

EDITO

TIMC-IMAG vit au quotidien dans son activité de recherche et de formation, ce défi passionnant de faire communiquer et travailler ensemble des acteurs aux cultures bien différentes, condition sine qua non du succès de certains travaux et de l'émergence d'approches réellement innovantes.



Jocelyne Troccaz
Directrice-adjointe
du laboratoire

Ce numéro est tout entier consacré à l'interdisciplinarité. Il met à l'honneur quelques-uns des nombreux projets scientifiques au sein desquels collaborent des équipes de nos deux départements (sciences et technologies de l'ingénierie et de l'information et sciences du vivant) voire des équipes d'autres laboratoires partenaires : (1) le développement de nouveaux marqueurs biologiques per-opérateurs pour la fusion d'images biologiques et endoscopiques dans le guidage de chirurgie de la prostate, (2) la modélisation de fonctions cellulaires fondamentales (oxydoréduction ou homéostasie du fer) et de leurs perturbations pour une meilleure compréhension de certaines leucémies et la recherche de solutions thérapeutiques, et (3) l'étude par vidéo-microscopie et enzymologie de l'influence de la rigidité de la matrice extracellulaire sur le cycle cellulaire.

C'est dans ce même esprit porté par l'interdisciplinarité que se créa la société française de biologie théorique dont la réunion de Saint Flour a cette année encore été très productive. C'est aussi cette démarche interdisciplinaire qui est mise à l'honneur par la nomination, par l'Office Européen des Brevets, du brevet « Biopile à glucose » déposé par l'UJF pour TIMC-IMAG et le DCM, parmi les 3 finalistes de la catégorie "recherche" de l'European Inventor Award 2014. Enfin, cette recherche n'est rien sans des acteurs qui savent faire le pont entre des disciplines parfois éloignées : Pierrick Bedouch, membre récent du laboratoire, est l'un d'entre eux. Pharmacien de formation, il travaille au développement et à l'évaluation des nouvelles TIC pour un meilleur usage des médicaments.

LA SFBT ET TIMC-IMAG

La Société Française de Biologie Théorique a été fondée en 1984 à l'instigation de Pierre Delattre et de René Thom. Elle succède à l'Association pour le développement de Méthodes Théoriques destinées à la Biologie (AMTB) dont le but était de "promouvoir le développement des méthodes et des formalismes théoriques utiles aux recherches biologiques fondamentales et à leurs applications pratiques".

LA SFBT poursuit toujours cet objectif en réunissant des chercheurs travaillant dans les domaines liés à la biologie théorique : biologie, écologie, médecine, mathématiques, informatique, physique, chimie. Elle s'est ouverte à l'espace francophone en 2001 en devenant la Société Francophone de Biologie Théorique, qui organise sur une base triennale une conférence internationale (Maroc 2004, Canada 2007, Tunisie 2010, Sénégal 2013).

Le laboratoire TIMC-IMAG a toujours eu un lien fort avec la SFBT. Jacques Demongeot (ex-directeur de TIMC) en était le président jusqu'à cette année, Philippe Tracqui, de l'équipe DyCTiM, en était le vice-président et est à l'origine du prix Delattre décerné chaque année par la société à un étudiant. Plusieurs séminaires récents de la SFBT (2003, 2006, 2009, 2011, 2012 et 2014) ont été organisés par des membres du laboratoire et le cycle d'écoles, qui s'était interrompu en 1998, a également été relancé par des membres de TIMC-IMAG en partenariat avec les Editions Matièreologiques. L'école 2012 qui a porté sur le thème de l'expérimentation numérique, mettant en avant les approches computationnelles, a donné lieu à l'ouvrage « Le vivant discret et continu » paru en 2013 et l'école de cette année (St Flour, mai 2014) a mis en avant les approches propres à la Physique sur le thème du « Vivant critique et chaotique » avec un ouvrage à paraître en 2015.



