

PHILIPPE SANSONETTI 2012

# Parcours de talent(s)

Le 3 décembre prochain, au Collège de France, l'Inserm récompensera 7 chercheurs et ingénieurs de recherche remarquables. Les lauréats des Prix Inserm se livrent.

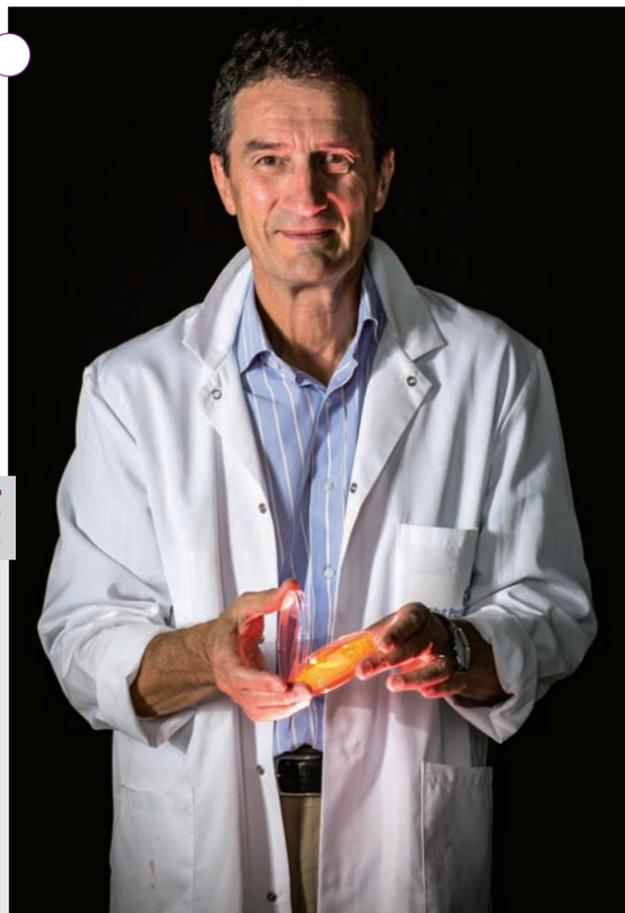
## Grand Prix PHILIPPE SANSONETTI

### L'infection microbienne dévoilée

Philippe Sansonetti s'interroge. Quel livre pourrait-il écrire ? « En tant que titulaire d'une chaire au Collège de France, on s'attend à ce que j'en écrive un. Mais comment être sûr de produire un best-seller ? », ironise-t-il. À 63 ans, le lauréat du Grand Prix Inserm cache son anxiété derrière un voile d'autodérision. La qualité et la diversité des recherches du microbiologiste sauraient pourtant passionner les foules. Mais avant de devenir chercheur et directeur de l'unité Colonisation et invasion microbienne des muqueuses, à l'Institut Pasteur, Philippe Sansonetti (☞) est médecin.

« Quand j'étais plus jeune, il m'est arrivé d'accompagner mon oncle, médecin en Corse, dans des consultations, en pleine nuit. » Pour celui qui a grandi à l'ombre de l'Institut Pasteur, la médecine était une sorte d'aventure ! « Cela a été mon véritable premier engagement, ce qui m'a permis d'aborder la recherche avec une vision plus globale de physiologiste », souligne-t-il. Dès 1972, Philippe Sansonetti passe avec succès les concours de l'internat. « Quand j'ai su que j'étais accepté, j'ai eu l'impression de voler. Et je suis allé demander ma femme en mariage ! » Il suit en parallèle une maîtrise de biochimie. « La clinique me passionnait, d'autant qu'en l'absence des scanners et échographies, elle était à son apogée en France, mais je ne pouvais me satisfaire des connaissances d'alors sur les mécanismes moléculaires des maladies. »

C'est lors de son premier semestre d'externat, à l'hôpital Broussais à Paris, que le jeune étudiant en médecine jette son dévolu sur l'infectiologie. Dans le service de néphrologie où il est affecté, les transplantations rénales vont bon train. « Mais parfois, malgré le travail formidable de toute une équipe, une maladie infectieuse



J'aurais aimé découvrir...

