



LA

LETTRE

DE

CHERCHEURS

TOUJOURS

(Nouvelle série, N° 6)

Juin 2006

SOMMAIRE

CONSEIL D'ADMINISTRATION ET GROUPES DE TRAVAIL	3
COMPTE RENDU DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2005	4
CONFÉRENCES-DÉBATS 2005	5
LES OGM : DONNÉES SCIENTIFIQUES	
<i>Francis Quétier</i>	5
<i>Louis-Marie Houdebine</i>	6
LES CELLULES SOUCHES ET LEUR INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE	
<i>Jean-Paul Bernard</i>	7
<i>Vanderson Rocha</i>	7
DE L'UTILITÉ DES VIRUS	
<i>Ali Saïb</i>	7
<i>Dominique Stéhelin</i>	9
SCIENCE ET JUSTICE; LES ENQUÊTES JUDICIAIRES	
Pierre Vermeulin	10
(Synthèse des exposés de <i>Alain Lamotte</i> et <i>Elie-Victor Renard</i>)	
COMMENT UNE CELLULE DEVIENT CANCÉREUSE; LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE	
<i>Louise Harel</i>	11
<i>Alain Jardin</i>	13
THESAURUS	14
ANNONCE DE LA PROCHAINE CONFÉRENCE-DÉBAT (8 juin 2006, Paris)	
<i>ÉVOLUTION SOCIALE ET SYSTÈME DE SANTÉ</i>	15

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Fonction	Nom	Adresse	Téléphone, mél	Organisme	Domaine	
Président honoraire	Guy-André VOISIN	40 rue Condorcet 75009 Paris	01 42 81 55 99	Assoc. Claude Bernard	immunologie, immunopathologie	
Président	Pierre VERMEULIN	2 rue de la Passerelle 92370 Chaville	01 47 50 54 54 pierre.vermeulin@wanadoo.fr	CNRS	chimie physique, environnement	
Vice-présidents	Ginette JAURÉGUIBERRY	15 rue de Buci 75006 Paris	01 43 25 99 27 gin-jauregui@club-internet.fr	CNRS	biologie moléculaire, parasitologie	
	Yaroslav de KOUCHKOVSKY	36 rue de Gometz, Gif 91440 Bures-sur-Yvette	01 69 07 72 93 kouchkovsky@wanadoo.fr	CNRS	biologie végétale, physico-chimie	
	Rodica RAVIER	3 rue des Reculettes 75013 Paris	01 47 07 49 95 rodica.ravier@wanadoo.fr	CNRS	virologie, biologie moléculaire	
	Paul ROBEL	36 rue Santos-Dumont 75015 Paris	01 48 28 69 50 paul.robel@wanadoo.fr	CNRS	biochimie, hormones	
Secrétaire	Lucette HOCHARD	30 avenue de Provence 92160 Antony	01 47 02 64 34 hochard.luce@wanadoo.fr	Université	physique des plasmas	
Secrétaire adjointe	Fanny WEISBUCH	20 rue Ernest Cresson 75014 Paris	01 40 44 94 71	CNRS	chimie organique structurale	
Trésorière	Christiane de VAUX SAINT CYR	65 rue Pierre Demours 75017 Paris	01 42 67 47 48 vauxsaintcyr@wanadoo.fr	CNRS	biologie cellulaire, immunologie	
Trésorier adjoint	Michel LELART	4 rue Villaret de Joyeuse 75017 Paris	01 43 80 13 74 michel.lelart@wanadoo.fr	CNRS	économie, monnaie	
Membres	Jean BILLARD	49 rue Geoffroy Saint-Hilaire 75005 Paris	01 43 31 58 50	Collège de France	physique, optique	
	Ondine BOMSEL	44 rue de Lille 75007 Paris	01 42 61 22 13	INSERM	biologie de la reproduction	
	Martine GUIGON-ENRIQUEZ	173 rue de Charenton 75012 Paris	01 43 43 69 85 martine.guigon@wanadoo.fr	INSERM	biologie médicale	
	Louise HAREL	15 rue Thiboumery 75015 Paris	01 48 28 22 56 louiseharel@mageos.com	CNRS	biochimie, cancérologie	
	Agnès JACQUESY	37 rue Saint Sébastien 75011 Paris	01 43 57 54 70 agnes.jacquesy@noos.fr	CNRS	chimie organique	
	Stéphane KORACH	55 rue Boucicaut 92260 Fontenay-aux-Roses	01 43 50 11 47	CNRS	biologie cellulaire	
	Marie-Françoise MERCK	20 rue Michal 75013 Paris	01 45 80 41 79 marie-francoise.merck@curie.fr	INSERM	biologie, cytogénétique	
	Correspondants					
	Dijon	Paul LAFFORT	3 rue Basse 21910 Savouges	03 80 36 66 69 laffort@cesg.cnrs.fr	CNRS	physiologie sensorielle
	Lyon	Pierre MICHEL	13 quai du Général Sarrail 69006 Lyon	04 72 44 82 21	Université	physique, cristallographie
Marseille	Jean-Baptiste ROGNONI	13 square Michelet 13009 Marseille	04 91 22 68 2 rognoni@pharmacie.univ-mrs.fr	CNRS	pharmacie, biologie cellulaire	

