

A la Une

Une thérapie pour vaincre définitivement la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Contact : Stéphane Prost

Mise au point d'une thérapie inédite qui cible les cellules souches à l'origine de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Les premiers patients traités ne présentent plus de maladie détectable plus de 5 ans après l'arrêt de ce nouveau traitement, qui représente un solide espoir de guérison définitive.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer du sang qui atteint environ 600 nouvelles personnes par an en France. Ce cancer représente 15 à 20 % de tous les cas de leucémies. Il affecte les cellules souches du sang de la moelle osseuse, qui donnent naissance aux multiples cellules qui constituent notre sang.

Pour la première fois, des chercheurs de l'institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes du CEA-IMETI, en collaboration avec le service d'Hématologie et d'Oncologie de l'hôpital Mignot de Versailles, ont mis au point une nouvelle thérapie contre les LMC. Le traitement standard actuel utilise la molécule « imatinib », performante pour éliminer la masse tumorale mais qui n'a que peu d'effet sur les cellules souches leucémiques (CSL). Or, ces dernières sont à l'origine de la maladie et des rechutes. Aussi, la LMC ne se résorbe-t-elle jamais vraiment, obligeant le patient à suivre ce traitement à vie. Des biologistes du CEA-IMETI ont découvert de manière inédite comment cibler spécifiquement les cellules souches leucémiques (CSL). Ils ont ensuite approfondi les bases moléculaires de cette découverte tout en développant un essai clinique chez des patients atteints de LMC, en collaboration avec l'Hôpital Mignot de Versailles.

Comment les chercheurs ont-ils procédé ?

Les chercheurs de l'IMETI se sont inspirés d'une de leurs études sur le VIH publiée en 2008. A l'époque, les scientifiques recherchent pourquoi les personnes séropositives présentent une fréquence élevée d'anémies, atteignant 75 à 90 % au stade « sida déclaré ». Le VIH, qui détruit les lymphocytes, affecterait-il aussi la production de globules rouges ? Peut-être agit-il en amont, en ciblant les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui sont celles qui génèrent en continu par différenciation toutes les nouvelles cellules sanguines matures (globules rouges, lymphocytes...). Les chercheurs du CEA ont en effet découvert qu'une protéine spécifique du

VIH activait le récepteur PPAR γ au sein des CSH, entraînant alors la baisse d'expression de la protéine STAT5 qui est essentielle à la viabilité des CSH. De plus, ils ont trouvé que cette action pouvait être mimée par un simple médicament nouvellement utilisé pour traiter le diabète de type II, la pioglitazone.

Au cours de cette étude, il est apparu que certaines lignées cellulaires leucémiques, et en particulier celles dérivant de patients atteints de LMC, étaient particulièrement sensibles à des doses, même très faibles, de pioglitazone.

« Forts de ces connaissances, nous avons donc posé la question de savoir si la pioglitazone et les molécules apparentées pourraient éliminer les CSL de la LMC à des doses qui seraient très peu toxiques sur les CSH normales », explique Stéphane Prost, chercheur au CEA et premier auteur de l'article. Après des études cellulaires précliniques confirmant cette hypothèse, le fait que la pioglitazone bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement du diabète de type II a alors permis aux chercheurs de tester la thérapie directement sur l'Homme, soit chez des patients diabétiques atteints de LMC avec maladie résiduelle stable, malgré le traitement classique par « imatinib ». Cette approche s'est avérée essentielle car les modèles animaux de CSL de la LMC n'existent pas.

Après des premiers résultats encourageants, un essai clinique de phase 2 a pu être lancé, et 24 patients en maladie résiduelle de la LMC ont pris un traitement combiné (imatinib + pioglitazone) pendant 12 mois. À l'issue de l'essai, 57 % des patients sont en rémission complète avec le traitement combiné, contre seulement 27 % pour le groupe traité par « imatinib » seul. De plus, les 3 premiers patients traités pour lesquels le recul dans le temps est important demeurent tous sans CML résiduelle détectable près de 5 ans après l'arrêt de la pioglitazone. « La possibilité de cibler les cellules souches responsables de la rechute doit permettre d'espérer à terme une guérison des patients qui se traduira par un arrêt définitif de tout traitement », indique le Pr Rousselot, chef du service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital Mignot de Versailles. Une efficacité avérée qui représente un solide espoir de guérison définitive pour les malades. Actuellement, cette stratégie est évaluée par l'équipe de scientifiques sur d'autres pathologies cancéreuses récidivantes.