... que l'inactivation de la toxine diphtérique pouvait donner lieu à un vaccin, en 1923. C'est incroyable d'avoir eu cette idée avec les connaissances de l'époque !

venait tout gâcher. Il faut dire que les techniques immunosuppressives de l'époque étaient très lourdes : il fallait affaiblir les défenses immunitaires des patients pour permettre l'acceptation du greffon. »

Philippe Sansonetti s'engage alors dans la recherche en 1979 en suivant d'abord les cours avancés de Pasteur en bactériologie, virologie et immunologie. Puis, direction l'Institut de recherche des armées Walter Reed, à Washington. Son idée : déterminer à quoi est dû le pouvoir pathogène des bactéries, notamment celui de *Shigella*, responsable de dysenterie. Il sera le premier à mettre au jour les bases

#### Cytosquelette

Réseau de filaments protéiques à l'intérieur des cellules qui leur confère leur structure et leurs propriétés mécaniques.

#### Actine

Protéine impliquée dans l'architecture et la mobilité cellulaires

#### Apoptose

Mort cellulaire programmée

génétiques de sa virulence. Pour le prouver, il insère dans le génome de la classique *Escherichia coli* tous les gènes de *Shigella* qu'il a identifiés comme responsables du pouvoir invasif, jusqu'à atteindre le phénotype d'une souche de *Shigella*. *E.coli* devient alors aussi pathogène que *Shigella* ! « Il ne nous restait plus qu'à trouver ce que faisait exactement chacun des gènes... », rappelle le chercheur. Un travail d'envergure qu'il mène à bien en révélant l'intégralité des étapes nécessaires au processus infectieux : mécanismes d'entrée bactériens dans les cellules via la réorganisation de leur cytosquelette (☞), mouvement intracellulaire via la polymérisation de l'actine (☞), passage de cellule à cellule et induction de l'apoptose (☞) des macrophages, ces cellules sentinelles du système immunitaire. Grâce à une étude intégrative du processus, au niveau tissulaire, le chercheur découvre ainsi les récepteurs NOD, qui permettent aux cellules de détecter la présence de microbes. Et la façon dont *Shigella* contre-attaque en régulant négativement la réaction inflammatoire qu'elle a déclenchée. « C'est un véritable

dialogue qui s'instaure entre les cellules et leurs agresseurs ! » Lorsqu'en 2009, il obtient un financement du Conseil européen de la recherche, Philippe Sansonetti réoriente en partie les recherches du laboratoire vers l'étude de la flore commensale (☞) de l'intestin. Jusqu'où va la symbiose entre l'hôte et les nombreuses bactéries qui le colonisent ? Il soupçonne la rupture de cet équilibre d'affecter la crypte, une zone où les cellules souches assurent le renouvellement du tissu épithélial. Au point de provoquer des cancers du côlon. Et comme ses recherches ne l'occupent pas assez..., le lauréat a obtenu, avec Pascale Cossart, la coordination d'un LabEx « Biologie intégrative des maladies infectieuses émergentes ». L'aventure n'est donc pas près de s'arrêter. Toujours avec enthousiasme, bien sûr !

#### ☞ Flore commensale

Ensemble de bactéries et protozoaires présent à la surface de la peau et d'une grande partie des muqueuses

☞ Philippe Sansonetti : unité 786 Inserm/Institut Pasteur

## Prix International INGRID GRUMMT

### Déchiffrer le silence des gènes

Le théâtre a peut-être perdu une dramaturge, mais l'épigénétique\* a gagné une chercheuse talentueuse. Le premier choix d'Ingrid Grummt, lauréate du Prix International, pour ses études s'était en effet porté vers l'art du théâtre. Mais la chercheuse berlinoise ne semble pas regretter ce coup du sort puisqu'elle est fascinée par « la façon sophistiquée dont les machineries moléculaires œuvrent dans les cellules ». Son doctorat de biologie en poche, elle obtient en 1971 un poste de recherche à l'Académie des sciences, à Berlin. « À cette époque, les femmes étaient les bienvenues dans les laboratoires d'Allemagne de l'Est », souligne-t-elle. Changement de situation lorsqu'elle fuit et passe à l'Ouest, avec son mari et leur petite fille, en 1972. « Alors qu'à l'Est, on attendait des femmes qu'elles travaillent, à l'Ouest, le système de garde des enfants, cher et rare, les stigmatisait. » Malgré la difficulté à trouver des fonds pour financer ses recherches, Ingrid Grummt « ne regrette rien, pas une seule minute ».