Groupes de travail

(les groupes de travail comprennent d'autres membres du Conseil d'administration en plus des coordonnateurs ci-dessous et sont ouverts à tout membre actif de l'association qui le souhaiterait)

Titre	Coordonnateurs (* responsable en titre)
Vie de l'association (administration, site web, information, publications)	Lucette HOCHARD* Christiane de VAUX SAINT CYR Yaroslav de KOUCHKOVSKY
Science et société (conférences-débats, visites, séminaires, thésaurus)	Rodica RAVIER* Guy-André VOISIN
Pays en développement	Ginette JAUREGUIBERRY* Jean BILLARD

COMPTE RENDU DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

L'Assemblée générale pour l'année écoulée (2005) s'est tenue le lundi 16 janvier 2006 à 14 heures 30 au Laboratoire d'Entomologie du Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, sous la présidence successive de Pierre Vermeulin et Yaroslav de Kouchkovsky.

Tout d'abord, l'auditoire a écouté, avec un vif intérêt dont témoignent les nombreuses questions qui ont suivi, l'exposé de notre collègue Michel Lelart, Directeur de recherche émérite au CNRS, sur le thème – d'actualité ! – *Peut on mettre de l'ordre dans la finance internationale ?* Le bref résumé donné par ailleurs ne donne qu'un aperçu de la richesse de cette conférence.

La suite de la réunion a suivi l'ordre du jour donné dans la convocation à l'Assemblée générale et qu'on peut retrouver dans la précédente Lettre de Chercheurs Toujours (décembre 2005).

Pierre Vermeulin, Président, a repris certaines des lignes de force de son Rapport moral, en particulier notre coopération avec des pays en développement comme la Tunisie (travaux d'expertise pour le compte du gouvernement) et le Vietnam (parrainage de doctorant pour le compte du CNRS). Il a aussi insisté sur la nécessité de sortir notre association de son "parisianisme" en favorisant l'émergence d'antennes en région. Ce rapport moral a été approuvé à l'unanimité.

Christiane de Vaux Saint Cyr, Trésorière, a complété son rapport financier (voir ci-dessous). Il montre que si nos cotisations équilibrent nos dépenses courantes, tout nouvel investissement nous oblige à puiser

dans nos réserves, ce qui est évidemment dangereux à terme. Le rapport sur les recettes et les dépenses de 2005 ainsi que le projet de budget 2006 ont été approuvés à l'unanimité, en dissociant ici le point portant sur les cotisations. En effet, en l'absence de subvention autre qu'indirecte de nos organismes d'origine, le CNRS et l'INSERM (qui mettent gratuitement à notre disposition des locaux et leur infrastructure de réseau informatique), il nous est nécessaire d'assurer davantage notre sécurité financière. Il est donc paru raisonnable, après de nombreuses années de stabilité, d'augmenter légèrement la cotisation demandée à nos membres actifs, en l'occurrence de moins de 10 % puisqu'elle passe de 34 € à 37 €. Certains ont même proposé d'aller au delà mais, après discussion, le nouveau montant a été entériné à l'unanimité moins une abstention.

L'assemblée a procédé ensuite au renouvellement complet du Conseil d'Administration, dont la nouvelle composition est donnée dans ce bulletin à la page 2. Nous avons enregistré avec plaisir la candidature de Madame Agnès Jacquesy, qui, chimiste de formation, a exercé des fonctions de responsabilité auprès de la direction du CNRS (où elle était directeur de recherche) et au Ministère de la Recherche. Le vote, à bulletin secret, a dégagé une unanimité sur l'ensemble des candidats.

Enfin, comme il est de tradition, tous les participants se sont retrouvés en fin de séance autour d'un verre.

Y. de Kouchkovsky

Bilan financier 2005

Compte courant	au 21.01. 05	3 469,86		
	exercice 2005	- 1 568,81		
	<i>au 21.12.05</i>		<i>1 900,95</i>	
Compte sur livret	au 21.01.05	6 527,25		
	intérêts 2005	130,26		
	<i>au 21.12.05</i>		<i>6 657,51</i>	
Ressources propres au 21.12.05				8 558,46
Subvention EGIDE	reçu du CNRS	23 920,00		
	versé à EGIDE	16 264,40		
	<i>solde ajouté au livret</i>		<i>7 655,60</i>	
Ressources totales				16 214,06

RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES-DÉBATS 2005

Outre le débat autour des États Généraux de la Recherche qui s'était tenu en ouverture de l'Assemblée générale 2005 (et dont un bref compte rendu a été donné dans la Lettre de Chercheurs Toujours de juin 2005), cinq conférences-débats ont été organisées l'an passé. Toutes ont réuni un auditoire fidèle, dont l'intérêt s'est traduit par les nombreuses

questions et interventions qui ont suivi les conférences de nos invités.