[Erosion of the chronic myeloid leukemia stem cell pool by PPAR \$\gamma\$ agonists | Nature.](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse.](#)

Maladie d'Alzheimer: la voie du cholestérol

Contact : Nathalie Cartier

Une équipe INSERM-CEA [I2BM] développe une thérapie génique contre la maladie d'Alzheimer. Visant le cholestérol intracérébral, cette méthode vient de démontrer son efficacité chez des modèles animaux de la maladie. L'équipe envisage maintenant le passage en clinique.

De nombreuses observations ont relevé une association entre le taux de cholestérol cérébral et la maladie d'Alzheimer, sans toutefois démontrer un lien de causalité. Ce taux est maintenu constant grâce à une cholestérol-hydrolase appelée CYP46A1. Cette enzyme dégrade le cholestérol en excès en hydroxy-cholestérol, lequel traverse la barrière hémato-encéphalique

– ce dont le cholestérol intact est incapable – pour rejoindre la circulation générale et être éliminé.

Si le cholestérol cérébral en excès intervient dans la physiopathologie de la maladie, il pourrait être bénéfique de le diminuer chez les patients. Telle était l'hypothèse de travail d'une l'équipe mixte INSERM-CEA (UMR INSERM 1169) installée à MIRCen (CEA-I2BM, Fontenay-aux-Roses). Rappelons que deux types de lésions cérébrales caractérisent la maladie d'Alzheimer: d'une part l'apparition de plaques amyloïdes à l'extérieur des neurones, d'autre part l'accumulation de la forme agrégée d'une protéine appelée Tau, formant des neurofibrilles à l'intérieur des cellules. Il s'agissait de corriger les deux.

Utilisant un vecteur viral qu'elle a déjà validé cliniquement pour une autre pathologie cérébrale, l'équipe a injecté un gène codant pour CYP46A1 dans l'hippocampe – une région du cerveau liée à la mémoire et affectée par la maladie – de rongeurs modèles de la pathologie d'Alzheimer. Les animaux ainsi traités surexpriment l'enzyme, donc éliminent plus de cholestérol cérébral. Visant l'application clinique, les chercheurs ont opté pour le gène de l'enzyme humaine, dont ils ont déjà démontré la fonctionnalité chez le rongeur. Après une première expérience réussie, en 2010, sur des animaux modèles de la composante amyloïde de la maladie, l'équipe vient de traiter des modèles de la composante Tau. Les rongeurs injectés ont normalisé leur métabolisme du cholestérol intracérébral et retrouvé leur mémoire lors de tests comportementaux. L'anatomie de leurs synapses et le taux d'expression de gènes impliqués dans la mémoire confirment ce résultat.

En parallèle, les chercheurs ont démontré expérimentalement, pour la première fois in vivo, la toxicité d'un excès de cholestérol pour les neurones. Pour cela, ils ont bloqué l'action de CYP46A1 dans l'hippocampe de rongeurs sains en injectant des ARN anti-sens. Résultat: une accumulation de cholestérol intra-neuronal, une production accrue de peptides précurseurs de la plaque amyloïde et une phosphorylation anormale de la protéine Tau. Ces anomalies, associées à une mort des neurones et à l'atrophie de l'hippocampe, ont entraîné des troubles de la mémoire chez les animaux.

Forte de ces résultats, l'objectif de l'équipe envisage à moyen terme un premier essai clinique chez des patients présentant une atteinte précoce et un pronostic particulièrement sévère.

[Cholesterol-24-hydroxylase \[CYP46a1\] inhibition and accumulation of neuronal cholesterol in hippocampus leads to amyloid production, neurodegeneration and paves the way for Alzheimer's disease.](#)

[Cholesterol 24-hydroxylase defect is implicated in memory impairments associated with Alzheimer-like Tau pathology](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse.](#)

Une avancée dans la compréhension des origines du langage

Contact : Liping Wang, Lynn Uhrig, Bechir Jarraya, S Dehaene

Des chercheurs de l'unité « Neuroimagerie cognitive » à NeuroSpin viennent d'identifier un réseau d'aires cérébrales dont l'organisation pourrait, au moins en partie, expliquer la spécificité des fonctions cognitives de l'espèce humaine. En effet, ces régions s'activent spécifiquement chez l'Homme, mais pas chez le singe macaque, en réponse à des

variations spécifiques dans les séquences auditives diffusées. Elles coïncident avec les aires classiques du langage, et tout particulièrement l'aire de Broca. La faculté de langage chez l'Homme pourrait donc trouver son origine dans l'émergence d'un circuit cérébral capable d'intégrer, dans une même région, les informations issues des autres régions du cerveau en un tout cohérent. Ces résultats, obtenus par une collaboration entre le CEA, l'Inserm, le Collège de France, l'Université Versailles-Saint-Quentin et l'Université Paris-Sud, sont publiés dans *Current Biology*.

