

ACTIVITE DE LA FONDATION INNABIOSANTE

SOUTIEN DE LA RECHERCHE

Avril 2009

SOMMAIRE

Année 2007

Appel à Projets « Lutte contre le cancer ».....	3
<u>MODIC</u>	4
<u>Nano-Oncologie</u>	6
<u>ULTRAFITT</u>	8
<u>ONCOMATE</u>	10
<u>INNOBIOCAPTURE</u>	12

Année 2008

Appel à Projets « Lutte contre le cancer ».....	14
<u>ONCO-SP-IM</u>	15
<u>DeliverX</u>	17
<u>MICEMICO</u>	18
<u>Nanointerférence</u>	20

ITAV

Soutien aux Projets labellisés.....	21
<u>Nouvelles sondes pour l'imagerie de fluorescence in vivo</u>	23
<u>Nanomultiplex</u>	24
<u>HIT-CHIP</u>	25
<u>ALMA</u>	26
<u>Analyse en temps réel des perturbations de la production du langage écrit</u>	27

Année 2007

Appel à Projets « Lutte contre le cancer »

5 Projets sélectionnés

1. **MODIC** : MOlecular Diagnostic and Imaging Cancer porté par Bernard Bihain et Gilles Karcher (Nancy)
2. **NANO-ONCOLOGIE** : Elaboration de nanoparticules à cœur magnétique dédiées à l'oncologie médicale porté par Sébastien Lachaize (Toulouse)
3. **ULTRAFITT** : Ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement des tumeurs porté par Chrit Moonen (Bordeaux)
4. **INNOBIOCAPTURE** : Une stratégie innovante de bio-capture micro-nano invasive : du bio-marqueur d'intérêt clinique à l'analyse physiopathologique porté par François Berger (Grenoble)
5. **ONCOMATE** : Olfactory Nano-detection of Cancers Obtained from MACHine-learning TEchnology, porté par Juliette Fitremann (Toulouse)

MODIC

MOlecular Diagnostic and Imaging Cancer
porté par Bernard Bihain (Nancy)



Bernard Bihain

L'objectif de ce programme est l'amélioration du diagnostic précoce du cancer en combinant séquentiellement des tests sur échantillons sanguins avec l'imagerie in vivo reposant sur la tomographie d'émissions de positons et la tomographie computerisée (TEP-CT).

L'originalité du projet repose sur une découverte récente qui change notre vision de la biologie des cellules cancéreuses et démontre une augmentation de l'infidélité de transcription (IT) dans les cancers. La transcription est le mécanisme par lequel l'ADN transmet l'information qu'il stocke à l'ARN messenger qui quitte le noyau et est traduit en protéines directement responsable du fonctionnement des cellules. Il était admis que la transcription fournissait une copie parfaitement complémentaire de l'ADN. Nos travaux ont montré que cela n'était pas toujours le cas et que dans les cellules cancéreuses la transcription est infidèle. Il en découle qu'une fraction des ARNm du cancer a perdu tout ou partie de l'information transmise par l'ADN et produit des protéines anormales. Dans le cadre d'une étude clinique préliminaire, il apparaît que la détection de taux augmentés d'une de ces protéines issue de l'IT permet de détecter la récurrence de cancer du sein chez certaines patientes suivies après traitement.

Nous avons aussi découvert qu'une fraction de ces ARNm infidèles – celle qui a perdu l'essentiel de l'information de l'ADN par omission d'une seule base du message – induit la production de protéines aberrantes qui stimulent une production d'anticorps. Ces anticorps, dont la concentration reste faible, sont augmentés chez > 90 % des patients porteurs de cancer par rapport aux sujets sains. Ce petit groupe de 46 patients comprenait des cancers du colon, poumon, sein, utérus, ovaire, tête et cou et mélanome. Dans ce groupe, 7 patients présentaient une forme précoce de la maladie (tumeur localisée sans envahissement des ganglions ni métastases). Pour 6 d'entre eux, ces anticorps étaient détectables. La plus grande prudence est de rigueur en raison de la petite taille de l'échantillon.

Toutefois cette observation laisse entrevoir la possibilité d'évaluer en clinique une nouvelle méthode de diagnostic des principales formes de cancer. Cette méthode simple est applicable aux stades précoces ; elle repose sur échantillon de sang. Toutefois cette détection d'anticorps ne permet pas, à ce stade, de localiser la tumeur. Il est donc indispensable dans le cadre de ce programme d'évaluation clinique d'optimiser les outils les plus performants d'imagerie du cancer (TEP-CT) afin d'être en capacité de localiser les lésions aux stades précoces.

7 équipes partenaires :

1. **GENCLIS SAS** (Vandoeuvre les Nancy-54)
 - Personnel impliqué : 20 personnes
2. **POSIFIT SAS** (Vandoeuvre les Nancy-54)
 - Personnel impliqué : 7 personnes
3. **Nancyclotep** (Vandoeuvre les Nancy-54)
 - Personnel impliqué : 7 personnes
4. **2 équipes de l'IPBS** – CNRS – UMR 5089 (Toulouse – 31) :
 - Personnel impliqué : 1 équipe de 4 personnes et 1 équipe de 2 personnes
5. **INSTITUT CLAUDIUS REGAUD** (Toulouse – 31)
 - Personnel impliqué : 2 personnes
6. **UNITE INSERM 563** (CHU Purpan - Toulouse – 31)
 - Personnel impliqué : 2 personnes

Au total 37 personnes collaborant au projet

NANO-ONCOLOGIE

Elaboration de nanoparticules à cœur magnétique dédiées à l'oncologie médicale
porté par Sébastien Lachaize (Toulouse)