Suivront ensuite des postes à l'Institut de biochimie Max-Planck à Munich, à l'Institut de biochimie de l'Université de Würzburg et, depuis 1989, au Centre de recherche allemand contre le cancer, à Heidelberg. Le point commun de ces travaux ? Les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression des gènes. Tous ne sont pas, en effet, exprimés au même moment, c'est-à-dire transcrits en ARN puis traduits en protéines. Ils sont donc réduits au silence par ce qu'on appelle des marques épigénétiques, notamment l'accrochage de groupements chimiques. Mais comment l'enzyme

chargée de les amarrer sur l'ADN sait-elle où elle doit aller ? C'est ce qu'Ingrid Grummt a découvert : « Des fragments d'ARN jouent le rôle de balise en venant se coller à la double hélice d'ADN pour former une triple hélice à l'endroit requis. Et l'enzyme est alors capable de repérer le site. Point capital de ces découvertes, ces ARN étiqueteurs sont issus de la transcription de régions de l'ADN autrefois qualifiées de poubelle, car ne donnant pas lieu à la synthèse de protéines. » D'autres ARN non codants guident des enzymes qui modifient les histones, ces protéines qui permettent le compactage de la chromatine, vers des sites spécifiques. C'est en élucidant ces mécanismes épigénétiques qui régulent l'expression des gènes, que l'on parviendra à comprendre comment, à leurs niveaux, certains défauts peuvent être à l'origine de maladies humaines, comme le cancer. « Ce seront alors autant d'outils thérapeutiques », conclut la chercheuse. L'enthousiaste Ingrid Grummt reconnaît que si elle peut si bien conseiller ses étudiants, c'est parce que « j'ai moi-même déjà commis leurs erreurs ». Science, humour et humanisme, voici pour elle la combinaison du succès !

\* Voir Grand Angle, p. 22



J'aurais aimé découvrir...

... le code génétique. La découverte que tous les acides aminés pouvaient être encodés par un triplet de nucléotides, les éléments de base de l'ADN, a permis d'élucider les mécanismes de contrôle de l'expression des gènes !

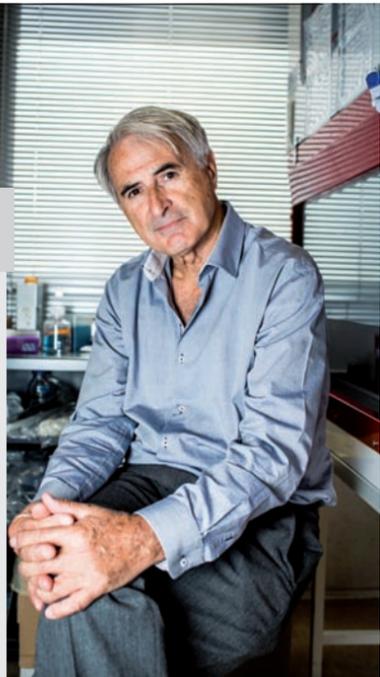
**Prix d'Honneur JEAN-PAUL SOULLILLOU**  
**Sur le front de l'immunologie**

Lorsque Jean-Paul Soullillou voit le jour en août 1944, dans un hameau de Dordogne, des maquisards espagnols laissent traîner leur mitraillette sur la table de la cuisine. « C'est ce qu'on m'a rapporté », précise-t-il. Ce fils d'instituteurs, qui a d'abord voulu être gladiateur ou chef indien – mais surtout pas cow-boy –, est finalement attiré par la médecine. « Recherche d'idéalisme ou de reconnaissance sociale ? », Jean-Paul Soullillou (♣) s'interroge encore. Une option qui n'était pourtant pas évidente puisqu'il avait choisi de passer un bac de philosophie. Quand il s'est inscrit pour le concours de l'internat, le futur professeur reconnaît qu'il « flottait un peu ». Il ne reste alors des places qu'à l'hôpital de Nantes. Plus de quarante ans plus tard, c'est toujours sa ville d'adoption. Lors de ses premiers stages, en néphrologie, il s'intéresse à l'immunologie en transplantation du rein. Pour approfondir ses connaissances, il part en 1974 aux États-Unis, dans le Peter Bent Brigham Hospital. Et se plonge dans un domaine qui le suivra tout le long de son parcours professionnel : la tolérance aux allogreffes (♀). « Peut-on dévier les processus de l'organisme, destinés normalement à éviter que le système immunitaire ne reconnaisse nos propres cellules, afin que des tissus greffés soient tolérés ? » se demande-t-il. Récemment, Jean-Paul Soullillou et son équipe du Centre de recherche en transplantation et immunologie ont publié des résultats surprenants. Pendant dix ans, ils ont suivi une cohorte de 27 patients ayant reçu