Dans cette étude, réalisée à NeuroSpin, Stanislas Dehaene (Professeur au Collège de France, directeur de l'Unité « Neuroimagerie cognitive » Inserm/CEA/Université Paris-Sud) et Bechir Jarraya (Professeur de neurochirurgie à l'Université de Versailles-Saint-Quentin), avec Liping Wang et Lynn Uhrigh, ont utilisé une méthode d'imagerie fonctionnelle non-invasive, l'IRM fonctionnelle à 3 Tesla. Ils ont exposé trois singes macaques et une vingtaine de volontaires à des séquences auditives régulières, par exemple trois sons identiques suivis d'un quatrième différent (séquence notée AAAB). Occasionnellement, ils présentaient une séquence qui violait cette régularité, soit parce qu'elle comprenait un nombre différent de sons (par exemple AAAAAB), soit parce que la séquence de sons était anormale (par exemple AAAA, qui ne se termine pas par un son B).

Le cerveau du singe réagissait aux changements de nombres et de séquences, ce qui dénote une certaine capacité d'abstraction. Cependant, il le faisait dans des aires distinctes, spécialisées soit pour le nombre, soit pour la séquence. Le cerveau humain, par contre, intégrant les deux paramètres dans des régions qui coïncident avec les aires du langage.

Ainsi, tandis que les singes repèrent des propriétés isolées, comme « quatre sons » ou bien « le dernier est différent », l'évolution semble avoir doté notre espèce d'une capacité spécifique d'intégrer ces informations en un tout cohérent, une formule telle que « trois sons, puis un autre » – le tout début d'un langage intérieur ?

Ainsi, même si la représentation abstraite de séquences sonores est possible chez les primates non-humains, l'évolution d'un circuit cérébral nouveau, relié aux aires auditives, pourrait avoir permis à notre espèce d'acquérir la compétence unique de composer et de reconnaître les séquences complexes qui caractérisent les langues humaines.

[Numerical and Sequential Patterns in Macaque and Human Brains | Current Biology.](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse.](#)

En direct des Labos

Innovation diagnostique et thérapeutique

Une rétro-molécule testée in vivo contre la toxine de Shiga

Contact : Daniel Gillet

Retro-2, la molécule découverte par le CEA-IBITECS pour bloquer la mobilité intracellulaire de toxines hautement pathogènes, continue de faire ses preuves. Une équipe toulousaine a montré dans un modèle murin qu'elle réduit d'un facteur 2 la mortalité liée à la toxine de Shiga.

La ricine et la toxine de Shiga sont deux poisons contre lesquels il n'existe pas d'antidote. Le premier, hydrosoluble et insipide, est redouté pour son utilisation potentielle en bioterrorisme. Le second, produit par certaines souches d'*Escherichia coli*, a entre autres été responsable en 2011 d'une épidémie de syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) causant à Hambourg 4000 hospitalisations, 800 insuffisances rénales graves et plus de 50 décès¹.

Dans le cadre du programme interministériel contre les risques NRBC-E², des chercheurs du CEA-IBITECS ont découvert en 2010 une famille de molécules réduisant fortement la toxicité de plusieurs poisons via un criblage à haut débit dans un test de protection de cellules contre la ricine. Ces molécules agissent en bloquant le transport intracellulaire dans la voie³ empruntée par plusieurs toxines, notamment la ricine et la toxine de Shiga. Elles ont aussi l'avantage de ne pas bloquer les voies intracellulaires nécessaires au passage de protéines nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. L'une d'entre elles, dénommée Retro-2, a démontré son efficacité dans un modèle rongeur contre la ricine.

« En collaboration avec des collègues du CHU de Purpan, à Toulouse, nous venons de montrer in vivo que Retro-2 est également très efficace contre les toxines de Shiga. Cette molécule peut en effet réduire d'un facteur 2 la mortalité due à ce poison dans un modèle rongeur, explique Daniel Gillet, chercheur au CEA-IBITECS. Et de conclure : « Ces résultats nous confortent dans notre volonté de développer un traitement à base de Retro-2, ou de ses analogues optimisés, pour lutter contre une intoxication à la ricine et/ou au SHU lié aux toxines de Shiga. »

[Retrograde Trafficking Inhibitor of Shiga Toxins Reduces Morbidity and Mortality of Mice Infected with Enterohemorrhagic Escherichia coli | Antimicrobial agents and chemotherapy](#)

Tremblante du mouton : 1er cas expérimental de transmission à un primate

Contact : Emmanuel Comoy

Des chercheurs du CEA-IMETI ont montré qu'il est possible de transmettre la tremblante du mouton à un primate non humain. Après 10 ans d'incubation silencieuse, l'animal a développé une maladie à prions avec une signature similaire à celle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie à prions humaine qui touche environ 1 personne sur 1 million. 10 % des cas sont d'origine génétique, 85 % sont sporadiques, c'est-à-dire sans cause identifiée, ni infectieuse, ni génétique. Les 5 % restants sont iatrogènes⁴ et ont

¹ Le coût global de cette épidémie est estimé à \$4 milliards

² Risques terroristes causés par des agents nucléaires, radiologiques, biologiques, chimiques et explosifs

³ Il s'agit de la voie rétrograde, entre l'endosome et l'appareil de Golgi

⁴ Se dit d'un trouble, d'une maladie provoqués par un acte médical ou par les médicaments.