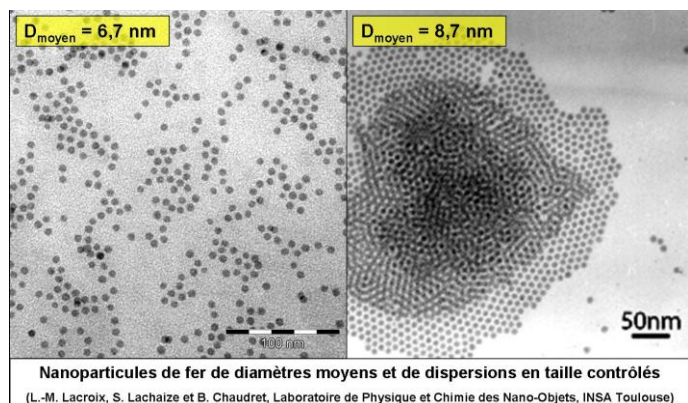


Sébastien Lachaize

Un des défis majeurs en cancérologie est de déterminer l'extension réelle de la tumeur et plus précisément des zones résistant aux traitements thérapeutiques classiques, comme la chimio- ou la radiothérapie. Le projet Nano-Oncologie a pour objectif de développer de nouveaux nano-objets qui pourront apporter une réponse à cette problématique.

Ces nano-objets magnétiques composés d'un cœur en fer pur, et fonctionnalisés pour se fixer sélectivement sur la tumeur (en particulier sur certaines zones de résistance à la radiothérapie), seront optimisés pour des applications à la fois en imagerie et en hyperthermie. Pour l'imagerie, leur accumulation dans la tumeur à irradier permettra une meilleure visualisation de celle-ci par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), ce qui augmentera la précision du traitement. Pour l'hyperthermie, les nano-objets seront utilisés comme sources locales de chaleur : l'application d'un champ magnétique alternatif générera une augmentation de température au sein de la tumeur, ce qui la sensibilisera alors à toute attaque. L'efficacité de la chimio- ou de la radiothérapie sera ainsi améliorée sans avoir à augmenter la dose, i.e. sans augmenter les effets secondaires.

Ces utilisations des nanoparticules magnétiques sont déjà testées par de nombreuses équipes de recherche mais les résultats, bien que très prometteurs, sont toujours limités par les faibles performances magnétiques des matériaux utilisés, généralement des oxydes. Les équipes du projet Nano-Oncologie proposent de synthétiser des nanoparticules de fer pur aux propriétés magnétiques innovantes, de développer un nouvel enrobage les protégeant de l'oxydation et d'assurer leur ciblage vers certaines cellules tumorales. Le défi est d'obtenir pour ces nano-objets une forte sélectivité envers la tumeur et une « efficacité magnétique » sans précédent qui soit préservée tout au long du traitement. Des tests in vitro et in vivo seront réalisés en IRM et en hyperthermie pour quantifier leur efficacité.



7 équipes partenaires :

1. **INSA – Equipe NCO – UMR 5215** (Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 4 personnes
2. **INSA – Equipe NMN – UMR 5215** (Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 3 personnes
3. **INSERM U563** (CHU Purpan - Toulouse – 31) :
 Personnel impliqué : 10 personnes
4. **INSTITUT CLAUDIUS REGAUD** (Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 4 personnes
5. **CNRS** (Laboratoire de Chimie de coordination - Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 5 personnes
6. **Université Paul Sabatier** (Faculté de Pharmacie - Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 3 personnes
7. **SARL NANOMEPS** (Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 1 personne

Au total 30 personnes collaborant au projet

ULTRAFITT

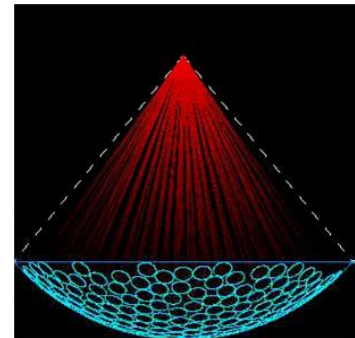
Ultrasons focalisés guidés par IRM pour le traitement des tumeurs porté par
Chrit Moonen (Bordeaux)



Chrit Moonen

Les ultrasons focalisés (FUS) guidés par IRM présentent un potentiel très fort pour la thérapie anticancéreuse. Cette technique permet, d'une façon non-invasive (aucune utilisation de chirurgie ni de radiation ionisante), d'effectuer une ablation des tumeurs (nécrose des tissus tumoraux) par augmentation locale de température.

L'approche est donc une alternative à la radiothérapie avec quelques différences spécifiques : l'ablation par FUS est un processus de type "tout-ou-rien" (les cellules meurent ou guérissent complètement) et peut donc être répétée en cas de récurrence alors que souvent en radiothérapie, la dose de radiation cumulée des tissus avoisinants ne permet pas la répétition de la procédure. Le guidage par IRM permet un ciblage précis et la quantification de la dose thermique (en mesurant la température en continu dans toute la tumeur et la région *avoisante*). En plus, l'effet local des ultrasons focalisés (pression, température, vibrations) permet un dépôt de médicaments et/ou leur activation par plusieurs mécanismes :



Transpondeur

1. destruction locale par vibration, des nanoparticules transportant des médicaments ;
2. destruction locale des nanoparticules, par augmentation locale de température ;
3. ouverture contrôlée temporaire des barrières naturelles (membranes cellulaires, parois des vaisseaux) permettant un meilleur passage ;
4. diffusion intra tissulaire accélérée des médicaments, par la force de radiation ultrasonore, les vibrations et la température ;
5. activation locale des médicaments, par effet de température (notamment l'expression génique dans le cadre d'une thérapie génique).

