

COMMUNIQUE

Paris, le 27 mai 2009

Fondation Louis D. – Institut de France

**Le Prix 2009 récompense deux scientifiques
pour leurs travaux de recherche sur le RNA Silencing**

Hervé Vaucheret,

Directeur de Recherche au Centre INRA de Versailles (Institut Jean-Pierre Bourgin)
et Responsable de l'équipe « Epigénétique ».

et

Olivier Voinnet,

Directeur de Recherche au CNRS (Institut de Biologie Moléculaire des Plantes)
et Responsable de l'équipe « Mécanismes et rôles biologiques du RNA silencing ».

Créée en juillet 1999, la **Fondation Louis D.** a pour objet de soutenir « des associations, fondations, personnes morales ou O.N.G. (organisations non gouvernementales), à l'exclusion de toute personne physique, ayant une action à caractère caritatif ou culturel, ou dont le but est d'encourager la recherche ».

Depuis sa création, la Fondation Louis D. décerne chaque année deux Grand Prix : un Grand Prix scientifique et un Grand Prix humanitaire ou culturel, remis alternativement, dotés chacun de **750 000 euros**.

Le thème de 2009 porte sur « **les nouveaux acquis en biologie des plantes et l'amélioration des ressources végétales et vivrières** ».

Composition du Jury du Grand prix scientifique Louis D. 2009 :

- Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, président du jury
- Alain Carpentier, Vice-président de l'Académie des sciences
- Roland Douce, de l'Académie des sciences
- Christian Dumas, de l'Académie des sciences
- Georges Pelletier, de l'Académie des sciences
- Georges Pédro, de l'Académie des sciences
- Michel Thellier, de l'Académie des sciences
- Jean-Pierre Jacquot (Université de Nancy 1)
- Ioan Négrutiu (RDP – ENS – Lyon)

Le Prix sera remis sous la Coupole de l'Institut le mercredi 10 juin 2009 à 15 heures en même temps que les autres Grands Prix des Fondations de l'Institut de France :

Prix humanitaire de la Fondation Louis D.; Prix Christophe Mérieux de la Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux ;
Prix scientifique et Prix mondial de la Fondation Simone et Cino del Duca ;
Prix scientifique de la Fondation NRJ et Prix scientifique de la Fondation Lefoulon-Delalande.

État des lieux

Âgé de 46 ans, Hervé Vaucheret, directeur de recherche de 1^{ère} classe à l'INRA, est l'un des précurseurs d'un nouveau domaine scientifique en plein essor : la régulation de l'expression des gènes par les petits ARNs. Ses travaux portent sur les virus, les mécanismes épigénétiques et les procédés d'inactivation de gène par interférence ARN dans des buts de recherche fondamentale ou appliquée. En 2003, il reçoit le Grand Prix Jaffé de l'Académie des Sciences. En 2005, il est élu membre de l'EMBO (European Molecular Biology Organization) et la même année, il reçoit la médaille d'argent du CNRS.

Les virus affectent sévèrement les productions animales et végétales. Les moyens de lutte demeurent limités car il est difficile d'empêcher la multiplication d'un virus sans affecter les cellules des animaux et des plantes infectés. En revanche, des stratégies de prévention existent. A la fin du XIX^{ème} siècle, Pasteur avait montré que lorsqu'un être humain réussit à surmonter spontanément une infection virale, le même virus ne peut plus l'infecter à nouveau. On sait maintenant que le système immunitaire des mammifères produit des anticorps spécifiques en réponse à chaque infection virale. Ces anticorps peuvent persister plusieurs années et protéger l'organisme contre toute nouvelle infection par le même virus. C'est le principe de la vaccination (ou immunisation), couramment utilisée aujourd'hui pour protéger l'homme et les animaux de nombreuses maladies virales. Les plantes ne possèdent pas de système immunitaire produisant des anticorps. Cependant, au début du XX^{ème} siècle, Wingard avait remarqué que certaines variétés étaient capables, après infection par certains virus, de développer des tissus sains, résistants à la surinfection par le même virus. Ce phénomène, décrit sous le terme de *récupération* (*recovery* en anglais), est resté longtemps inexplicé. Ce n'est qu'à la fin du XX^{ème} siècle que les travaux de plusieurs équipes, dont celle de Hervé Vaucheret, ont permis de comprendre les mécanismes moléculaires de la récupération.