un rein et qui avaient arrêté leur traitement immunosuppresseur, indispensable normalement au maintien de la greffe. Sauf qu'ils n'ont pas subi de rejet ! Comment expliquer cette incroyable tolérance ? Quelle est la spécificité de leur profil immunologique ? « Nous avons cherché des biomarqueurs et remarqué que leurs lymphocytes B sont plus nombreux et différents. D'autres pistes se dévoilent aussi... » En parallèle, il s'intéresse à l'immuno-intervention - le détournement du système immunitaire à vue thérapeutique -, et à la recherche d'immunosuppresseurs performants. Avec ses équipes, il a ainsi mis au point dans les années 1980 un anticorps monoclonal « intelligent ». La spécificité de ce type d'anticorps est de ne reconnaître qu'un seul antigène (♀). Celui-ci est dirigé contre les récepteurs lymphocytaires à l'interleukine-2, une molécule essentielle de la réponse immunitaire. Vingt ans après, cet anticorps est encore largement utilisé pour favoriser les greffes ! Touche-à-tout, le professeur d'immunologie s'intéresse à la sclérose en plaques, maladie neurologique auto-immune aux causes méconnues. Mais reste secret sur les hypothèses qu'il espère publier prochainement.

**J'aurais aimé découvrir...**

...la théorie de l'évolution. Seule la perspective de l'évolution et de ses mécanismes permet de comprendre la complexité des molécules et des systèmes cellulaires de la biologie.



**Allogreffes**  
 Greffe d'un organe provenant d'un autre individu de la même espèce

**Antigène**  
 Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire

♣ Jean-Paul Soullillou : unité 1064 Inserm/Université de Nantes, fondateur de l'Institut de transplantation

**Prix Innovation MARC LOPEZ**  
**Le père des nectines**

Dans la famille nectines, je voudrais... Marc Lopez (♣), du Centre de recherche en cancérologie de Marseille. Le lauréat du Prix Innovation peut en effet être considéré comme leur père, puisqu'il a identifié ces molécules d'adhérence (♀). À partir de la caractérisation d'un premier gène, l'ingénieur de recherche est parvenu ensuite à identifier les différents rôles que joue chacun des membres de cette famille : récepteur aux virus de l'herpès, activation de fonctions cytotoxiques (♀)... et, surtout, biomarqueur (♀) de cancer du sein, pour la nectine-4. Exprimée principalement dans les épithéliums tumoraux, celle-ci constituerait ainsi une cible thérapeutique prometteuse, que ce soit par l'utilisation d'anticorps dirigés contre elle ou celle d'une souche vaccinale modifiée du virus de la rougeole, dont l'entrée dans les cellules se fait grâce à cette nectine-4. Une autre approche, cellulaire, est fondée sur la prolifération de lymphocytes T cytotoxiques.

**Molécules d'adhérence**  
 Protéines assurant la liaison entre cellules d'un même tissu

**Cytotoxique**  
 Qui a un effet nocif sur les cellules

**Biomarqueur**  
 Paramètre biologique mesurable indicateur d'une pathologie



**J'aurais aimé découvrir...**

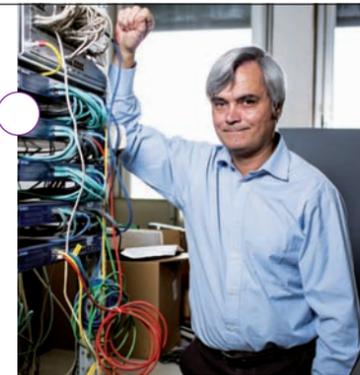
... la structure de l'ADN. Une découverte fondamentale de la biologie qui a contribué à orienter ma carrière vers la recherche.