Editions Matièreologiques

Publications en sciences et philosophie des sciences
www.matiereologiques.com

CHIRURGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

Sandrine Voros, CR INSERM

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France, au 3ème rang en termes de mortalité. L'ablation chirurgicale de la prostate par voie ouverte ou mini-invasive (prostatectomie radicale PR) est l'un des traitements de référence. Cette chirurgie consiste à retirer la prostate, petite glande en forme de noix, l'urètre prostatique et les vésicules séminales puis à reconnecter la vessie et l'urètre (Fig. 1). Une des difficultés principales réside dans cet environnement complexe : il faut trouver un compromis entre le retrait complet de la glande (pour enlever tout le cancer et limiter les risques de rechute) et la préservation d'organes voisins dont la lésion peut mener à des complications fonctionnelles (incontinence, dysfonction érectile).

Depuis 2009, les équipes GMCAO, DyCTiM et le CIC-IT collaborent [1] pour proposer des outils innovants d'assistance pour la PR exploitant des approches de fluorescence. Faire « apparaître » les tissus prostatiques et cancéreux pourrait permettre au chirurgien d'adapter sa stratégie de dissection en per-opératoire. Deux approches sont à l'étude : la mise en évidence de l'antigène PSMA, caractéristique des cellules prostatiques, et dont l'expression augmente avec la progression du cancer, par une technique d'immunofluorescence et la mise en évidence de la protéine protoporphyrine IX (PpIX), qui s'accumule dans les cellules cancéreuses, par une approche d'autofluorescence (Fig 2).

Un banc de mesure a été développé (Fig. 2, gauche) pour valider ces approches. Un protocole de recherche clinique intitulé COPROST a été mis en place par le CIC-IT pour valider les techniques dans le cadre médico-légal en vigueur sur des copeaux de prostate frais.

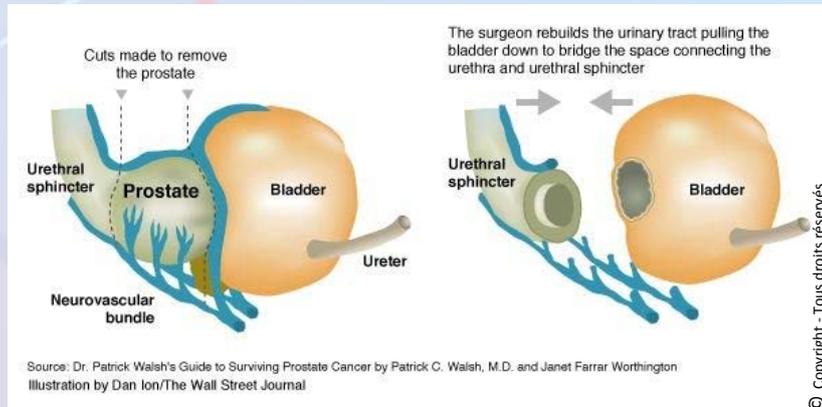


Fig. 1 : Illustration schématique du principe d'une prostatectomie radicale.

LES ACTEURS DU PROJET

R. Heus, M.-P. Montmasson, M. Hamel F. Giroud (DyCTiM) ;
C. Hughes, A. Moreau-Gaudry, S. Voros (GMCAO) ;
E. Chipon, A.-S. Silvent, A. Moreau-Gaudry (CIC-IT).

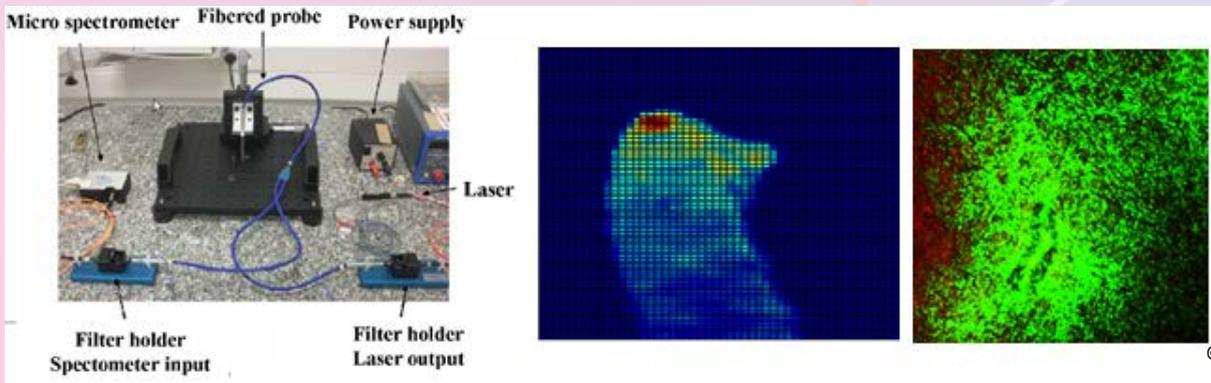


Fig. 2 : A gauche banc de mesure de fluorescence. Au milieu, image d'immunofluorescence du PSMA (marqué avec le fluorophre Alexa 488) grâce au banc de mesure. A droite, image du même champ au microscope confocal.