été occasionnés par exemple par la prise d'hormones de croissance ou par une greffe de dure-mère, la membrane qui enveloppe le cerveau. Les cas iatrogènes posent la question d'une éventuelle nature infectieuse pour certains cas de MJC classés sporadiques. Aussi, il a été démontré que l'agent prion de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) ou maladie de la vache folle peut être transmis à l'Homme et causer une nouvelle variante de la MCJ (voir encadré).

Si les agents prions bovins sont capables de franchir la barrière des espèces et contaminer l'Homme, qu'en est-il des agents ovins ? Une équipe du CEA-IMETI, en collaboration avec l'Inra, l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte (Bologne), l'US National Animal Disease Center, l'Anses⁵ et Norwegian Veterinary Institute, a testé l'hypothèse d'une transmission de la tremblante du mouton au primate non humain (PNH), modèle considéré comme particulièrement pertinent pour reproduire la situation humaine vis-à-vis des prions. Suite à l'inoculation par voie intracérébrale d'un isolat de tremblante, un PNH a développé des signes neurologiques après environ 10 ans d'incubation. L'analyse histologique et biochimique de cet animal a confirmé le développement d'une maladie à prions, similaire à certaines formes de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. La période d'incubation s'avère 4 fois plus longue que pour l'ESB, à dose égale dans ce modèle.

La transmission par voie intracérébrale est un élément nécessaire mais non suffisant pour considérer le risque zoonotique⁶ comme pertinent. Le risque pour la santé humaine étant ici principalement par voie alimentaire, la démonstration de la contamination par voie orale serait un complément crucial. De telles études n'ont pas été initiées à ce jour chez le PNH. Néanmoins, la période d'incubation attendue après contamination par voie orale est bien supérieure à celle observée par voie intracérébrale, donc plus de 10 ans, certainement de l'ordre de 20 ans. Ceci est consistant avec l'âge d'apparition tardif de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (entre 50 et 75 ans). Au regard des périodes d'incubation, il ne peut pas être exclu que certains cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique soient plutôt liés à une contamination par voie orale à partir de tremblante du mouton. De très longues durées d'incubation silencieuse (plus de 50 ans) ont déjà été observées chez l'Homme après contamination par voie orale avec le Kuru, une maladie à prions de type encéphalopathie spongiforme, découverte en Nouvelle Guinée, dont le mode de transmission a pu être relié à un rite funéraire anthropophage.

Ces travaux démontrent la nécessité des expériences à très long terme, en conditions de haute sécurité, pour l'analyse des risques pour l'Homme de ce type d'agents infectieux et soulignent la difficulté d'identifier d'éventuelles causes environnementales pour les autres maladies neurodégénératives sous-tendues par des mécanismes de type prion (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson notamment).

Le CEA, pionnier dans la recherche sur le prion

Le Service d'étude des prions et infections atypiques (SEPIA) du CEA est un laboratoire de référence concernant les recherches sur le prion. On lui doit par exemple la 1^{ère} preuve expérimentale du lien entre la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'agent

⁵ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

⁶ Transmission d'une maladie de l'animal à l'Homme, et vice et versa

de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) [[Nature, 1996](#)]. Suite à la demande du ministère de l'Agriculture, il a développé et breveté un test diagnostique, mis sur le marché via une licence accordée à Bio-Rad [[Nature, 2001](#)]. Ce test, qui a été le plus utilisé au monde, a contribué à sécuriser la filière alimentaire.

[Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period | Scientific Report](#)

Accélérer l'évaluation de candidats médicaments

Contact : Bernard Rousseau

Une équipe du CEA-IBITECS a participé à la mise au point d'un nouveau procédé de marquage isotopique pour accélérer les études *in vivo* des candidats médicaments. Le mécanisme de ce procédé, original et inédit, a été élucidé par modélisation informatique.