Ce projet multidisciplinaire est la poursuite du développement de cette technologie pour plusieurs organes au sein de notre équipe et réunit physiciens, informaticiens, biologistes, et médecins. Ce projet contient une partie technologique, une partie préclinique et une partie clinique (traitement des tumeurs de sein, du foie et des reins par ablation).

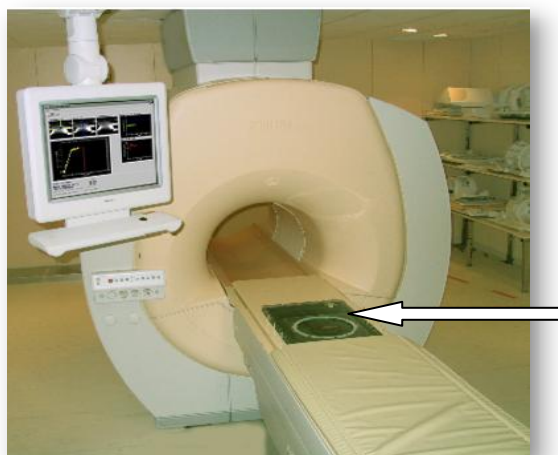


Figure 1 : Appareil d'ultrasons focalisés (flèche) intégré dans le lit d'une IRM

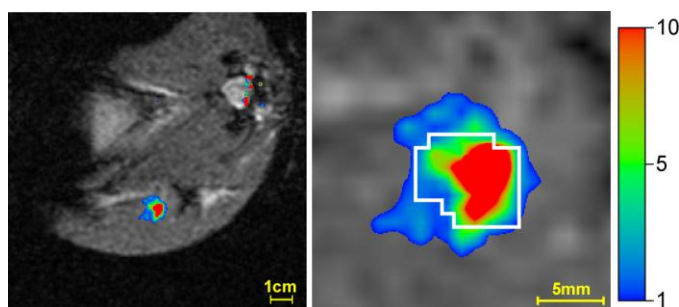


Figure 2: Résultat d'une étude préliminaire de l'ablation non invasive d'une région dans la cuisse d'un lapin in vivo par les ultrasons focalisés guidés en temps réel par l'IRM de température. A gauche : carte de la dose thermique obtenue par IRM à la fin de la thérapie. A droite : agrandissement de la zone ciblée avec le contour blanc indiquant la zone à nécroser (dessiné sur l'écran par le radiologue interventionnel avant le début de la thérapie). La thérapie est basée sur l'asservissement automatique du chauffage FUS par l'IRM de température (plusieurs brevets du laboratoire). La dose thermique d'au moins égale à 1 (couleur bleue, verte, rouge) indique la nécrose de toute la zone ciblée.

3 équipes partenaires :

1. **UMR 5231** (Bordeaux – 33)
 Personnel impliqué : 15 personnes
2. **CHU Bordeaux** (Bordeaux – 33)
 Personnel impliqué : 8 personnes
3. **CAC Bergonié** (Bordeaux – 33) :
 Personnel impliqué : 5 personnes

Au total 28 personnes collaborant au projet

ONCOMATE

"Olfactory" Nano-detection of Cancers Obtained from MAchine-learning TEchnology, porté par Juliette Fitremann (Toulouse)



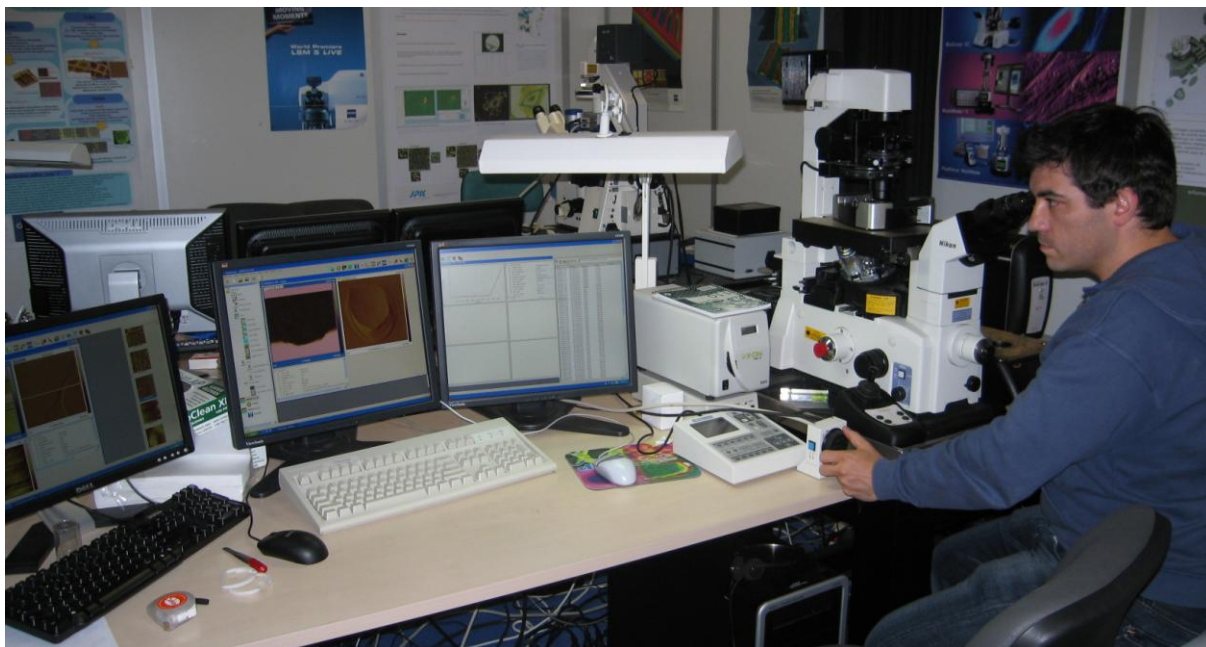
Juliette Fitremann

Propose de mettre au point un nouveau système permettant la détection et le dosage des protéines dysfonctionnelles mises en évidence dans certains cancers -cancer du sein-, sans avoir recours à la production d'anticorps, ni à des techniques de marquage. Pour cela, un nouveau type de "biopuces" couplant trois technologies innovantes sera réalisé.