[1] S. Voros, A. Moreau-Gaudry, B. Tamadazte, G. Custillon, R. Heus, M.-P. Montmasson, F. Giroud, O. Gaiffe, C. Pieralli, G. Fiard, J.-A. Long, J.-L. Descotes, C. Vidal, A. Nguyen-Dinh et P. Pinquin, « Devices and systems targeted towards augmented robotic radical prostatectomy », *IRBM*, vol. 34, no 2, p. 139-146, avr. 2013.

L'HOMÉOSTASIE DU FER DANS LES LEUCEMIES

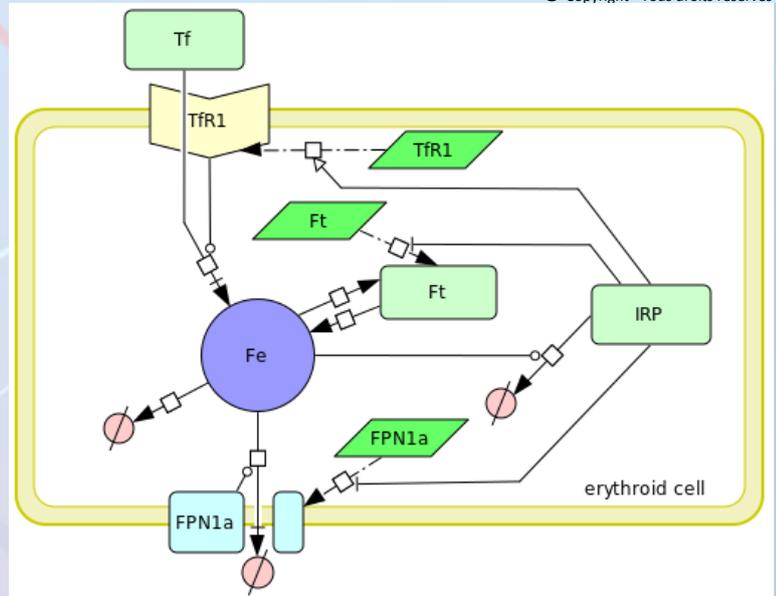
Eric Fanchon, CR CNRS

Au niveau cellulaire, des fonctions fondamentales comme l'homéostasie du fer et la régulation de l'équilibre redox sont perturbés lors du processus leucémique (1,2).

Les acteurs cellulaires impliqués s'organisent en modules (Fig) qui interagissent et s'influencent mutuellement. Les réseaux d'interaction ainsi définis conditionnent notamment l'équilibre entre prolifération/renouvellement et différenciation des cellules souches hématopoïétiques myéloïdes (3). Pour gérer cette complexité nous faisons appel à une démarche contemporaine, appelée Biologie des Systèmes, qui consiste à s'appuyer sur des outils de modélisation mathématique pour raisonner sur les données expérimentales acquises sur des lignées cellulaires ou des patients, donc incomplètes, qualitatives ou hétérogènes.

Ainsi appliqué à notre problématique de l'impact du fer dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), nous développons dans l'équipe **BCM**, avec nos collaborateurs du laboratoire VERIMAG, une approche fondée sur des méthodes formelles issues de l'informatique théorique, par exemple des techniques de simulation ensembliste couplées à un formalisme de logique temporelle. Le modèle est

© Copyright - Tous droits réservés



Légende : Schéma simplifié du réseau fer au niveau cellulaire. Les rectangles correspondent à des protéines et les parallélogrammes à des ARNm. (Fe : fer, Tf : transferrine, TfR1 : récepteur à la transferrine, FPN1a : ferroportine, Ft : ferritine, IRP : iron regulatory protein). Les liens représentent des réactions biochimiques ou des interactions régulatrices.