Le rôle des petits ARN chez les plantes : un bouclier vert efficace

Les virus possèdent un patrimoine génétique très restreint. Ils utilisent donc les cellules de la plante infectée pour traduire leur ARN en protéines qui leur permettront de se reproduire et d'envahir la plante. En réaction à l'infection virale, **les cellules de la plante transforment également une partie de l'ARN viral en molécules plus petites (les petits ARN) qui sont utilisées par des enzymes de la cellule pour détruire l'ARN viral en retour**. La production de petits ARN perdure dans la plante après l'infection, ce qui lui permet de se défendre immédiatement en cas de surinfection par le même virus. La destruction de molécules d'ARN viral par des petits ARN est désignée sous le terme d'interférence ARN (iARN).

Contrairement au système immunitaire animal qui peut produire un nombre important mais fini d'anticorps, l'iARN peut quant à elle produire un nombre infini de petits ARN puisque ceux-ci dérivent directement du virus, quelle que soit sa séquence. Ce processus devrait donc théoriquement permettre à la plante de se débarrasser de n'importe quel virus avec la même efficacité. Toutefois, de nombreux virus ont, au cours de l'évolution, acquis des mécanismes qui leur permettent de contrecarrer l'iARN. Parallèlement à leur rôle dans la lutte antivirale, les enzymes de l'iARN permettent à la plante de réguler finement l'expression de ses gènes au cours du développement et en réponse aux fluctuations de l'environnement. Par ailleurs, la plante possède des enzymes, dites de contrôle de la qualité de l'ARN, qui lui permettent de corriger les erreurs de ses propres cellules. En effet, il arrive parfois que les ARN d'une cellule ne soient pas conformes à la copie ADN de leur génome. Ces ARN aberrants sont reconnus et dégradés par les enzymes qui contrôlent la qualité de l'ARN. Ces enzymes peuvent aussi dégrader certains ARN viraux qui, de ce fait, ne peuvent être transformés en petits ARN capables de promouvoir une résistance durable. Cette voie de contrôle rentre donc en compétition avec les défenses antivirales durables de type iARN. L'équipe de Hervé Vaucheret, a ainsi montré que des plantes déficientes pour le contrôle de la qualité de l'ARN étaient plus résistantes à l'infection virale alors que des plantes déficientes pour l'iARN étaient plus sensibles à l'infection virale.

Un Prix pour quoi faire ?

Ce Prix doit permettre à Hervé Vaucheret et à son équipe de continuer leurs recherches et d'atteindre les objectifs qu'ils se sont fixés, c'est-à-dire :

- identifier les étapes encore inconnues des voies de l'iARN (interférence ARN) ;
- approfondir notre compréhension de la voie de contrôle de la qualité de l'ARN ;
- et élucider le rôle respectif de ces deux voies et leur intégration dans la cellule.

Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires de ces voies et de leur rôle dans le développement de la plante, son adaptation aux contraintes de l'environnement et sa réponse aux infections virales, permettra d'orienter les programmes d'amélioration vers le choix des variétés mieux adaptées et donc plus performantes.

Objet de recherche identifié : le RNA silencing

Âgé de 36 ans, Olivier Voinnet, directeur de recherche de 2^e classe au CNRS, a fondé un groupe de recherche, au sein de l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes (IBMP) pour travailler sur les mécanismes moléculaires, cellulaires et génétiques du phénomène de « silencing » des ARN messagers. Il s'agit d'un processus de régulation génétique nouvellement identifié, que l'on retrouve conservé chez la plupart des organismes eucaryotes, de la levure jusqu'à l'Homme. Olivier Voinnet et son équipe s'intéressent plus particulièrement aux fonctions défensives du RNA silencing, principalement en tant que mécanisme de résistance aux agents pathogènes, qu'il s'agisse des virus ou des bactéries. Leur principal modèle d'étude est la plante supérieure *Arabidopsis thaliana*, dans laquelle ils effectuent des approches génétiques et biochimiques, qui leur ont permis d'établir que le RNA silencing, outre ses multiples fonctions cellulaires, constitue un système antiviral très sophistiqué.