Certains conférenciers nous ont fourni des résumés et nous les en remercions chaleureusement. Vous les trouverez donc ci-dessous.

R. Ravier

LES OGM : DONNÉES SCIENTIFIQUES

3 février 2005. Modérateur : Yaroslav DE KOUCHKOVSKY, Directeur de recherche honoraire au CNRS.
(Conférence suivie d'une visite du Genoscope d'Évry le 19 avril)

INTRODUCTION AUX OGM ET PLANTES OGM

Francis QUÉTIER

*Professeur à l'Université d'Évry-Val d'Essonne, Directeur général adjoint du Genoscope
2 rue Gaston Crémieux, CP 5706, 91057 Évry cedex. quetier@genoscope.cns.fr*

Les technologies à la base de la recombinaison in vitro de l'ADN datent d'une trentaine d'années et ont permis la construction d'OGM (*Organismes Génétiquement Modifiés*) depuis maintenant plus de 20 ans.

Les OGM sont utilisés aussi bien en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée. Le secteur public construit des OGM pour identifier et analyser les gènes codant des protéines intervenant dans des processus biologiques et cela pour 4 objectifs :

- l'identification de la fonction biologique d'un gène en le rendant non fonctionnel et en observant le changement phénotypique qui correspond. Il s'agit donc de remplacer un gène résident fonctionnel par une version mutée (inactivée ou complètement délétée)
- l'identification de la fonction biologique d'un gène en le surexprimant par transgénèse.
- L'étude fine des promoteurs de gènes, en introduisant par transgénèse un promoteur (complet ou délété en partie) pilotant un gène rapporteur (protéine fluorescente par exemple).
- la correction génique qui vise chez un organisme présentant un défaut fonctionnel à remplacer la version non fonctionnelle d'un gène par une version fonctionnelle (thérapie génique chez l'homme).

Ce type de recherche est également mené par des laboratoires privés.

En recherche appliquée, conduite aussi bien par le secteur public que par le secteur privé, 2 objectifs supplémentaires sont introduits :

- l'introduction dans un génome d'un gène étranger pour apporter une fonction nouvelle, supplémentaire.

- la production en grande quantité d'une protéine d'intérêt par un OGM, dans des conditions de pureté inégales.

Pour les végétaux, les exemples d'OGM (on parle également de *PGM*, *Plantes Génétiquement Modifiées*) déjà réalisées pour des applications portent sur des plantes résistant à des herbicides, à des pathogènes (virus, bactéries champignons, insectes), à la sécheresse, des plantes produisant une protéine d'intérêt thérapeutique pour l'homme (« *protein farming* »), ou ayant une composition alimentaire plus intéressante (riz surproduisant de la vitamine C). A côté de ces plantes présentant un aspect attractif, il faut noter un essai portant sur une tentative de contrôle de marché (transgénèse avec un système « *terminator* » interdisant la multiplication ultérieure des graines.

LA TRANSGENÈSE ANIMALE ET SES APPLICATIONS

Louis-Marie HOUEBINE

*Directeur de recherche à l'INRA, responsable de l'équipe Différenciation cellulaire de l'UMR 1048 de l'INRA (Biologie du Développement et Reproduction)
INRA, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas cedex. houbine@jouy.inra.fr*

L'addition de gène peut être obtenue de diverses façons chez les animaux selon les espèces :

- 1) par *micro injection* d'ADN dans le noyau ou le cytoplasme d'embryon au stade une cellule ;
- 2) par l'utilisation de *rétrotransposons* ou de *vecteurs rétroviraux* ;
- 3) par incubation des spermatozoïdes avec l'ADN suivie d'une *fécondation* ;
- 4) par l'intermédiaire du *clonage*.

Le remplacement de gène par *recombinaison homologue* est possible essentiellement chez la souris. Cette approche nécessite en effet qu'un embryon viable soit reconstitué à l'aide des cellules dans lesquelles la recombinaison a eu lieu. Ceci est possible par formation de *chimère* chez la souris et chez quelques autres espèces mais encore très difficilement via la technique de clonage.

L'expression des *transgènes* est souvent mal contrôlée. Des vecteurs contenant divers éléments (isolateurs de gènes, *introns*, signaux de transfert des *ARNm*, ARN messagers, dans le cytoplasme etc.) tendent à rendre plus prévisible l'expression des transgènes.