♣ Marc Lopez : unité 1068 Inserm/Aix-Marseille Université

**Prix Innovation ALAIN DE CESARE**  
**Au cœur de l'image**

À 53 ans, Alain de Cesare (♣) a déjà eu plusieurs vies : ingénieur de maintenance dans une PME de radiologie, biochimiste puis électrophysiologiste après avoir intégré l'Inserm. Et depuis une vingtaine d'années, le lauréat du Prix Innovation s'intéresse au traitement du signal (♀). Au sein du laboratoire d'imagerie fonctionnelle, il développe des algorithmes et réalise des logiciels pour l'analyse d'images médicales cardiovasculaires. L'ingénieur d'étude première classe a notamment pris en charge la gestion du

projet ART-FUN, un logiciel qui permet de calculer le débit sanguin et d'estimer la rigidité de l'aorte à partir d'acquisitions IRM. En collaboration avec le service de valorisation de l'université Pierre-et-Marie-Curie, il a aussi assuré la distribution du logiciel et de la documentation associée auprès d'utilisateurs situés dans des laboratoires internationaux partenaires. De plus, il a suivi la démarche de valorisation industrielle du prototype réalisé dans le laboratoire et pour laquelle un premier financement a été obtenu.

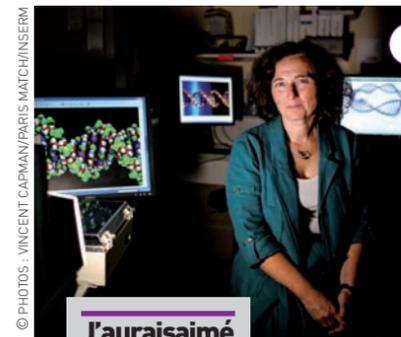


**J'aurais aimé découvrir...**

...la théorie de l'évolution. Cette découverte dépasse largement le cadre scientifique et a bouleversé le rapport de l'Homme aux autres espèces en lui assignant sa place dans la généalogie animale.

♣ Alain de Cesare : unité 678 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie

**Le traitement du signal**  
 Consiste à extraire le maximum d'informations utiles sur un signal (image, vidéo, son...) perturbé par le bruit.



**J'aurais aimé découvrir...**

...rien. Je n'ai jamais voulu faire les découvertes des autres. En revanche, de nombreuses avancées scientifiques m'impressionnent : les antibiotiques, les médicaments anticancéreux, la résolution de l'imagerie...

♣ Jessica Zucman-Rossi : unité 674 Inserm/Université Paris Descartes

♣ Sophie Ugolini : unité 1104 Inserm/Aix-Marseille Université

Rubrique réalisée par Julie Coquart

**Prix Recherche JESSICA ZUCMAN-ROSSI**  
**Décortiquer les tumeurs**

Dès sa deuxième année de médecine, Jessica Zucman-Rossi (♣), directrice de l'unité Génomique fonctionnelle des tumeurs solides, s'est engagée dans la voie de la recherche. Au cours de son DEA et de sa thèse, obtenue en 1994, la jeune femme caractérise les premières translocations chromosomiques – échanges de fragment d'ADN entre chromosomes entraînant des altérations géniques – dans les tumeurs d'Ewing, un cancer des os qui touche les enfants

et les jeunes adultes. Elle a également identifié le gène responsable de la neurofibromatose de type 2, à l'origine de la formation de tumeurs bénignes, responsables de malformations importantes et handicapantes. Identifier et comprendre le rôle des altérations géniques dans les tumeurs humaines reste la ligne directrice des travaux de Jessica Zucman-Rossi. S'appuyant sur un travail pionnier de classification moléculaire des tumeurs en fonction de leur génome, l'énergique chercheuse de 48 ans et son équipe s'attellent maintenant à identifier les mécanismes de constitution d'une tumeur dans les atteintes hépatiques.

**Prix Recherche SOPHIE UGOLINI**  
**La vraie nature des cellules tueuses**

L'immunité est au cœur des travaux de Sophie Ugolini (♣), directrice de recherche au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy. En particulier, le rôle joué par une population de lymphocytes tueurs, les cellules Natural Killer (NK). Après avoir révélé comment elles contribuaient à détecter la présence de Plasmodium falciparum, un des parasites responsables du paludisme, Sophie Ugolini a lancé un vaste programme de génétique pour comprendre le fonctionnement des cellules NK. Ses études ont permis de mettre en évidence chez la souris un gène qui, une fois inactivé, permet aux cellules NK de lutter plus efficacement contre des cellules cancéreuses et des infections virales. Ces données pourraient ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. En effet, ses travaux ont aussi montré qu'il était possible de bloquer la molécule dérivée de ce gène grâce à un anticorps, rendant ainsi les cellules NK de souris hypersensibles aux signaux d'alerte envoyés par des cellules malades.

**J'aurais aimé découvrir...**

...la vaccination, les antibiotiques, le prion. Des découvertes admirables tant par leur nature, l'intelligence de la démarche, que par leur impact sur la santé publique.