Ainsi, en 2007, il a reçu la médaille d'argent du CNRS. Par ailleurs, il est aussi membre de la prestigieuse European Molecular Biology Organization (EMBO) dont il a reçu la médaille d'or Embo (la plus haute distinction européenne en biologie moléculaire) en 2009.

Un système d'immunisation antiviral chez les plantes

La plupart des virus végétaux ont un génome composé d'ARN et produisent naturellement de l'ARN double brin, la molécule activatrice de cette défense. L'ARN double-brin est reconnu par des enzymes spécifiques de la plante, appelées « Dicer », qui le découpent en autant de sous-unités de très faible poids moléculaire, dites petits ARN interférants (ou short interfering RNA, siRNA, en anglais).

Une fois synthétisés, les siARN viraux incorporent un complexe protéique antiviral, et guident ce dernier pour diviser les ARN du pathogène complémentaires aux siARN produits. Un aspect fondamental de la réaction d'immunité par interférence est donc qu'elle est totalement innée, car elle n'est pas programmée par l'hôte mais, au contraire par des caractéristiques structurales et nucléotidiques du génome du pathogène. L'ARN double brin viral peut donc être considéré comme un patron moléculaire associé au pathogène (PAMP, en anglais) dont la reconnaissance par l'hôte induit une réponse de défense séquence-spécifique.

Perspectives et applications

La découverte d'un schéma de défense / contre-défense entre les phytovirus (virus s'attaquant aux plantes) et leurs hôtes a permis de considérablement améliorer notre compréhension des viroses affectant les espèces cultivées. Elle permet par exemple d'élucider les bases moléculaires de pratiques culturales « classiques » utilisées dans la lutte contre les virus, notamment la culture de méristèmes ou bien encore la protection croisée, très employée avec les agrumes. Ces découvertes ont aussi été décisives pour l'amélioration ou l'élaboration de stratégies originales de protection par l'ARN, ayant donné des résultats parfois tout à fait spectaculaires, en autorisant la reprise de cultures à haute valeur ajoutée (papaye et coton) dans des régions où celles-ci avaient été tout simplement abandonnées, les pertes étant trop importantes. **Il est tout à fait concevable de pouvoir, à moyen terme, exacerber les défenses antivirales de la plante en renforçant l'expression de facteurs clé du RNA silencing, une approche initiée par Olivier Voinnet et son équipe.** Cette approche consiste à cibler de façon systématique des molécules synthétisées chimiquement ou isolées à partir de certaines plantes afin de mesurer leur effet bénéfique potentiel sur l'activité des protéines « Dicer » antivirales des plantes. Ceci devrait aboutir à la formulation de traitements phytosanitaires (substances servant à prévenir ou soigner les organismes végétaux) ponctuels permettant de stimuler le système immunitaire des plantes en conditions de viroses, qu'elles soient potentielles ou établies. Enfin, la découverte des suppresseurs viraux a ouvert un nouveau champ d'investigation en virologie moléculaire fondamentale, générant plusieurs centaines d'articles originaux, non seulement dans le domaine végétal, mais aussi dans le domaine animal puisque des mécanismes similaires ont par la suite été découverts chez les virus d'invertébrés tandis que leur existence chez les mammifères demeure débattue.

Par ailleurs, les gènes de microARN (miARN) constituent donc une source encore inexploitée de résistance des plantes aux agents pathogènes (autres que les virus), notamment chez les plantes cultivées. Cette découverte a d'ailleurs fait l'objet d'un dépôt de brevet par Olivier Voinnet, dans lequel des procédures simples sont décrites, permettant l'amélioration de certains traits agronomiques par manipulation du patrimoine de miARN d'une plante d'intérêt. Plus fondamentalement, l'identification de facteurs de virulence bactériens qui suppriment la voie miARN endogène pose des questions fascinantes quant à leur mode d'action et cibles cellulaires, et au parallèle qui peut être fait avec les infections bactériennes Humaines. **Il est très probable que l'élucidation de ces questions apportera de nouvelles données pour permettre des avancées importantes des connaissances générales du RNA silencing, indispensables à l'exploitation agronomique, vétérinaire ou thérapeutique de ce processus de régulation génétique universel.**