Les outils actuels de diagnostic dans le cas du cancer consistent à rechercher, entre autres, la présence de protéines qui mettent en évidence le développement de la maladie. Ces protéines sont identifiées et quantifiées grâce à des dispositifs basés sur la reconnaissance de celles-ci par leurs anticorps. Or, la production des anticorps spécifiques d'une protéine donnée est réalisée par une succession d'étapes biotechnologiques, longues, délicates et coûteuses. La détection de la formation du complexe protéine-anticorps nécessite elle aussi une étape un peu complexe, qui consiste à marquer l'anticorps avec un adduit qui permet ensuite de le détecter avec un instrument adapté.

Dans le projet ONCOMATE, on propose de mettre au point un nouveau système permettant la détection et le dosage des protéines dysfonctionnelles mises en évidence dans certains cancers -cancer du sein-, sans avoir recours à la production d'anticorps, ni à des techniques de marquage. Pour cela, un nouveau type de "biopuces" couplant trois technologies innovantes sera réalisé. La première technologie concerne la mise au point d'un nouveau type de capteur pour reconnaître la protéine, utilisant les nanotechnologies, la seconde concerne la mise au point d'un détecteur permettant de "lire" ces biopuces et la troisième concerne le traitement du signal par intelligence artificielle.

On espère à l'aide d'un tel dispositif faciliter considérablement les méthodes d'analyses biologiques, qui permettent d'assurer le diagnostic et le suivi de la maladie tout au long du traitement.



Plateforme de microscopie à force atomique

6 équipes partenaires :

1. **CNRS – IMRCP** (Toulouse – 31)

Personnel impliqué : 5 personnes

2. **INSTITUT CLAUDIUS REGAUD** (Toulouse – 31)

Personnel impliqué : 6 personnes

3. **INNOPSYS SA** (Toulouse – 31)

Personnel impliqué : 7 personnes

4. **CNRS - LAAS Nano** (Toulouse – 31)

Personnel impliqué : 8 personnes

5. **CNRS - LAAS Disco** (Toulouse – 31)

Personnel impliqué : 5 personnes

6. **INSA - PTBF** (Toulouse – 31)

Personnel impliqué : 4 personnes

Au total 35 personnes collaborant au projet

INNOBIOCAPTURE

Une stratégie innovante de bio-capture micro-nano invasive : du bio-marqueur d'intérêt clinique à l'analyse physiopathologique porté par François Berger (Grenoble)



François Berger

La mise en évidence de marqueurs moléculaires du pronostic, de la réponse thérapeutique et de l'évolution d'un cancer particulier est un objectif prioritaire de recherche.

Ces marqueurs ont d'abord été recherchés au niveau périphérique dans le sérum. Cette approche a été un échec relatif en raison de la concentration trop faible de ces marqueurs cachés par les grosses protéines. De plus, les succès des thérapies ciblées reposent le plus souvent sur une analyse précise des cibles moléculaire dans le tissu, ce qui impose de reconsidérer son abord à coté des bio-marqueurs périphériques.

Ainsi, pour progresser dans cette voie nous avons besoin de ruptures technologiques capables de capter les protéines minoritaires et d'atteindre les tissus pathologiques de la façon la moins invasive possible.

Pour cela les micro-nano-technologies apportent des solutions alternatives : nous avons mis au point une puce en silicium capable de capter les molécules sans prélever de tissu. Ces dispositifs largement validés chez l'animal et au plan toxicologique seront validés chez l'homme. Enfin, nous préparerons une deuxième génération de dimension nanométrique sous forme de nano-billes magnétiques dirigeables à façon sous l'influence d'un champ magnétique.

6 équipes partenaires :

1. **INSERM – Equipe de Patrice MARCHE** (Grenoble – 38)
 Personnel impliqué : 4 personnes
2. **INSERM – Equipe de Alain PUISIEUX** (Grenoble – 38)
 Personnel impliqué : 5 personnes
3. **I.P.B.S / C.N.R.S – Equipe de Bernard MONSARRAT** (Toulouse – 31)
 Personnel impliqué : 4 personnes
4. **CEA LETI – Equipe de Patrice CAILLIAT** (Grenoble – 38)
 Personnel impliqué : 4 personnes
5. **INSERM – Equipe de Elisabeth BRAMBILLAT** (Grenoble – 38)
 Personnel impliqué : 4 personnes
6. **Université Joseph Fourié / INSERM – Equipe de François BERGER**
(Grenoble – 38)
 Personnel impliqué : 5 personnes

Au total 26 personnes collaborant au projet

Année 2008

Appel à Projets « Lutte contre le cancer » 4 Projets sélectionnés

1. **ONCO-SP-IM** : Imagerie 3D et réponse thérapeutique aux antitumoraux /Adénocarcinome porté par Bernard DUCOMMUN (Toulouse)
2. **MICEMICO (migration cellulaire en milieu confiné)** : Immunologie & vaccination antitumorale porté par Ana-Maria LENNON-DUMENIL (Institut Curie)
3. **DeliverX** : Imagerie moléculaire et ciblage thérapeutique / Carcinome colorectal et mammaire porté par Ludger JOHANNES (Institut Curie)
4. **Nano interférence** : Nano-vecteur pour application thérapeutique porté par Florence CABON (CNRS Villejuif)

ONCO-SP-IM

Imagerie 3D et réponse thérapeutique aux anti-tumoraux /Adénocarcinome porté par Bernard DUCOMMUN (Toulouse)



Bernard
DUCOMMUN

Sphéroïdes et imagerie SPIM 3D pour étudier la prolifération cellulaire et évaluer la réponse aux traitements antitumoraux. La prédiction de la réponse à la chimiothérapie est un défi majeur en cancérologie. ONCO-SP-IM est un projet pluridisciplinaire qui rassemble des spécialistes des domaines de l'ONCOlogie, de la biologie cellulaire de modèles de culture en 3 dimensions, les SPhéroïdes, et de l'IMagerie cellulaire et tissulaire, le SPIM, autour d'une ambition commune : Apporter une réponse à l'échec thérapeutique en développant de nouveaux modèles d'étude capables de permettre la prédiction personnalisée de réponse à un traitement.