La transgénèse animale est utilisée pour :

- 1) étudier le rôle et le fonctionnement des gènes ;
- 2) étudier des maladies humaines ;
- 3) tenter d'adapter des cellules et des organes porcins destinés à être transplantés à des patients ;
- 4) préparer des protéines recombinantes d'intérêt pharmaceutique, notamment dans le lait.
- 5) améliorer les productions animales.

La transgénèse peut être à l'origine de problèmes de *biosécurité*. Les expériences de laboratoire doivent être conduites dans des conditions de confinement définies par la Commission de Génie Génétique. La dissémination des animaux transgéniques dans l'environnement ne peut être pratiquée qu'après autorisation de la Commission de Génie biomoléculaire. La transgénèse peut induire des souffrances chez les animaux. L'utilisation de tels animaux ne peut être acceptée qu'après un examen au cas par cas des différents projets.

Houdebine L.-M. (2000) Les modifications génétiques. *Médecine/Science*, Paris

Houdebine L.-M. (2001) Transgénèse animale et clonage. Collection Biotech. Info, Éditions Dunod, Paris, 152 pages

LES CELLULES SOUCHES ET LEUR INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

7 juin 2005. Modératrice : Louise Harel, Directrice de recherche honoraire au CNRS.

Résumés de **Jean-Paul RENARD** (Directeur de recherche à l'INRA) et **Vanderson ROCHA** (Praticien hospitalier en hématologie à l'Hôpital Saint-Louis) non parvenus.

DE L'UTILITÉ DES VIRUS DANS L'ÉVOLUTION ET LE CANCER

23 septembre 2005. Modératrice : Rodica RAVIER, Directrice de recherche honoraire au CNRS.



Quelques vues de la conférence-débat sur les Virus.
En haut à gauche : Dominique Stéhelin et Ali Saïb ; en haut à droite : présentation par Rodica Ravier ;
en bas à gauche : vue partielle sur l'auditoire ; en bas à droite : exposé de D. Stéhelin.

LES VIRUS ET LEURS RAPPORTS AVEC LES CELLULES HÔTES

Ali Saïb

Professeur à l'Université Paris 7

Nous avons tous déjà entendu parler de virus. Toujours en les associant, à tort ou à raison, à une gastro-entérite, une angine ou tout simplement à un rhume. Depuis la découverte du virus de l'immuno-déficience acquise (SIDA) chez l'homme, il y a un peu plus de 20 ans, et de ses effets tant en santé publique qu'au sein même des habitudes individuelles, une "virophobie" s'est progressivement installée. Il suffit d'ouvrir notre poste de télévision pour entendre parler de grippe aviaire, de SIDA ou de SRAS et des conséquences néfastes qui leur sont associées. Mais savons-nous réellement ce que sont les virus ?

- Que nous coexistons avec les virus depuis la nuit des temps mais qu'il y a seulement un siècle que nous sommes parvenus à identifier certains d'entre eux...

- Qu'il existe une multitude de familles virales, que la plupart d'entre elles nous sont inconnues, que la majorité de ces virus passe donc inaperçue...

Nous savons aujourd'hui que les virus sont des parasites obligatoires, c'est-à-dire qu'ils ont besoin d'une cellule vivante pour vivre et se multiplier. Il en existe une multitude de taille très variable (de 20 à 900 nm) ; rien que pour l'homme, environ 400 virus différents peuvent infecter notre espèce provoquant des pathologies allant du simple rhume au cancer. Pour donner un chiffre, il faut savoir que le virus VIH est porté par près de 40 millions de personnes dans le monde. Ce chiffre a de quoi nous alarmer mais, heureusement pour nous, tous les virus ne sont pas aussi pathogènes, loin de là ! Notre corps a appris à vivre en équilibre avec plusieurs d'entre eux grâce à notre système immunitaire qui les maintient silencieux dans l'organisme. Nous sommes tous porteurs de plusieurs virus qui se réveillent quelquefois sans que nous nous en rendions compte, d'autres fois en provoquant des symptômes plus ou moins graves. C'est, par exemple, le fameux bouton de fièvre qui est le lieu de multiplication du virus de l'herpès qui, dans sa phase de « repos », sommeille dans les neurones du système nerveux central.

Enfin, il est aussi important de rappeler que nous ne sommes pas tous égaux devant les virus. En effet, un même virus peut provoquer un simple syndrome grippal chez un individu alors que chez un autre il induira un cancer. C'est le cas par exemple du virus d'Epstein-Barr.

- Que ces virus qui, *a priori*, nous veulent tant de mal sont aussi des bâtisseurs de génome. Ainsi, grâce au décryptage du génome humain, nous savons que nous portons une multitude de séquences virales au sein même de notre patrimoine génétique.