PLUS D'INFORMATIONS

À propos de l'Institut de France

L'Institut de France, parlement des savants ou parlement des savoirs regroupe cinq Académies : l'Académie française, l'Académie des inscriptions et belles-lettres, l'Académie des sciences, l'Académie des beaux-arts et l'Académie des sciences morales et politiques.

Il a pour mission de contribuer à titre non lucratif au perfectionnement et au rayonnement des lettres, des sciences et des arts.

L'Institut de France a aussi vocation à encourager toutes les actions dans les domaines de la connaissance, en décernant des prix et des subventions grâce aux dons, legs et concours que lui confient des particuliers ou des entreprises.

À travers l'action de ses Fondations, l'Institut de France participe pleinement au développement et au rayonnement culturel, intellectuel et scientifique de la France sur le territoire national mais aussi à l'étranger, contribuant au soutien de la création et de la recherche.

La générosité des Fondateurs, le choix des projets et travaux récompensés témoignent du rôle essentiel de l'Institut dans le mécénat contemporain.

L'Institut soutient notamment quatre domaines :

- **La recherche scientifique** : par exemple dans le secteur de la santé, avec des grands prix fortement dotés pour récompenser des chercheurs confirmés et de nombreuses subventions pour soutenir des laboratoires.
- **Les actions humanitaires** : avec notamment la lutte contre la grande pauvreté, l'aide aux populations civiles victimes de guerre et l'aide aux enfants défavorisés.
- **Le patrimoine culturel** : par la participation à la conservation d'œuvres d'art ou la promotion du patrimoine intellectuel, ainsi que par l'aide apportée aux artistes.
- **Les projets d'éducation, de formation et de développement durable culturel, scientifique et environnemental.**

À propos de l'INRA

Créé en 1946, l'Institut national de la recherche agronomique, INRA, est un établissement public français à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de la Recherche et du Ministère de l'Agriculture.

Premier organisme de recherche agronomique en Europe, l'INRA conduit ses recherches dans un continuum allant de la recherche fondamentale à l'innovation, de l'échelle locale à celle de la planète, pour une alimentation saine et de qualité, une agriculture compétitive et durable et un environnement préservé et valorisé.

L'INRA déploie sa stratégie de recherche en mobilisant ses 14 départements scientifiques en s'appuyant sur un dispositif de recherche et d'expérimentation implanté sur tout le territoire français. L'Institut regroupe plus de 8500 chercheurs, ingénieurs et techniciens dont 1784 doctorants.

À propos du CNRS

Créé en 1939, le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) est un organisme public de recherche placé sous la tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

Aujourd'hui, il emploie 32 000 personnes dont près de 12 000 chercheurs.

Pluridisciplinaire, le CNRS est présent dans toutes les disciplines de recherche : les mathématiques, la physique, la chimie, les sciences et technologies de l'information et de la communication, la physique nucléaire et les hautes énergies, les sciences de la planète et de l'Univers, les sciences du vivant, les sciences humaines et sociales, les sciences de l'environnement, les sciences de l'ingénierie.

Présent sur tout le territoire français, il est implanté dans une vingtaine de régions et gère le fonctionnement des laboratoires tout en travaillant avec les partenaires locaux et les collectivités territoriales.

Contacts

INRA

Patricia Léveillé
Attachée de presse
Téléphone : 01 42 75 93 58
Courriel : patricia.leveille@paris.inra.fr
www.inra.fr

CNRS

Julien Guillaume
Bureau de presse
Téléphone : 01 44 96 46 35
Courriel : julien.guillaume@cnrs-dir.fr
www.cnrs.fr

Institut de France

Camille Bouvier
Service communication
Téléphone : 01 44 41 43 40
Courriel : com@institut-de-france.fr
www.actualites.institut-de-france.fr