Ce projet est développé sur l'adénocarcinome pancréatique, une tumeur de pronostic très sombre et pour laquelle les ressources thérapeutiques sont très limitées, alors que sa fréquence est en constante augmentation dans les pays occidentaux. Nous développerons des modèles originaux de sphéroïdes en 3D où l'hétérogénéité d'une tumeur sera reconstituée par la présence d'autres types cellulaires. Ces modèles seront adaptés pour permettre d'étudier les bases fondamentales de la croissance tumorale, mais aussi de comprendre les modalités de réponse aux traitements utilisés et de concevoir des tests de criblage pharmacologique qui pourraient conduire à l'identification de nouveaux traitements. Ce projet s'appuie sur le développement d'un nouveau système d'imagerie cellulaire en 3D, le SPIM (microscopie à feuille de lumière). Ce dispositif très original, le premier en France, nécessitera de mettre en œuvre des stratégies innovantes pour analyser, traiter et modéliser les images.

Ce projet est soutenu par un consortium pluridisciplinaire de partenaires apportant leurs expertises complémentaires. L'objectif ultime de ce projet est d'être capable de générer à partir d'un échantillon tumoral de patient des sphéroïdes qui permettront de réaliser une étude prédictive de la réponse au traitement. Cette approche pourra ensuite être appliquée à d'autres types de cancer.

L'acronyme ONCO-SP-IM identifie les domaines de l'ONCOlogie, de la biologie des modèles 3D (SPhéroïdes) et de l'IMagerie innovante (SPIM), rassemblés autour d'un projet interdisciplinaire dont l'ambition est de développer de nouveaux modèles prédictifs et personnalisés de la réponse thérapeutique en cancérologie.

Ce projet sera mis en œuvre sur l'adénocarcinome pancréatique, tumeur de pronostic sombre et aux ressources thérapeutiques très limitées. Le développement de modèles originaux de sphéroïdes nous permettra d'étudier les modalités de croissance et de réponse thérapeutique en intégrant l'hétérogénéité tumorale, et de concevoir de nouveaux modèles de criblage pharmacologique.

Ce projet s'appuiera sur le développement d'un nouveau système d'imagerie 3D, le SPIM (microscopie à feuille de lumière) ainsi que sur des innovations en analyse d'image, reconstruction et modélisation.

L'objectif ultime est l'obtention de sphéroïdes à partir de prélèvements de patients et l'étude prédictive de la réponse thérapeutique.

6 équipes partenaires :

1. **Université Toulouse III – Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire du Contrôle de la Prolifération** – CNRS UMR5088 – 2 équipes

Personnel impliqué : 9 personnes

2. **INSERM - Institut de médecine moléculaire**

Personnel impliqué : 4 personnes

3. **CHU Rangueil**

Personnel impliqué : 4 personnes

4. **Institut de Recherche en Informatique de Toulouse**

Personnel impliqué : 5 personnes

5. **UMS 2646 CNRS – Pierre Fabre**

Personnel impliqué : 2 personnes

Au total 24 personnes collaborant au projet

DeliverX

Imagerie moléculaire et ciblage thérapeutique / Carcinome colorectal et mammaire porté par Ludger JOHANNES (Institut Curie)



Ludger
JOHANNES

Le coût élevé du développement des nouvelles formulations thérapeutiques anticancéreuses provient de situations dans lesquelles le processus a dû être interrompu au stade des essais cliniques en raison d'un manque d'efficacité ou d'observation de toxicité inattendue. Dans ces situations, une modification de la distribution des principes actifs dans l'organisme par ciblage tumoral spécifique doit permettre d'éviter de tels écueils et de poursuivre le programme de développement. Le plus souvent, le ciblage par des anticorps apparaît inapproprié car pas assez puissant pour atteindre le niveau requis d'efficacité.

Nous proposons ainsi dans le cadre de ce projet, de développer une démarche innovante d'imagerie moléculaire et fonctionnelle *in vivo* et de ciblage thérapeutique à haute capacité. Pour cela, nous utilisons une protéine vectrice naturelle en tant qu'outil de ciblage tumoral. Il s'agit de la sous-unité B de la toxine de Shiga (STxB), qui présente différentes caractéristiques, à savoir (i) cette protéine a évolué pour échapper à l'inactivation tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des cellules et peut franchir les barrières tissulaires pour une disponibilité optimale, (ii) il existe un nombre très élevé de sites de liaison pour STxB à la surface des cellules tumorales, et (iii) la voie atypique d'entrée dans les cellules qu'elle empreinte en évitant la dégradation (voie rétrograde) permet de délivrer efficacement le principe actif qui lui est couplé. L'ensemble de ces caractéristiques justifie l'utilisation de cette protéine dans la stratégie de ciblage cellulaire, en particulier par rapport aux anticorps.

Dans un premier temps, nous développerons des conjugués thérapeutiques pour le traitement des carcinomes colorectaux et mammaires avec trois classes de composés chimiothérapeutiques connus.