- Que si nous évoluons en tant qu'espèce c'est à eux également que nous le devons...

- Que les virus ont d'incroyables capacités pour nous aider à lutter contre bon nombre de maladies dont le cancer. C'est le cas de la thérapie génique ou des *virus oncolytiques*.

Voilà une toute autre histoire des virus, qui va à l'encontre de bien des idées reçues. Les virus peuvent nous détruire autant qu'ils nous construisent, nous ne connaissons que l'image négative, il nous restait à découvrir cette étonnante histoire qui nous lie aux virus pour notre plus grand bénéfice.

C'est tout l'objet de cette présentation.

EXPLORATION D'UNE THÉRAPIE ANTI-CANCÉREUSE NOVATRICE : LE PARVOVIRUS H1 DÉTRUIT SÉLECTIVEMENT LES TUMEURS HUMAINES

Dominique STÉHELIN

CNRS. Institut de Biologie de Lille, 1 rue Calmette, 59021 Lille Cedex, dominique.stehelin@ibl.fr

Il existe des virus capables de détruire plus ou moins sélectivement les cellules cancéreuses chez l'Homme (pour revue : *Nature Medicine* 8 (2000) 862, et *Nature Biotechnology* 18 (2000) 723). Si la plupart de ces virus s'avèrent présenter des propriétés néfastes pour l'hôte infecté, le Parvovirus H1 possède l'intéressante propriété de détruire sélectivement les cellules cancéreuses, sans induire de pathologie décelable associée à ce virus chez l'Homme.

Le Parvovirus H1 possède au moins trois propriétés remarquables *ex vivo* :

- 1) Il infecte préférentiellement de nombreux types de cellules cancéreuses (*oncotropisme*), mais infecte peu/pas des cellules normales en prolifération (fibroblastes, kératinocytes, cellules souches hématopoïétiques). Cette propriété n'est pas liée à la pénétration du virus, mais semble liée à un ensemble de facteurs cellulaires retrouvés dans des cellules cancéreuses, mais pas dans les cellules normales.
- 2) Lorsque le virus se réplique dans les cellules cancéreuses, il détruit celles-ci rapidement (*oncolyse*)
- 3) La cellule détruite libère de nouveaux virions prêts à infecter les cellules cancéreuses voisines (*réaction en chaîne*).

Le Parvovirus H1 est également actif *in vivo* : des souris SCID injectées avec des lignées tumorales humaines (ex : cellules HeLa) développent des tumeurs qui entraînent rapidement leur mort, sauf si on leur administre une quantité suffisante de Parvovirus H1, auquel cas les tumeurs régressent, puis disparaissent définitivement, permettant la survie des souris, guéries.

Ces différentes propriétés sont liées à la production de la protéine virale non structurale NS1, qui est sous le contrôle du promoteur viral P4 (300 bases).

Nous cherchons à élucider les mécanismes fondamentaux par lesquels ce promoteur est activé sélectivement dans les cellules cancéreuses. Cette étude passe en particulier par l'analyse de versions de ce promoteur mutées dans les différents sites putatifs de fixation de facteurs cellulaires trans-activateurs.

En parallèle à l'étude fondamentale de ces mécanismes, nous menons également une recherche plus appliquée, visant à rendre possible une utilisation thérapeutique anticancéreuse chez l'homme, en accord avec les recommandations faites par les comités d'éthique consultés.

C'est ainsi que nous avons abordé récemment les aspects pré-requis importants suivants :

1) Stabilisation de la souche parvovirale utilisée. Les cultures habituelles de virus impliquent des passages récurrents. Il en résulte une accumulation indésirable et incontrôlée de mutants spontanés.

Ce problème a été résolu en utilisant un clone moléculaire de la forme répliquative du Parvovirus H1, inséré dans un plasmide amplifiable chez E.coli. L'ADN de ce plasmide peut être aisément transfecté dans des cellules cancéreuses en culture, et fournit un Parvovirus H1 frais, qui peut être propagé en culture pendant quelques passages sans accumulation notable de mutants spontanés. Le processus de transfection peut être reproduit à volonté, permettant l'obtention de stocks viraux importants et d'excellente qualité.

2) Contournement du problème de sécurité biologique lié à la présence de sérum (de veau en général) dans les cultures. Cette « fraction animale » est susceptible de propager des pathogènes inconnus/ indésirables (virus non identifiés, prions etc.).

Avec C. Lagrou et I. Loison, nous avons donc réussi à adapter une lignée, bonne productrice du Parvovirus H1, à un milieu de culture complètement synthétique et sans sérum. Après plus d'une année en culture synthétique, cette lignée apparaît maintenant stabilisée. Ses caractéristiques sont très satisfaisantes, ce qui permet de penser que le problème posé est résolu.

