

Proposition de synthèse de la partie Santé du pôle PPSE pour les perspectives 2018 du LPC

29/06/2018

1. Introduction

Les perspectives à court et moyen termes sont dans la continuité de la réflexion entreprise début 2017 lors de la “fusion”. La mise en œuvre effective de cette “fusion” a montré clairement l’existence de synergies dans les compétences des divers acteurs dans plusieurs domaines du projet Santé. Ces compétences peuvent permettre de définir des domaines d’excellence au sein du pôle garantissant une bonne visibilité régionale et nationale.

L’apport d’un groupe de biologie au sein du pôle est une opportunité qui assure la pertinence des études menées au sein du pôle. La spécialisation du groupe dans le domaine compréhension des mécanismes de maintenance de l’ADN mitochondrial (ADNmt), ainsi que la visibilité de cette thématique est donc à ce titre une opportunité dans le paysage de la biologie française. En effet l’intérêt pour les mitochondries est constamment ravivé par les découvertes en cours de leur rôle central dans des pathologies répandues comme le cancer, le vieillissement, les troubles immunitaires et maladies neurodégénératives.

L’apport d’une partie des physico-chimistes de l’ancien laboratoire C-Biosens renforce la thématique sur les nanostructures développées au sein du pôle : élaboration de nanoparticules et de nanosurfaces.

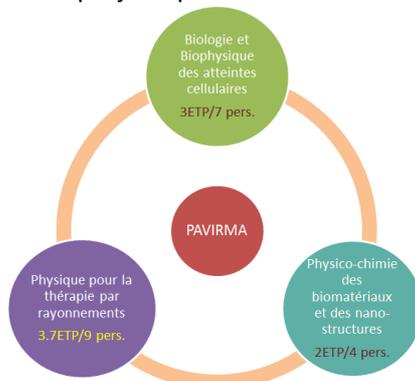
2. Amélioration du fonctionnement de l’ équipe Santé du pôle

2.1 Structuration

La structure doit évoluer vers la définition d’une équipe (au sens de l’IN2P3) qui permette à tous les scientifiques (biologistes et physiciens) de se retrouver au sein d’une structure opérationnelle qui ne dénature pas l’activité de chacun mais qui assure une meilleure synergie entre les acteurs.

La structuration finale de l’équipe « Santé » doit éviter une trop grande dispersion des activités. A ce titre il est essentiel de choisir un nombre limité d’actions et de concentrer les personnels sur ces actions.

L’organisation globale de l’équipe Santé va se décliner en 3 grandes actions schématisées ci-dessous. Chacune de ces actions sera divisée en projets qui vont être décrits dans la suite du document.



2.2 Communication

L'équipe « Santé » va mettre en œuvre, des réunions/workshops régulière réunissant ses membres selon un calendrier visible par tous les membres du laboratoire (visible par exemple depuis le site web du pôle SEE ou sur le site LPC).

Ces réunions seront classées en trois niveaux :

- Réunions d'«équipe » (1 par mois) pour faciliter les échanges entre les chercheurs et soulever des questionnements fertiles pour améliorer l'avancée des recherches.
- Séminaires «internes» (tous les 3 mois) pour une revue plus complète d'un sujet particulier.
- Séminaires «externes» avec l'invitation d'un chercheur extérieur au laboratoire pour une présentation de thématique relevant de l'équipe. Ces séminaires peuvent également permettre de prendre connaissance d'activités de recherches menées dans d'autres laboratoires de l'UCA ou d'établissements régionaux

2.3 Collaboration

Amélioration des actions de collaboration aussi bien au niveau local/régional que national et international avec un équilibre raisonnable

La visibilité de nos activités auprès des collectivités territoriales dépendra de notre capacité à collaborer avec d'autres groupes de la région Auvergne Rhône Alpes. La reconduction du LabEx PRIMES pour 5 ans à partir de 2019 est demandée. L'implication dans ce LabEx peut permettre d'obtenir des financements de doctorats et/ou PostDocs.

Par ailleurs l'équipe Santé du LPC émerge au GDR Mi2b «Outils et méthodes nucléaires pour la lutte contre le cancer». Le GDR Mi2b fédère les laboratoires IN2P3 et les plateformes associées (dont la plateforme PAVIRMA) pour une meilleure coordination des échanges scientifiques entre les différents acteurs des applications en santé à l'IN2P3.