Cette stratégie pourra ensuite être transposée à d'autres principes actifs et pathologies tumorales. Les protocoles d'imagerie innovants utilisant STxB permettront de personnaliser et d'orienter le choix thérapeutique. De plus, la vectorisation par STxB permettra de diminuer les effets secondaires et d'envisager de nouvelles combinaisons thérapeutiques, en particulier avec les traitements innovants. Le but ultime de ce projet est de permettre, dans le cadre d'une entreprise en création, l'application de cette approche de vectorisation dans des essais cliniques.

6 équipes partenaires :

1. **Institut Curie – Département Biologie**

Personnel impliqué : 3 personnes

2. **Institut Curie – Département Chimie**

Personnel impliqué : 5 personnes

3. **Institut Curie - Compartimentation et dynamique cellulaires**

Personnel impliqué : 3 personnes

4. **Institut Curie – Laboratoire de Recherche Préclinique**

Personnel impliqué : 7 personnes

5. **Institut Curie – Imagerie intégrative**

Personnel impliqué : 3 personnes

6. **CEA**

Personnel impliqué : 4 personnes

Au total 25 personnes collaborant au projet

MICEMICO (migration cellulaire en milieu confiné)

Immunologie & vaccination anti-tumorale
porté par Ana-Maria LENNON-DUMENIL (Institut Curie)



Ana-Maria
LENNON-DUMENIL

Les différents organes du corps humain sont composés de cellules (par exemple cellules du foie ou cellules musculaires). Parmi les propriétés essentielles des cellules figure leur capacité à se déplacer en se frayant un chemin dans l'espace très dense formé par les organes, comme dans un gel visqueux où il n'y aurait aucun vide. C'est ce qu'on appelle la migration cellulaire en milieu confiné.

Celle-ci est fondamentale pour notre survie : sans elle, les cellules du système immunitaire ne pourraient se rendre sur les lieux d'une blessure ou d'une invasion et assurer la défense de l'organisme et la réparation des tissus. Mais dans le cancer, la migration cellulaire devient une arme à double tranchant : c'est elle qui va permettre aux cellules cancéreuses de se déplacer, d'envahir plusieurs organes, et de former ainsi des métastases, première cause de décès lié au cancer. Pour la première fois, une équipe de chercheurs de réputation internationale dans différentes disciplines scientifiques va s'attaquer à ce problème afin de comprendre les mécanismes complexes de la migration cellulaire en milieu confiné.

Ces nouvelles connaissances seront utilisées dans le but de stimuler la « bonne » migration des cellules immunitaires et bloquer la « mauvaise » migration des cellules cancéreuses, avec l'espoir de développer des nouveaux traitements pour les patients atteints de cancer. Ainsi, grâce à l'engagement et au soutien de la fondation InNaBioSanté, physiciens, biologistes et médecins auront travaillé main dans la main dans un objectif commun: la lutte contre le cancer.

4 équipes partenaires :

1. **Institut Curie – INSERM U 653**

Personnel impliqué : 4 personnes

2. **Institut Curie – UMR 144**

Personnel impliqué : 4 personnes

3. **Institut Curie – Service Hospitalier**

Personnel impliqué : 6 personnes

4. **Université Pierre et Marie Curie**

Personnel impliqué : 4 personnes

Au total 18 personnes collaborant au projet

Nanointerférence

Nano-vecteur pour application thérapeutique
porté par Florence CABON (CNRS Villejuif)



Florence CABON

Le séquençage du génome humain a permis d'identifier des gènes dont la dérégulation est à l'origine de nombreuses pathologies, au premier rang desquelles les cancers. C'est ainsi qu'il a été démontré que les sarcomes d'Ewing, cancers de l'os de l'enfant, résultent d'une fusion entre deux fragments de gènes, que la dérégulation du gène codant pour le récepteur des androgènes est responsable des cancers de la prostate, ou que la croissance des tumeurs est dépendante de gènes qui assurent leur vascularisation. Une technologie de rupture, l'interférence ARN, récompensée par le prix Nobel en 2006, permet de bloquer l'expression de ces gènes. Son remarquable potentiel thérapeutique en cancérologie a été démontré dans de nombreux modèles expérimentaux. Pour utiliser cette technologie chez l'homme, il faut cependant faire pénétrer dans les tissus les molécules qui déclenchent l'interférence ARN, les siRNAs. L'objectif de ce projet est de développer plusieurs classes de nanovecteurs capables de transporter spécifiquement les siRNAs au cœur des cellules tumorales et de démontrer leur innocuité et leur efficacité pour empêcher la croissance de cancers. Nous caractériserons l'effet antitumoral de l'association nanoparticule-siRNA dans des modèles de sarcome d'Ewing et de cancer de la prostate. La preuve de concept thérapeutique sera établie en bloquant le fonctionnement d'un gène qui assure la vascularisation de tumeurs mammaires se développant spontanément chez les chattes. Ce projet devrait ainsi permettre de faire rapidement bénéficier les patients de la remarquable spécificité et de l'efficacité de l'ARN interférence en cancérologie.

5 équipes partenaires :

7. CNRS – Villejuif

Personnel impliqué : 3 personnes

8. CNRS – Université Paris Sud: Physico-chimie, Pharmacotechnie, Biopharmacie

Personnel impliqué : 5 personnes

9. Université Paris Sud

Personnel impliqué : 3 personnes

10. Centre de Cancérologie Vétérinaire

Personnel impliqué : 2 personnes

11. SeleXel

Personnel impliqué : 4 personnes

Au total 17 personnes collaborant au projet

Soutien aux projets labellisés ITAV

L'Institut des Technologies Avancées des Sciences du Vivant est un centre de recherches interdisciplinaires autour de la biologie dédié à l'innovation.