3) Mise au point d'un test prédictif de l'action anti-tumorale du PVH1 sur des fragments issus de tumeurs humaines « naturelles ». Il était important de démontrer que le Parvovirus H1 pouvait aussi détruire des cellules cancéreuses de tumeurs « naturelles », et pas seulement des lignées en cultures continues.

Nous avons donc mis au point une technique adaptée : un fragment de tumeur, fourni par les chirurgiens du Centre anti-cancéreux de Lille, est dissocié, les cellules correspondantes sont mises en culture. Les boîtes sont séparées en deux lots, un lot témoin sans Parvovirus, et l'autre lot traité avec du Parvovirus H1 (à deux multiplicités d'infection, 1 ou 5). L'examen consiste à observer une population de cellules « transformées », présentes dans les boîtes témoins et ressemblant à celles identifiées comme cancéreuses sur les lames d'anatomo-pathologie. Cette population devrait être réduite ou absente dans les boîtes traitées par le Parvovirus H1. De premiers résultats sur une trentaine de tumeurs étudiées, montrent une telle disparition chez près de 30% des échantillons analysables. Nous trouvons ces résultats extrêmement encourageants.

SCIENCE ET JUSTICE : LES ENQUÊTES JUDICIAIRES

15 novembre 2005. Modérateur : Pierre VERMEULIN.

Pierre VERMEULIN (ancien Directeur adjoint du Département de Chimie du CNRS) présente ici un résumé général de la réunion en place des textes d'**Alain LAMOTTE** (Directeur de recherche émérite au CNRS, ancien Directeur du Service Central d'Analyse de Solaize et du laboratoire de Police Scientifique de Lyon) et de **Elie-Victor RENARD** (Juge d'instruction à Chartres).

Le juge d'instruction a pour tâche d'instruire des affaires en s'appuyant sur tous les éléments de recherche à sa disposition, investigations policières, témoignages et, notamment, les expertises

scientifiques. L'expert est mandaté pour répondre à des questions précises qui relèvent de son domaine de compétence. Entre l'expert et le juge, il n'y a pas identité des rôles. L'un établit des faits, ou délivre des avis, avec les certitudes et les incertitudes de la science ; l'autre juge, ou contribue à juger, des personnes dans un contexte particulier. Ces approches fondamentalement différentes nécessitent cependant, pour concourir à une bonne administration de la justice, dialogue et compréhension mutuelle. L'expertise n'est qu'un élément, parmi beaucoup d'autres, dans la construction de la conviction du juge.

Dans le système de justice accusatoire anglo-saxon, l'accusation et la défense procèdent, chacune pour son compte, à l'élaboration et à la présentation d'un dossier d'accusation et d'un dossier de défense, le juge devant veiller au cours des débats au respect des droits des deux parties. Le point faible de ce système réside dans le déséquilibre potentiel entre les deux parties, dont l'une bénéficie des moyens de la puissance publique et l'autre peut être dépourvue des moyens d'enquête et de réfutation. Le système français est inquisitoire : le juge d'instruction va évaluer au vu du dossier d'instruction la possibilité de renvoyer l'affaire devant la juridiction de jugement. Ce système implique donc que le magistrat instructeur instruisse à charge et à décharge. A priori les moyens de la puissance publique, y compris les expertises, sont mobilisés aussi bien pour l'accusation que pour la défense. Cependant le juge instructeur étant le garant de cet équilibre, le fonctionnement correct de ce système repose fortement sur ses capacités personnelles, sur les moyens qui lui sont donnés et les conditions qui lui sont faites pour approfondir son enquête. Un autre problème de fond est son indépendance réelle vis-à-vis du pouvoir politique et des pressions de l'opinion publique et des médias. Aucun doute que cette indépendance doit être l'objet d'une vigilance permanente.

Lorsqu'il y a un meurtre, un viol, un autre crime ou délit, il y a enquête par la police ou la gendarmerie avec souvent appel à un ou des experts. Ces experts peuvent œuvrer au sein de laboratoires de police scientifique ou de toute autre structure dont les compétences sont reconnues comme susceptibles de répondre aux questions des enquêteurs. Ils peuvent être désignés à titre personnel, choisis sur des listes d'agrément. La tendance, depuis plusieurs années, est à la croissance du poids de l'expertise scientifique dans la procédure judiciaire. Deux domaines en sont principalement à l'origine : la localisation des appels sur les téléphones mobiles (mais est-ce réellement une expertise ?) et la détermination et la comparaison des empreintes génétiques. Ce recours croissant à la science et à la technique est certainement dû aux progrès des méthodes, des instrumentations et des compétences qui permettent des réponses plus rapides, souvent plus précises, parfois moins chères aux questions posées. N'est-ce pas aussi la traduction d'une croyance ou d'une espérance, l'une et l'autre très illusoire, que la science et la technique puissent réduire, voire supprimer, le doute qui habite tous ceux qui sont appelés à dire la justice ?