L'appartenance à des collaborations scientifiques internationales permet aux chercheurs d'être au cœur des décisions stratégiques en lien avec leurs activités. Le LPC est membre actuellement de deux collaborations internationales :

- la collaboration GATE,
- la collaboration européenne ENSAR2 *via* le réseau Medinet,

2.4 Soutien

Le soutien de certaines actions des activités Santé du LPC s'inscrit dans différents masters projets IN2P3 ce qui assurent « à minima » un soutien récurrent:

- la modélisation/simulation avec la plateforme GATE est rattachée au master projet « Modélisation du vivant sous irradiation »,
- Le contrôle de dose en ligne est rattachée au master projet « Concordh »
- La mise au point de biomatériaux (E. Jallot, J Lao) est rattachée au master projet « »

Il semblerait nécessaire que toutes les activités du LPC en Santé soient identifiées dans des Master projets IN2P3; ce travail reste à faire pour les activités liées aux deux groupes rattachés lors de la fusion : RGM et C-Biosenss. Il est certain que des activités dans le domaine de la biologie fondamentale ne pourront pas s'intégrer dans des master projets existants, la question de la création de master projets spécifiques se posera. Cela permettrait de fédérer des activités de laboratoires IN2P3 qui n'entrent pas dans le « cœur » de métier de l'institut.

En découle problème de la visibilité de la partie biologie fondamentale et des physico-chimistes vis à vis de l'IN2P3. Même si à l'initiative du DT IN2P3, un réseau est en cours de constitution, le rattachement du laboratoire vers des instituts plus thématiques (ex. Institut des Sciences Biologiques du CNRS) est important

Par ailleurs, Il semble indispensable que les directeurs adjoints scientifiques de l'IN2P3 se positionnent dans les commissions initiant les appels à projets nationaux et européens afin de mettre en adéquation les recherches en Santé à l'IN2P3 et les objectifs de ces appels.

De même la thématique Santé doit pouvoir recruter des doctorants pour certaines de ces thématiques (simulation, physique, biomatériaux) dans le cadre de l'école doctorale des SF de l'UCA¹. L'équipe « Santé » fera une action commune pour présenter un sujet pour toute l'équipe et fera une diffusion large pour présenter des candidats de grande qualité. La problématique est identique au niveau des CDD.

3°) Description détaillée des projets scientifiques au sein des trois actions

3.1 Maintenance de l'ADN mitochondrial : une approche biologique

Le groupe développe toute une série d'études visant à comprendre les modalités de contrôle de la stabilité de l'ADNmt dans un contexte de dommages ciblés ou non. L'intégrité de ce génome est importante pour la bonne réalisation des fonctions mitochondriales. Il a ainsi été mis en évidence dans un modèle cellulaire humain, un processus original de dégradation de l'ADNmt suite à des cassures double-brins de cette molécule.

La compréhension des mécanismes fondamentaux reliés à la mitochondrie bénéficie en dehors des méthodes relevant de la biologie expérimentale, de deux interfaces vers des activités mettant en jeu des champs de la physique comme la radiobiologie ou la biophysique

Cet aspect fondamental est crucial pour le groupe. Il permet d'appréhender les mécanismes moléculaires nécessaires à l'entretien du génome mitochondrial. Il peut dans un second temps permettre de faire progresser l'ensemble des recherches entreprises au sein du laboratoire dans le domaine de la mitochondrie.

Le projet global s'inscrit dans la continuité du travail de thèse d'Amandine Moretton (soutenu en décembre 2017) dont l'objectif était de comprendre les effets cellulaires d'une altération de l'ADNmt suite à une cassure double-brins et les voies mises en œuvre dans la mitochondrie pour "corriger" cette altération.

Le projet développé maintenant consiste à analyser les mécanismes moléculaires responsables de cette dégradation :

- par une approche de protéines candidates susceptibles d'intervenir,
- par une approche plus large sans a priori impliquant une analyse à haut débit.

Ce travail est réalisé en collaboration avec le laboratoire du Pr M. Falkenberg (Göteborg).