Actuellement, moins d'un « candidat médicament » sur dix entrant en phase d'essais cliniques est au final commercialisé. Ce phénomène entraîne des délais de mise sur le marché de plus en plus longs et une augmentation des coûts de développement. Cependant, la tendance pourrait s'inverser grâce à l'identification précoce des candidats médicaments présentant la meilleure efficacité et une toxicité minimale en évaluant leur comportement *in vivo* (chez l'animal mais aussi chez l'Homme) dès les toutes premières phases de conception. Une technique consiste à « étiqueter » ces molécules en substituant certains atomes (H, C, F...) par leurs isotopes (stables ou radioactifs). On obtient alors des molécules dites marquées qui sont détectables dans l'organisme. Ainsi, l'hydrogène (H), présent dans toutes les molécules organiques utilisées en santé humaine, peut être remplacé par le deutérium (stable) ou le tritium (radioactif).

La synthèse de molécules marquées rapide, peu coûteuse et utilisant des techniques respectueuses de l'environnement, est aujourd'hui un grand défi en chimie isotopique. En effet, l'introduction de deutérium ou de tritium sur une position définie d'une molécule d'intérêt nécessite généralement le recours à des précurseurs chimiques et à une construction en plusieurs étapes.

Une équipe du CEA-IBITECS, en collaboration avec un laboratoire associant INSA⁷, le CNRS et l'Université Paul Sabatier (Toulouse), a mis au point une méthode de marquage par « activation C-H ». Cette méthode, réalisable en conditions douces, est applicable à des molécules complexes et fragiles et utilise des nanoparticules de ruthénium. Les chercheurs ont travaillé sur l'échange isotopique d'une liaison C-H, dans le cas où l'atome de carbone est chiral, c'est-à-dire lorsqu'il porte quatre groupements différents. Un carbone chiral n'est pas superposable à son image dans un miroir (Il en est de même pour nos deux mains). La très grande majorité des médicaments et des molécules d'intérêt comporte ce type de carbone. Les chercheurs ont réussi à démontrer l'exceptionnel potentiel des nanoparticules de ruthénium à réaliser un échange isotopique sur un carbone chiral sans modifier la structure tridimensionnelle initiale de la molécule. En parallèle de ces résultats, les chercheurs ont mené une étude de chimie computationnelle qui a permis de dévoiler le mécanisme réactionnel tout à fait original de ce procédé. Ce dernier ouvre de nouvelles perspectives tant chimiques que biologiques et permet d'imaginer de nouveaux développements en matière de marquage,

⁷ Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse

applicables aussi bien à la recherche fondamentale qu'à la chimie des médicaments ou des matériaux.

[Enantiospecific C–H Activation using Ruthenium Nanocatalysts | Angewandte Chemie](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse](#)

Mécanismes moléculaires et cellulaires du vivant

Un nouveau virus géant découvert dans le permafrost sibérien

Contact : Yohann Couté

Un virus géant d'un genre totalement inédit a été découvert dans un échantillon de permafrost de Sibérie datant de 30 000 ans. Génomique, transcriptomique, protéomique et métagénomique, ont permis de dessiner un portrait détaillé de ce nouveau virus, baptisé *Mollivirus sibericum*.

Après les Megaviridae, les Pandoraviridae et le Pithovirus, découverts respectivement en 2003, 2013 et 2014, une quatrième famille de virus géants a été mise au jour grâce à une collaboration impliquant le CEA-IG, le CNRS, l'Université Aix-Marseille, l'Inserm et l'université Joseph Fourier. Cette équipe, déjà à l'origine de la découverte des Pithovirus a isolé, amplifié, puis caractérisé ce nouveau virus, *Mollivirus sibericum*, dans le même échantillon de sol gelé de l'extrême Nord-Est sibérien où avait été détecté le Pithovirus. C'est la première fois que toutes les techniques d'analyses du vivant, génomique, transcriptomique, protéomique et métagénomique, ont été utilisées simultanément pour caractériser un virus.

Ce Mollivirus, qui infecte les amibes du genre *Acanthamoeba*, se présente comme une coque oblongue d'environ 0,6 µm de long renfermant un génome d'environ 650 000 paires de base codant pour plus de 500 protéines. La plupart de ces protéines n'ont pas la moindre ressemblance avec celles de son prédécesseur sibérien, *Pithovirus sibericum*. De plus, à l'opposé de Pithovirus, qui n'a besoin que des ressources du cytoplasme de son hôte cellulaire pour se multiplier, *Mollivirus sibericum* utilise également le noyau cellulaire pour se répliquer dans l'amibe, ce qui le rend aussi dépendant de son hôte que la plupart des "petits" virus. Cette stratégie rapproche ce Mollivirus des types de virus courants parmi les pathogènes humains comme les Adénovirus, les Papillomavirus, ou les Herpesvirus. De son côté, Pithovirus se multiplie dans le cytoplasme, à la façon des Poxvirus, famille à laquelle appartient le virus responsable de la variole, officiellement éradiqué. Forme, mode de répllication, métabolisme : *Mollivirus sibericum* représente bien une nouvelle famille de virus distincte des trois familles de virus géants déjà répertoriées. Un nouveau type de virus qui n'avait jamais été observé auparavant.