COMMENT UNE CELLULE DEVIENT CANCÉREUSE ET LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

6 décembre 2005. Modérateur : Guy-André VOISIN, Directeur de recherche émérite à l'Association Claude-Bernard.

DE LA CELLULE NORMALE À LA CELLULE CANCÉREUSE

Louise HAREL

Directrice de recherche honoraire au CNRS

Nos organes sont formés de tissus et les tissus sont des mosaïques de cellules, celles-ci sont des entités universelles que l'on trouve dans le règne animal ou végétal. Les cellules contiennent de minuscules petites usines de transformation de molécules. Ces petites usines sont indispensables au maintien de la vie. La cellule est entourée d'une membrane qui la sépare du milieu extérieur et, en même temps l'y relie. On observe à l'intérieur de la cellule différents constituants structurés : mitochondries, polysomes, noyau, etc.

La cellule est capable de former des molécules hautement énergétiques (comme l'*ATP*, adénosine triphosphate) nécessaires au maintien de la vie, en utilisant des molécules apportées par notre alimentation. La synthèse d'*ATP* se fait au niveau des *mitochondries*.

Les *polysomes* sont le siège de la synthèse des protéines. Celles-ci sont formées d'un chapelet d'*acides aminés*. Il existe vingt acides aminés différents : c'est l'ordre dans lequel s'enchaînent les acides aminés et le nombre de ces acides aminés qui caractérisent la protéine et, en particulier, lui donnent son activité enzymatique (activité de transformation des molécules).

L'*ARN messenger* apporte, au niveau des polysomes, l'information concernant l'enchaînement des acides aminés dans la protéine à synthétiser. L'*ARN messenger* peut être comparé à une grille de lecture. L'*ARN* est un enchaînement de *ribonucléotides*. Il existe quatre principaux ribonucléotides (rA, rC, rU et rG). Le message qu'il apporte dépend de l'ordre dans lequel sont enchaînés ces quatre nucléotides. A chaque type de protéine correspond un RNA messenger différent.

Le message apporté par l'*ARN messenger* se transmet à la machine qui synthétise les protéines (les polysomes) grâce à la présence d'un autre ARN appelé *ARN de transfert* qui est capable de déchiffrer le message et de positionner l'acide aminé à sa place sur la grille de lecture. L'*ARN messenger* est synthétisé dans le *noyau*. Celui-ci contient l'*ADN* qui porte l'information génétique et est responsable des caractéristiques de l'individu, comme par exemple, la couleur des yeux ou de la peau.

L'*ADN* est une grosse molécule composée de deux chaînes. Chacune d'elles est un enchaînement de molécules plus petites appelées *désoxynucléotides*. Il existe quatre principaux *désoxynucléotides* (dA, dT, dC et dG) et un grand nombre de combinaisons possibles de ces quatre molécules. C'est l'ordre dans lequel s'enchaînent ces nucléotides qui donne à l'*ADN* sa spécificité. L'*ADN* est composé de gènes (un morceau d'*ADN*) qui portent l'information pour la synthèse d'un *ARN messenger* et, par conséquent, la synthèse d'une protéine spécifique

L'information portée par l'*ADN* se transmet à l'*ARN messenger* de la manière suivante : la double chaîne d'*ADN* s'ouvre sur une certaine longueur, des ribonucléotides se trouvant à proximité vont par affinité se lier à leurs désoxynucléotides complémentaires.

Les cellules en culture peuvent être rendues malignes par des *virus oncogènes* ou par des *cancérogènes* chimiques. Elles acquièrent alors des propriétés différentes de celles des cellules normales. En particulier, elles peuvent former des amas très denses de cellules. Elles ne présentent pas de phénomène de sénescence et peuvent se multiplier sans contrainte. Contrairement aux cellules normales, elles peuvent se multiplier en suspension, se séparer de la tumeur et former des colonies à distance, des *métastases*, notamment au niveau du foie, des poumons et des os.