A court terme (2 ans) le projet est soutenu par un financement AFM-Téléthon (début septembre 2018 pour un an, renouvellement possible une fois)

3.2 La biophysique : une approche complémentaire aux études biologiques et une opportunité pour le site

L'émergence d'une activité en biophysique ; c'est-à-dire, le développement d'outils, et des compétences de pointe dans le domaine de l'analyse des propriétés physiques des molécules biologiques ou des cellules, constitue un nouvel axe pour le laboratoire et pour le pôle SEE. Cette activité bénéficie de moyens humains dédiés et de l'acquisition d'un équipement de pointe avec l'obtention du microscope TIRF en 2017, et l'arrivée prochaine d'instruments complémentaires comme la spectroscopie de force acoustique en collaboration avec le Pr M. Falkenberg (Göteborg).

Le projet est centré sur le processus particulier de la réplication de l'ADN mitochondrial. Il est en totale complémentarité avec la partie 3.1 ci-dessus. L'étape de la réplication est cruciale pour l'amplification du génome mitochondrial en permettant la recopie de l'information génétique. Des mutations sur 2 protéines enzymatiques intervenant dans le métabolisme de l'ADNmt ont été associées à des pathologies induisant des pertes de l'ADNmt comme dans le cas de l'ophtalmoplégie externe progressive

¹ *Le seul doctorant ayant obtenu un financement de ce type est Loic Lestand en 2010*

Nous allons aborder une analyse approfondie de ces protéines par des approches biophysiques. L'objectif ultime de ce programme étant d'avoir accès à des connaissances moléculaires sur les protéines impliquées permettant à terme de développer des cibles médicamenteuses spécifiques.

3.3 Radiosensibilisation cellulaire : compréhension des mécanismes, développement de nouvelles approches

Parmi les axes dans lesquels des synergies au niveau du pôle sont potentiellement développables, l'un des plus prometteurs à court et moyen terme est le développement et l'utilisation de procédés permettant d'augmenter la sensibilité aux radiations de cellules tumorales. En particulier, en utilisant des nanoparticules de métaux lourds. La présence de physico-chimistes au sein du pôle, capables de développer localement des nanoparticules ; ainsi que la collaboration avec l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF), peuvent donner une capacité de développements scientifiques importante dans les années à venir.

A moyen terme (3 à 5 ans), grâce à l'expertise des physico-chimistes du pôle SEE, la fabrication « à façon » de nanoparticules d'or fonctionnalisées avec des fluorophores est envisagée. L'utilisation de ces nanoparticules permettrait de fournir des données essentielles d'une part, sur la capacité des cellules à internaliser les nanoparticules, d'autre part sur leur localisation au sein de la cellule. L'effet de ces nanoparticules pourra par ailleurs être comparés à d'autres déjà produites par des membres lyonnais du LabEx PRIMES (nanoparticules AGuIX de Gadolinium).

La possibilité d'étendre ces études aux modèles de cultures cellulaires en 3D (après l'acquisition de l'expertise dans la génération de ce type d'échantillon) est également un des axes à moyen et long terme.

Cette thématique nécessite par ailleurs de pouvoir disposer de sources de radiations de divers types et qualités (rayons X et éventuellement neutrons auprès de PAVIRMA, protons auprès du CAL). A ce titre, les modèles cellulaires actuellement utilisés (cellules prostatiques tumorales) sont particulièrement intéressants pour plusieurs raisons:

- le comportement mitochondrial est altéré dans ces lignées tumorales
- l'hadronthérapie est largement utilisée comme arsenal thérapeutique pour ce type de tumeurs,
- la curiethérapie (brachythérapie) qui est employée pour ces tumeurs peut constituer une voie originale de radiosensibilisation tumorale

Il nous semble important toutefois de ne pas se limiter à ce seul type cellulaire dans la perspective d'évoluer sur différents types de radiorésistance.

3.4 De la dosimétrie à la quantification de l'efficacité biologique des rayonnements par modélisations/simulations en préclinique et clinique

Ces activités visent à mieux comprendre les effets des traitements innovants de lutte contre le cancer par radiothérapie interne, externe et hadronthérapie en utilisant des techniques de modélisations et simulations basées sur les plateformes GATE et Geant4-DNA.