Cette découverte, qui suggère que les virus géants ne sont pas rares et sont très diversifiés, prouve aussi que la capacité des virus à survivre dans le permafrost sur de très longues périodes n'est pas limitée à un type particulier de virus, mais couvre probablement des familles virales aux stratégies de répllication très variées et donc potentiellement pathogènes. Les

résultats de l'analyse métagénomique de cet échantillon de permafrost, qui montre une concentration extrêmement faible du Mollivirus (de l'ordre de quelques parties par million), ont aujourd'hui des implications importantes en termes de santé publique. Quelques particules virales encore infectieuses peuvent en effet être suffisantes, en présence de l'hôte sensible, à la résurgence de virus potentiellement pathogènes dans les régions arctiques de plus en plus convoitées pour leurs ressources minières et pétrolières et dont l'accessibilité et l'exploitation industrielle sont facilitées par le changement climatique.

[In-depth study of Mollivirus sibericum, a new 30,000-y old giant virus infecting Acanthamoeba | PNAS](#)

[Ce résultat a fait l'objet d'un communiqué de presse](#)

L'horloge qui contrôle la floraison des plantes

Contact : Pascal Rey

En étudiant les mécanismes d'adaptation des plantes aux contraintes de l'environnement, une équipe du CEA-IBEB, en association avec plusieurs équipes françaises et européennes, a découvert une enzyme qui participe à l'«horloge interne» de la plante et relaie un signal pour faire démarrer la floraison à la bonne saison.

Les plantes disposent de nombreux mécanismes d'adaptation aux conditions environnementales, notamment à la carence ou, au contraire, à l'excès de lumière. Dans ce dernier cas, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) augmente de façon drastique, devient bien supérieure aux besoins de la plante et s'avère nocive. Comment la plante fait-elle pour les éliminer? « *Une famille d'enzymes, les glutarédoxines (GRXs), jouerait un rôle dans ce processus* », raconte Pascal Rey, biologiste au CEA-IBEB.

L'une de ces glutarédoxines, nommée GRXS17, est supposée intervenir dans l'équilibre (homéostasie) du fer. Car le fer est nécessaire au bon déroulement de plusieurs processus biologiques comme la photosynthèse ou la respiration, mais il peut aussi générer des ERO s'il est présent en trop grandes quantités. Par ailleurs, GRXS17 pourrait, en fonction de la concentration en ERO, modifier l'activité biochimique de ses partenaires par un transfert d'électron (signal redox).

Contrairement à ce qui était attendu, les chercheurs ont découvert que des mutants dépourvus de GRXS17 chez l'espèce végétale modèle *Arabidopsis thaliana* affichent une croissance anormale et ne développent pas de fleurs lorsqu'ils sont exposés à la lumière pendant au moins 16 heures par jour (ce qui correspond à un excès de lumière). En outre, leur croissance s'arrête lorsque la température dépasse 24°C. De façon étonnante, la déficience de GRXS17 dans les plantes n'a pas entraîné de changements majeurs concernant l'homéostasie du fer. « *Nous avons alors conclu que cette enzyme joue plutôt un rôle fin dans la transmission d'un signal redox en fonction des conditions de l'environnement telles la durée de la période lumineuse ou la température* », poursuit Pascal Rey.

« *Des essais de biochimie et l'analyse d'autres mutants ont ensuite révélé que GRXS17 pourrait transmettre un signal redox à une protéine régulant l'expression de gènes liés au développement floral.* » Ainsi, cette enzyme ne jouerait pas un rôle de détoxification comme attendu, mais de messenger dans le contrôle de la floraison. En participant à un mécanisme de «

mesure » de la durée journalière d'ensoleillement, elle régulerait le déroulement du cycle de floraison en favorisant l'initiation florale au bon moment, c'est-à-dire lorsque la durée du jour s'allonge au printemps.⁸

[Arabidopsis glutaredoxin S17 and its partner, the nuclear factor Y subunit C11/negative cofactor 2α, contribute to maintenance of the shoot apical meristem under long-day photoperiod | Plant physiology](#)

Zoom sur la gestion de l'absorption du phosphate chez les plantes

Contact : Elena Marin

Par quels mécanismes les plantes puisent-elles le phosphate des sols pour pousser ? Une équipe du CEA-IBEB répond à cette question par ingénierie génétique. Avec des applications potentielles en agronomie.