De nombreux mécanismes de transformation cancéreuse sont connus : ce sont des modifications au niveau de l'ADN, soit par addition de séquences d'ADN (transformation par les virus oncogènes), soit par *mutation* de gènes préexistants. Ces mutations engendrent des propriétés différentes au niveau des protéines synthétisées à partir des gènes mutés. Les mutations peuvent porter sur des gènes impliqués dans la prolifération des cellules. Par exemple, le gène *ras*, modifié dans de nombreuses tumeurs, reste continuellement actif, alors que le gène *ras* non muté doit être activé au cours de la cascade d'événements induite par les *facteurs de croissance*. Les mutations peuvent aussi porter sur des gènes suppresseurs, c'est-à-dire des gènes impliqués dans l'inhibition de la prolifération cellulaire. Par exemple, quand le gène *p53*, qui inhibe la prolifération des cellules, est muté (c'est le cas de 50 % des cancers), il perd sa fonction et les cellules se multiplient sans frein. Ainsi, il existe de nombreux cancers suivant les modifications de l'ADN qui sont apportées par des *agents génotoxiques* (radiations, cancérogènes chimiques) ou par le génome de virus oncogènes qui s'intègre dans l'ADN cellulaire. Une première mutation peut induire une *hyperplasie*, c'est-à-dire une augmentation de la vitesse de multiplication des cellules normales. Une deuxième mutation induit une transformation des cellules qui deviennent cancéreuses mais non envahissantes. C'est le cancer *in situ*. Une autre mutation peut augmenter leur malignité et les rendre capables de former des métastases.

Le résumé de la conférence complémentaire d'**Alain JARDIN** (Professeur d'urologie, Université Paris-Sud) sur le cancer de la prostate n'est pas parvenu.

THESAURUS

Dans la dernière Lettre de Chercheurs Toujours, nous vous faisons part de la constitution d'une liste de sujets sur lesquels des membres de notre association étaient prêts, dès maintenant, à délivrer des conférences de caractère "pédagogique" sur la demande que pourraient adresser à Chercheurs Toujours des associations culturelles, des municipalités, etc. Ce *Thesaurus* de conférences devait être joint au bulletin de décembre 2005 mais, par suite d'une erreur matérielle, il avait été omis. Vous le trouverez donc ci-dessous.

Si vous connaissez d'autres conférenciers (chercheurs, universitaires, ingénieurs, en activité ou retraités) susceptibles de faire,

presque au pied levé, des conférences additionnelles, pouvez-vous leur en parler ? En cas de réponse positive, nous vous remercions de nous communiquer, avec leur assentiment bien sûr, leurs nom, qualité, domaine de compétence, adresse, téléphone, fax, courriel et tout autre renseignement utile. Symétriquement, si vous connaissez des associations, universités du temps libre ou autres collectivités éventuellement intéressées par une telle offre, pouvez-vous nous communiquer leurs coordonnées ? Enfin, si vous avez des suggestions personnelles à nous proposer, n'hésitez surtout pas à le faire.

G.-A. Voisin

Sciences de la matière

- Ces matériaux merveilleux, les cristaux liquides (Jean Billard)
- Construction des routes et ouvrages d'art : histoires et problèmes (Jean Billard)
- La radioactivité : histoire de quelques applications pratiques (Pierre Radvanyi)

Sciences de la vie

- Comment une cellule devient cancéreuse et peut-on l'en dissuader ? (Louise Harel)
- Notre système immunitaire ou comment se défendre contre les attaques invisibles (Guy-André Voisin)
- Comment une greffe étrangère peut-elle « prendre » ou histoire d'un fœtus (Guy-André Voisin)
- De la reproduction médicalement assistée au clonage (Ondine Bomsel)
- La contraception dans ses principes et dans le monde (Paul Robel)
- Le goût et l'olfaction (Paul Laffort)
- La pollution de l'environnement : l'exemple du mercure en Guyane (Pierre Vermeulin)

Sciences de l'homme et de la société

(secteur actuellement restreint au domaine économique et financier)

- L'élargissement de l'Union Européenne (Michel Lelart)
- Peut-on mettre de l'ordre dans la finance internationale et comment (Michel Lelart)
- L'économie solidaire : microcrédit et microfinance (Michel Lelart)

L'Association **CHERCHEURS TOUJOURS**



organise, en partenariat avec le CNRS et l'INSERM, la conférence-débat

ÉVOLUTION SOCIALE ET SYSTÈME DE SANTÉ

avec

Martine BUNGENER

Économiste, Directrice de recherche au CNRS
Directrice du CERMES*

Gérard de POUVOURVILLE

Économiste, Directeur de recherche au CNRS
Responsable d'équipe au CERMES*

**Centre de Recherche Médecine, Sciences, Santé et Société :
INSERM U750 – CNRS UMR 8169 – EHESS – Université Paris 11*

Modératrice : Marie-Françoise MERCK
ancien chercheur à l'INSERM

(marie-francoise.merck@curie.fr ; 01 45 80 41 79)

Jeudi 8 juin 2006 à 15 h

Institut Curie

26 rue d'Ulm, Paris 5^{ème}

Section Recherche, salle Lacassagne (entrée libre)

CHERCHEURS TOUJOURS, 29 rue Wilhem, 75016 Paris
chercheurs.toujours@idf.inserm.fr, http://chercheurs_toujours.vjf.cnrs.fr