Pour ce faire, des études multi-échelles, allant de la nano-dosimétrie, à l'étude de la potentialisation des rayonnements avec des nanoparticules en passant par la simulation d'appareillages cliniques ou précliniques, permettent la compréhension des mécanismes de délivrance de la dose lors des traitements. Ces études intègrent également une modélisation des effets biophysiques conduisant à une létalité cellulaire après irradiation. Ces études s'appuient sur une validation expérimentale en radiobiologie pour optimiser les algorithmes de prédiction de l'efficacité biologique des rayonnements.

Ces simulations peuvent être également étendues à des domaines encore inexplorés liés à l'émergence d'une activité de biophysique.

Les activités à court terme (2 ans) sont :

- Dosimétrie pré-clinique et clinique en radiothérapie interne vectorisée pour de nouveaux radio-pharmaceutiques.
- Implémentation et validation de deux modèles biophysiques NanOx et MKM et leur implémentation dans GATE. La validation du modèle MKM en protonthérapie clinique sera faite en partenariat avec le CAL.

3.5 Contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP)

Le pôle Santé inclut actuellement une composante d'instrumentation dans le domaine de l'hadronthérapie pour le contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP).

Un démonstrateur réalisé au laboratoire (DPGA), a été implanté au CAL à Nice. A court terme, l'exploitation de ce détecteur sur les faisceaux du CAL (Basse et Haute énergie) devrait donner lieu au travail de ces 2-3 prochaines années dans le cadre d'un accord de collaboration avec le CAL.

Cela couvre :

- en terme d'instrumentation, la finalisation du système d'acquisition rapide,
- l'amélioration des mesures de temps par échantillonnage,
- la validation de concept de traitement des données acquises pour la reconstruction du parcours des protons au début du traitement,

A plus long terme, les opportunités existantes sont d'explorer la complémentarité entre la technique TEP en ligne (DPGA) avec des systèmes de mesures de gamma de haute énergie², ou en améliorant de la résolution temporelle (inclusion du TOF) par le remplacement des PMTS par des photodétecteurs plus rapides.

Cependant, la persistance d'une action d'instrumentation nécessite un engagement de physiciens pour la porter, et de soutien technique pour la réaliser.

3.6 L'élaboration et la caractérisation de biomatériaux

Bien que reposant sur deux enseignants chercheurs, l'élaboration et la caractérisation de biomatériaux est une thématique bien ancrée au sein du pôle. Les perspectives de l'action biomatériaux sur les prochaines années portent sur une partie recherche et sur une partie valorisation/transfert technologique.

Les objectifs du projet de recherche scientifique sont à l'interface physique/chimie/biologie et visent à :

- caractériser à l'échelle micro- et nanométrique, par faisceaux d'ions, les processus de biomimétisme et de bioactivité aux interfaces bioverres/tissus vivants ;
- mettre en place des stratégies expérimentales pour effectuer des images chimiques à l'échelle micro- et nanométrique et des mesures quantitatives locales ;
- développer par chimie douce des architectures ultra-macroporeuses en bioverres utilisées comme support pour l'ingénierie tissulaire ou comme substituts osseux;
- étudier l'influence de la porosité et de la composition de ces matériaux sur leurs propriétés de bioactivité et les réactions cellulaires en milieu vivant.

La partie valorisation/transfert technologique se fera avec transfert de l'ensemble du portefeuille de brevets *via* un contrat de Licence et *via* un partenariat industriel.

L'activité dans le domaine des biomatériaux bénéficie également de l'apport d'une partie de l'ancien groupe C-Biosenss (O. Awitor, C Massard) dont la thématique de recherche concerne la fabrication et

² La première option pourrait reposer sur les développements techniques réalisés à l'APC (PH. Laurent) avec l'utilisation de modules de polarimètre Compton silicium. Elle pourrait également permettre d'avoir des développements techniques commun avec d'autres projets du pôle (mesure des gammas de haute énergie dans les décharges électriques pour la mesure d'orage ou de plasma.

caractérisation de surfaces nanostructurées mais également l'élaboration des nanoparticules de métaux lourds.

La fabrication selon un cahier des charges élaboré, en coopération avec les biologistes et les physiciens, de nanoparticule d'or fonctionnalisées pour leur localisation dans les cellules par microscopie à fluorescence est un projet susceptible de mettre en œuvre une grande partie des membres du pôle pour conforter l'étude de la radio sensibilisation des traitements.