Le phosphate (PO₄³⁻) est l'un des éléments nutritifs essentiels pour la croissance et le développement des végétaux. Les plantes possèdent plusieurs protéines, dénommées PHT1, qui absorbent le phosphate au niveau des racines et le transportent vers les feuilles et les fleurs. Des chercheurs du CEA-IBEB ont tenté de comprendre le rôle de PHT1-1, 1-2, 1-3 et 1-4 par ingénierie génétique en éliminant les gènes qui les expriment. « *Nous avons tout d'abord créé un mutant triple chez la plante modèle Arabidopsis thaliana. Ce mutant est dépourvu des protéines PHT1-1, 1-2, et 1-3,* raconte Elena Marin, chercheuse au CEA-IBEB. Nous avons utilisé un microARN artificiel pour « *éteindre* » *simultanément les 3 gènes.* » Les biologistes ont ensuite conçu un autre mutant pour lequel le gène PHT1-4 est, lui aussi, réduit au silence par une mutation insertionnelle .

« *Dans le premier cas, la plante n'affiche aucun problème de croissance poursuit la scientifique. La présence de PHT1-4 gomme certainement l'absence des trois autres transporteurs. Ce que nous avons démontré avec le quadruple mutant qui, en revanche, est très affaibli.* » En effet, ce dernier possède une capacité d'absorption du phosphate fortement réduite (12-14%) par rapport à la plante sauvage. Les chercheurs ont défié plus avant Arabidopsis thaliana en éliminant, en plus des gènes PHT1-1 à PHT1-4, la protéine membranaire PHF1. Celle-ci chaperonne les PHT1s en les conduisant jusqu'à la membrane cellulaire où l'absorption du phosphate a lieu. La capacité d'absorption plonge ici à 5 % de celle de la plante sauvage. Dans tous ces cas, les biologistes ont déterminé les capacités d'import et de transfert du phosphate, en démontrant une grande capacité d'ajustement. « *Les plantes s'adaptent à la nature des sols en modulant leur niveau de transporteurs et leur affinité pour le phosphate afin d'optimiser leur croissance et leur rendement* », souligne Elena Marin.

Cette étude pourrait avoir des applications en agronomie. En effet, les chercheurs disposent maintenant d'outils génétiques performants pour étudier les régulations des protéines PHT1s (modifiées par génie génétique) dans de nouvelles lignées de plantes, possédant le plus faible

⁸ Espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons non appariés.

² NF-YC11/NC2 &

niveau de transport de phosphate jamais décrit. Ces recherches pourraient, à l'avenir, contribuer à la réduction de l'apport phosphaté dans les cultures.

Les phosphates en agriculture

Les engrais phosphatés ont fait leur apparition dès la fin du XIX^e siècle en France, tout d'abord sous forme de poudre d'os ou de résidus de raffinerie. Leur utilisation s'est progressivement intensifiée. Elle est aujourd'hui incontournable pour nourrir les sols agricoles carencés. Les engrais sont aujourd'hui issus de l'exploitation de roches sédimentaires d'apatite, riches en phosphore (essentiellement au Maroc, en Chine, aux États-Unis, etc.). Avec la nécessité de nourrir une population croissante, la spéculation des vendeurs qui s'alignent sur le prix des céréales (en nette hausse) et les réserves qui s'amenuisent, les prix flambent depuis le début des années 2000.

[Reducing the genetic redundancy of Arabidopsis PHOSPHATE TRANSPORTER1 transporters to study phosphate uptake and signaling | Plant physiology](#)

Souplesse et autoréparation du squelette cellulaire

Contact : Manuel Théry

Les microtubules, éléments principaux du squelette cellulaire, affichent des propriétés mécaniques fascinantes et inattendues, comme celle de s'adapter aux contraintes et de s'auto-réparer. Leur dynamique de réparation pourrait inspirer l'ingénierie des matériaux.

Les microtubules, éléments principaux de l'architecture interne des cellules, ont une rigidité cent fois supérieure aux autres éléments du cytosquelette. Pour cette raison, ils traversent de façon quasi-rectiligne l'espace intracellulaire et servent ainsi de voie de transport pour les protéines entre le centre et la périphérie de la cellule. Leurs propriétés mécaniques n'ont pu être étudiées en détail faute d'outil approprié. Les chercheurs du CEA, du CNRS et de l'Université Grenoble/Alpes ont mis au point un dispositif microfluidique qui permet d'attacher et de faire plier les microtubules. Ils ont découvert qu'au fur et à mesure de la répétition des cycles de contraintes, les microtubules plient de plus en plus mais ne rompent pas. L'application de contraintes externes les rend de plus en plus souples. Leur structure semble donc capable de se réorganiser et de s'adapter aux contraintes. Plus surprenant encore, les microtubules sont capables de retrouver leur rigidité initiale si les contraintes sont interrompues pendant quelques minutes. Ils se sont réparés spontanément.