Il vise à mettre en place un nouvel environnement pour stimuler les ruptures scientifiques et technologiques et l'innovation et ceci de façon complémentaire aux programmes développés par ailleurs et du fonctionnement de diverses institutions. Son objectif est de fournir à des groupes interdisciplinaires de scientifiques rigoureusement sélectionnés les facilités, les moyens financiers et les degrés de liberté pour développer des recherches originales avec un maximum de concentration et un minimum de contraintes.

Dans le cadre de son premier appel à projets clôturé en 2005, l'ITAV a labellisé 6 projets dont les principaux axes concernent les domaines suivants :

- Biomathématiques, Bioinformatique-Modélisation
- Nano-biotechnologies
- Imagerie *in vivo*
- Interface Chimie/Biologie
- Instrumentation et robotique biomédicale

En 2007, la Fondation InNaBioSanté a décidé d'apporter son soutien à ces projets régionaux, valorisant le partenariat public/privé, à hauteur de 600.000 Euros.

Les futurs laboratoires de l'ITAV sont à ce jour en construction sur le site du Cancéropôle de Toulouse Langlade, et seront ouverts fin 2009.

Les projets soutenus sont les suivants :

1. Conception et mise au point de **nouvelles sondes pour l'imagerie de fluorescence in vivo** chez l'animal des événements cellulaires et moléculaires, porté par Étienne Joly et Christine M'Rini
2. **Nanomultiplex** : études systématiques de biomolécules uniques organisées en réseaux ordonnées par nanolithographie douce, porté par Laurence Salomé
3. **HIT-CHIP** : Biopuces diffractantes pour le ciblage pharmacologique à haut débit, porté par Frédéric Ausseil
4. **ALMA** : Algorithmique du mouvement et des interactions macromoléculaires, porté par Thierry Simeon.
5. **Analyse "en temps réel" des perturbations de la production du langage écrit**. De la caractérisation des troubles à l'évaluation de l'impact des thérapies pharmacologiques et/ou orthophoniques, porté par Nadine Vigouroux

Conception et mise au point de **nouvelles sondes pour l'imagerie de fluorescence in vivo** chez l'animal des évènements cellulaires et moléculaires

Porté par Étienne Joly et Christine M'Rini

Le but général de ce projet est de concevoir et de mettre au point de nouvelles sondes fluorescentes utilisables in vivo afin de réaliser l'imagerie d'évènements moléculaires, infra-cellulaires et/ou cellulaires apparaissant chez des animaux vivants porteurs de Cancer.

Réaliser l'imagerie d'évènements intervenant à l'échelle moléculaire, intra-cellulaire ou cellulaire, avec une haute définition et profondément dans les tissus d'un animal endormi et vivant, est un des grands défis du futur. La mise au point récente de nouvelles sondes fluorescentes, les quantum dots, nanocristaux semi-conducteurs, a ouvert un grand champ de possibilités dans l'imagerie infra-cellulaire, champ de possibilités dont on peut prédire l'élargissement lorsque ces sondes seront utilisées en microscopie multiphotonique. Cependant, des développements technologiques sont encore à mener sur ces toutes nouvelles sondes pour en particulier améliorer leur biocompatibilité et une meilleure dispersion dans la cellule.

La mise au point de ces sondes sera appliquée à la résolution de questions scientifiques précises sur le thème du Cancer. Ce projet réunit des biologistes, des biophysiciens et des chimistes de la région Midi-Pyrénées en collaboration avec une équipe européenne. Ces outils d'imagerie de haute résolution dans des modèles animaux devraient permettre de conduire à une meilleure connaissance de la Physiopathologie et Pharmacologie du Cancer.

4 Partenaires :

1. Université Paul Sabatier (Toulouse – 31)
2. INSERM
3. CNRS
4. Université de Berne – Institut Theodore Kocher (Suisse)

NANOMULTIPLEX

Etudes systématiques de biomolécules uniques organisées en réseaux ordonnés par nanolithographie douce, porté par [Laurence Salomé](#)

L'objectif de ce projet est de positionner par nanolithographie douce et assemblage moléculaire, des molécules d'ADN à la surface de lames de verre sur des réseaux réguliers prédéfinis avec une haute précision. La vidéomicroscopie couplée à l'analyse d'images permettra l'étude simultanée à grande vitesse d'une grande population de molécules, dans des processus de recombinaison, ou de réplication. Ce premier objectif atteint nous développerons la fonctionnalisation différentielle des sites et/ou le couplage avec des réseaux de microfluidique pour permettre l'analyse simultanée de différents types de molécules dans les mêmes conditions ou pas (multiplexage).

Les approches à l'échelle de la molécule unique permettent d'atteindre des informations indispensables à la compréhension des « machines moléculaires » du vivant. Ainsi l'imagerie (statique ou dynamique) en nanovidéomicroscopie de molécules d'ADN individuelles permet de comprendre les processus impliqués dans les réarrangements génétiques de nombreux organismes ou le déroulement du processus de réplication. L'objectif de ce projet est de développer les potentialités de ces approches par leur passage à haut débit.

La finalité sera de lever la limitation existante dans l'acquisition de données statistiquement exploitables, en parallélisant les observations (multiplexage). Une telle avancée technologique est le tremplin nécessaire pour que les méthodes de mesure sur des biomolécules uniques puissent être utilisées en routine pour l'amélioration du dépôt en termes de reproductibilité et de fiabilité et son application dans des tests biologiques.

4 Partenaires :

1. CNRS
2. Université Paul Sabatier / Toulouse
3. Magellium S.A.S / Ramonville
4. Genomic Vision S.A.S / Paris

HIT-CHIP

Porté par [Frédéric Ausseil](#)

L'objectif de ce projet est de développer et valider une puce de criblage pharmacologique à haut débit. Ce micro-système miniaturisé fera appel à des procédés de "Nano-patterning" et de détection novateurs permettant de paralléliser plusieurs dizaines de milliers d'expériences sur quelques centimètres carrés.

