France. Des élèves de 1ère S sont venus rencontrer chercheurs, ingénieurs et techniciens des domaines du nucléaire, de la sécurité, des sciences du vivant ou de la technologie pendant une matinée et un déjeuner. Une occasion pour eux de découvrir les différents métiers de la science grâce à des témoignages individuels des scientifiques du CEA.

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE cea

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