Les chercheurs ont utilisé des tubulines à différentes concentrations et de différentes couleurs. Ils ont ainsi mis en évidence que la structure quasi-cristalline des microtubules peut contenir des défauts et que ceux-ci constituent des points de faiblesse. C'est à partir de ces points que les filaments se désassemblent sous la contrainte, ce qui rend les microtubules plus souples. À l'inverse, pendant les phases de repos, les filaments peuvent incorporer de nouvelles molécules de tubuline et réparer ainsi la structure endommagée qui retrouve alors sa rigidité d'origine.

Ces travaux novateurs sont une première étape vers une meilleure compréhension du fonctionnement des microtubules. Ceux-ci sont au cœur de la régulation de nombreux

processus cellulaires comme la division cellulaire ou l'activité des neurones. Loin de la vision classique selon laquelle les microtubules ne s'assemblent qu'à leurs extrémités, il semble que les mécanismes d'auto-assemblage des filaments qui les constituent offrent tout un ensemble de propriétés mécaniques et biochimiques insoupçonnées, dont la contribution aux multiples fonctions des microtubules reste encore à élucider. Par ailleurs, les microtubules pourraient servir de base à la conception de nouveaux dispositifs pour des applications aussi variées que le textile ou l'électronique du futur.

[Microtubules self-repair in response to mechanical stress | Nature Materials](#)

Toxicologie

Toxicité du thorium : où en est-on ?

Contact : Alexandra Leiterer

Le thorium, largement répandu dans la croûte terrestre, est un combustible éligible pour les réacteurs nucléaires à neutrons rapides. Quelle est la toxicité de cet élément radioactif pour les expositions environnementales et professionnelles ? Prositon fait le point.

Le thorium, 3 à 4 fois plus abondant que l'uranium, est un candidat intéressant pour la filière nucléaire à neutrons rapides. Converti en Uranium-233, il peut en effet être utilisé comme combustible. Par ailleurs, cet élément radioactif entre dans la composition d'instruments d'optique et de pièces pour l'aéronautique, entre autres. Le thorium a également été utilisé comme produit de contraste en radiologie. Il a été progressivement remplacé à partir de 1955 par des produits de contraste iodés, les médecins ayant commencé à suspecter des effets toxiques. Des études épidémiologiques ont confirmé la nocivité du thorium. Ces études ont en effet montré les effets toxiques d'une injection de dioxyde de thorium-232 colloïdal (Thorotrast®), dès les plus faibles concentrations, avec par exemple l'apparition d'effets hématologiques 20 ans après ou d'effets hépatiques 25 à 30 ans après. En revanche, peu de données existent sur les effets sanitaires des expositions environnementales ou professionnelles.

Dans sa dernière lettre d'information datée de mai 2015, l'Unité d'expertise en toxicologie et radioprotection de la DSV, Prositon, fait un bilan des propriétés du thorium, de sa biocinétique et de sa toxicité. Selon les experts, les études épidémiologiques faites chez les travailleurs exposés au thorium ne permettent pas d'établir un lien entre l'exposition et la survenue de pathologies. Ces études sont rares et limitées. « L'estimation de l'exposition est collective quand elle est disponible, le suivi dosimétrique individuel n'ayant pas été réalisé, et les cofacteurs (tabac, etc.) ne sont pas pris en compte », précise la lettre. Par exemple, une étude américaine a révélé une augmentation de la mortalité globale dans une cohorte de plus de 3000 travailleurs hommes suivis sur le long terme, y compris après la fermeture de leur usine de traitement de minerais thoriés. Les données montrent une augmentation de la mortalité pour tous les cancers confondus et pour les cancers du poumon. Cependant, l'absence de prise en compte d'autres paramètres comme les habitudes de vie ne permet pas de statuer sur la responsabilité du thorium, estiment les experts de Prositon. Concernant les expositions

environnementales, une étude réalisée dans la province indienne du Kérala, naturellement riche en thorium, a mis en évidence une augmentation significative de mutations de l'ADN mitochondrial de la population, mais sans effet pathogène. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des cancers ou de malformations congénitales.

Le DTPA, même si son efficacité est faible, constitue le traitement recommandé en cas de contamination interne. De nouveaux traitements sont actuellement en cours d'étude, notamment le DTPA encapsulé dans des liposomes ou la molécule 3,4,3-Li(1,2-HOPO), qui semble plus efficace que le DTPA pour traiter les contaminations par inhalation ou par blessure chez un modèle murin.

[Proinfo n°19 : Thorium, de l'environnement à l'Homme](#)

¹ Anémie aplasique, leucémies, myélofibrose.

² Cancers, cirrhose.

³ diethylene triamine pentaacetic acid

⁴ Petite sphère composée de lipides pouvant encapsuler des médicaments