3.7 Mise en place de la plateforme PAVIRMA II

PAVIRMA I est opérationnelle depuis 2013 et a permis de réaliser à ce jour plus de 500 irradiations, plus particulièrement en radiobiologie. C'est donc un outil incontournable qui alimente le travail scientifique de plusieurs laboratoires :

- Radiobiologie au LPC
- Modélisation physique pour la santé au LPC
- Radiobiologie avec LMTV U990 INSERM

mais aussi

- Chimie (ICCF),
- Thermoluminescence au LPC,
- Starts-up,

A terme PAVIRMA I doit être relocalisée du fait du réaménagement du Campus. Il s'agira alors soit

- de trouver une nouvelle implantation de l'irradiateur RX mais aussi, des équipements de culture cellulaire indispensables à proximité (hotte à flux laminaire, incubateur, centrifugeuse etc),
- Soit d'abandonner l'utilisation de cette installation,

L'arrêt de cette structure aurait des conséquences négatives importantes dans les programmes scientifiques à court, moyen et long terme de l'équipe

Par ailleurs deux appareillages déjà acquis sont en souffrance d'installation :

- Un tube SODERN Genie 16 émettant des neutrons de 2.5 MeV a été acquis dans le cadre du COP.
- Le microscope TIRF est également installé et opérationnel au LPC. Il est installé provisoirement dans des locaux du LPC dans des conditions non optimales : peu de place, pas de climatisation, pas d'espace de préparation associé,

Tous ces instruments constituent le projet PAVIRMA II, qui n'est pas uniquement un projet de bâtiment, mais avant tout, en regroupant ces instruments ainsi qu'un nanotomographe (LMV), un projet scientifique fédérateur.

PAVIRMA II pourrait, en effet, être le cadre de développements scientifiques à court et moyen terme:

- En étendant les capacités du TIRF avec développement d'instrumentation associée réalisée au LPC
- Par la mise en place de méthodes nucléaires spécifiques autour du générateur à neutron autres que l'aspect biologique (interrogation neutroniques)
- Upgrade de l'irradiateur X par un système d'IGRT (Imaging Module for X-Ray Image Guided Radiation Therapy) pour des traitements guidés par imagerie de petits animaux (tumeurs xenogreffées)

Par ailleurs, PAVIRMA II pourrait être également un support particulièrement intéressant pour l'enseignement dans diverses thématiques (physique, biologie, géologie)

SWOT de l'équipe Santé

Forces et Opportunités

- Une équipe Santé agréant des compétences complémentaires (en biologie, physique, physico-chimie) à forte valeur ajoutée qui pourrait conduire à des actions interdisciplinaires,
- Visibilité des activités de recherche à différents niveaux; local, régional (Labex PRIMES), national (GDR Mi2b) et international, par l'implication dans des collaborations (GATE, MEDINET),
- Originalité de certaines approches : étude de la mitochondrie en biologie,
- Emergence d'une activité en biophysique résultant d'un dialogue entre biologiste et physiciens, et développement d'instrumentation d'outils de biophysique avec un IR dédié,
- Savoir-faire et expérience reconnue dans le domaine de la photodétection,
- Valorisation importante de l'élaboration et de la caractérisation de biomatériaux,
- Production scientifique continue et régulière en termes de publication et thèse,
- Adossement au Master PTR-IPM pour la partie physique,

Faiblesses

- Nombre de permanents par projet très faible et n'impliquant à court terme que des Enseignants Chercheurs,
- Financement récurrent par l'IN2P3 très faible, d'où la nécessité de répondre à des appels d'offres avec le caractère aléatoire qui en découle,
- Faible visibilité des activités en biologie fondamentale et en physico-chimie au niveau de l'IN2P3 avec l'absence de Master Projet pour cette thématique,
- Absence de rattachement du pôle à d'autres instituts ou EPST (notamment biologie et INSB),
- Une grande partie des activités est dépendante de l'existence de PAVIRMA II,
- Masse critique en termes de physiciens désireux de continuer une activité d'instrumentation,

Menaces potentielles

- Echec de la mise en place de PAVIRMA II,
- Vieillesse de l'irradiateur XRAD320,
- Disparition de l'activité d'instrumentation à moyen terme,
- Une compétition accrue entre les équipes françaises et au sein de la collaboration GATE