Le projet permettra de développer une station de criblage miniaturisée permettant de tester plusieurs dizaines de milliers d'échantillons sur des supports de quelques centimètres carrés en s'affranchissant du marquage des réactifs biologiques par des traceurs principalement fluorescents.

Le principe de détection des interactions moléculaires fait appel aux dernières techniques de lithographie douce issues du LAAS qui permettent de structurer les molécules sondes des biopuces de criblage en réseaux périodiques à l'échelle nanométrique. Avec des réseaux diffractants, il est possible de détecter l'interaction entre molécules sondes et cibles en mesurant la variation de l'intensité diffractée.

Bien que notre projet représente une réelle rupture technologique avec les systèmes existants (pas de marquage, simplification du système de lecture, rapidité, miniaturisation du format), il repose cependant sur un format éprouvé et familier : les biopuces, couramment utilisées par les plateformes génomiques et satisfaisant aux protocoles de criblage pharmacologique conventionnel. Ceci devrait favoriser l'adoption de cette technologie par l'industrie pharmaceutique et donc des prolongements commerciaux.

Les partenaires impliqués dans ce projet ont des compétences très complémentaires et le partenariat a été spécifiquement mis en place pour ce projet qui devrait donner lieu à différents brevets.

5 partenaires :

1. Institut de Recherche Pierre Fabre
2. Innopsys SA
3. CNRS
4. INSA
5. INRA

ALMA

Algorithmique du Mouvement et des Interactions Macromoléculaires porté par [Thierry Simeon](#)

Face à la quantité de données issues de la génomique, la modélisation moléculaire tend à devenir un outil incontournable pour la modélisation prédictive des processus biologiques, notamment pour l'étude des relations structure-fonction de protéines. Alors que les mécanismes d'interaction entre biomolécules sont directement liés aux possibilités de mouvement et de déformation des structures moléculaires, les outils de modélisation existants présentent des limitations importantes pour rendre compte de la flexibilité macromoléculaire. Ces problèmes font aujourd'hui l'objet de recherches actives en bioinformatique structurale afin d'élaborer des approches alternatives à la dynamique moléculaire, moins lourdes d'un point de vue calculatoire.

Dans ce contexte, le projet ALMA mené par le LAAS en collaboration avec des partenaires biologistes (LBB-INSA, INSERM, IPBS) porte sur le développement et la validation d'une nouvelle approche algorithmique pour l'analyse conformationnelle et la modélisation prédictive des interactions entre biomolécules. Cette approche repose sur la complémentarité de techniques algorithmiques développées en robotique pour la planification du mouvement de mécanismes poly-articulés avec des concepts issus de la physicochimie classique. L'intérêt de cette approche mixte Modélisation-Robotique est de combiner les avantages d'une double vision géométrique et énergétique des interactions avec la performance de méthodes d'exploration conformationnelle issues de la robotique.

Les solutions algorithmiques développées au LAAS en collaboration étroite avec les partenaires biologistes et modélisateurs du projet seront testées sur des systèmes biologiques réels pour : l'optimisation de catalyseurs protéiques (LBB-INSA), l'étude de récepteurs membranaires et la validation pharmacologique de mutants ou de ligands optimisés (INSERM) et l'analyse d'interactions macromoléculaires de type ADN-protéine (IPBS). Ces cas d'étude représentent à terme un intérêt majeur pour les industries pharmaceutiques et de la chimie fine ainsi que pour la recherche médicale.

4 partenaires :

1. CNRS
2. Université Paul Sabatier (Toulouse – 31)
3. INSA Toulouse
4. INSERM

Analyse "en temps réel" des perturbations de la production du langage écrit. De la caractérisation des troubles à l'évaluation de l'impact des thérapies pharmacologiques et/ou orthophoniques.

Porté par [Nadine Vigouroux](#)

Ce projet à l'intersection des STIC, des SDV et des SHS vise à étudier les troubles grapho-moteurs de type « périphérique » et les perturbations cognitives venant affecter les niveaux de représentation de plus haut niveau dans l'architecture fonctionnelle du langage (niveaux orthographique, lexical et sémantique...). Cinq pathologies sont tout particulièrement visées : maladie de Parkinson, de Huntington, démence de type Alzheimer, dyslexie développementale et dyspraxie/apraxie. Le caractère innovant de ce projet est triple :

- a) d'une part, il convoque une palette de disciplines en vue d'une approche globale de la « production de l'écriture»;
- b) d'autre part, il est un des tous premiers au monde à se pencher sur l'étude « en temps réel » des dysfonctionnements de la production écrite ;
- c) enfin, il poursuit tout à la fois des objectifs de diagnostic et de mesure en matière de «handicap écrit» en proposant une plate-forme d'analyse unique en son genre. En outre, une partie des études visera à mesurer l'impact de diverses thérapies (pharmacologiques et/ou orthophoniques). Ainsi l'analyse des composantes cognitives et motrices complexes qui constituent un acte expert peut être objectivée au travers de l'analyse temps réel de l'écriture.

5 partenaires :

1. un partenaire des STIC pour le Handicap (en Interaction Homme-Machine),
2. un partenaire en Sciences cognitives spécialistes du langage,
3. une unité INSERM (neuropsychologie, langage et motricité),
4. CIC du CHU de Toulouse et
5. une société régionale en Midi- Pyrénées« NeuroSys SARL (spécialisée dans les dispositifs d'étude de la « graphomotricité » et de la société CLAVERTY© (spécialisée dans le développement de claviers physiques spécialisés).