LES ACTEURS DU PROJET

Membres de TIMC-IMAG : Eric Fanchon (BCM), Nicolas Mobilia (BCM), Pascal Mossuz (TheREx), Emmanuel Pourcelot (TheREx) ; et collaborateurs extérieurs : Alexandre Donze, Marine Lenon et Jean-Marc Moulis (LBFA), Oded Maler (VERIMAG).

conçu comme un outil dans une démarche expérimentale. Il est destiné à organiser et intégrer les résultats expérimentaux, à raisonner sur les données et les hypothèses, et à concevoir des stratégies expérimentales discriminantes. Une originalité de notre approche est de considérer non pas un seul modèle (paramètres complètement instantiés), mais un ensemble de modèles qui satisfont les contraintes traduisant les données expérimentales disponibles. Un modèle du réseau fer dans les cellules hématopoïétiques utilisant des données de la littérature et des données obtenues au sein de l'équipe **TheREx** en collaboration avec nos collègues de l'institut fédératif BEEsy (Biologie Environnementale et Systémique) vient d'être achevé (4,5). Les modèles appellent à déterminer expérimentalement certains paramètres et en retour les données obtenues permettent de réduire l'ensemble des modèles valides et donc d'enrichir le contenu en information.

Avec cette nouvelle approche du problème, qui combine les expertises de **TheREx** et **BCM** ainsi que celles de collaborateurs extérieurs, nous espérons à terme fournir une vision globale des différences fonctionnelles entre l'hématopoïèse normale et pathologique, afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

REFERENCES

- [1] Abdel-Wahab O, Levine RL. Metabolism and the leukemic stem cell. *J Exp Med.* 2010 Apr 12;207(4):677-80. [2] Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Hermine O and al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med.* 2010; 207: 731-50. [3] Pourcelot E, Mobilia N, Donzé A, Louis F, Maler O, Mossuz P, Fanchon E, Moulis JM. Cellular iron regulation in animals: need and use of suitable models. Published in *Nutzen-risiko-bewertung von mineralstoffen & spurenelementen*, A. Hartwig, B. Köberle and B. Michalke eds., pp. 73-89, Scientific publishing Karlsruhe Institut für Technologie KIT-Verlag, (2014). <http://digbib.ubka.uni-karlsruhe.de/volltexte/1000036003>. [4] Mobilia N, Donzé A, Moulis J-M and Fanchon E. (2012) *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science* 92, 42-57. [5] Mobilia N, Donzé A, Moulis J-M, Fanchon E. (2013) *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, 125, 92-98.

CYCLE CELLULAIRE ET RIGIDITE MATRICIELLE

Yves Usson, CR CNRS

Le projet RIGITIM soutenu par le programme Emergence 2009 de TIMC-IMAG repose sur les compétences pluridisciplinaires des équipes **DyCTiM**, **Therex** et **SyNaBi**. Le but de ce travail est d'étudier le couplage entre cycle cellulaire et rigidité mécanique de la matrice extracellulaire en se focalisant sur l'éventuelle dérégulation des événements de transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire (implication de la voie de signalisation ILK/GSK-3 β / β -catenin/CyclinD1 dans la régulation de la transition G1/S du cycle cellulaire).

Cette étude tire parti des compétences et savoir-faire des trois équipes de TIMC-IMAG : biophysique et biomimétisme de **SyNaBi**, microscopie quantitative et biologie cellulaire de **DyCTiM**, et biologie moléculaire et d'enzymologie de **Therex**.

SyNaBi a mis au point une technique de réalisation de dépôt multicouches de polyélectrolytes sur lame de verre. L'avantage de ce système permet un contrôle précis du nombre de couches et ainsi de contrôler la rigidité du substrat de culture (Figure 1).

DyCTiM a réalisé l'étude par vidéo-microscopie de fluorescence de la croissance de population de cellules FUCCI sur des substrats de rigidité variable et contrôlée. L'analyse d'images a permis de quantifier les durées respectives des phases du cycle cellulaire en fonction de la rigidité du substrat (Figure 2). Ainsi il a pu être mis en évidence un effet réel de la rigidité du substrat sur le cycle cellulaire avec une réduction significative de la durée des phases G1 et S+G2 lorsque la rigidité décroît.

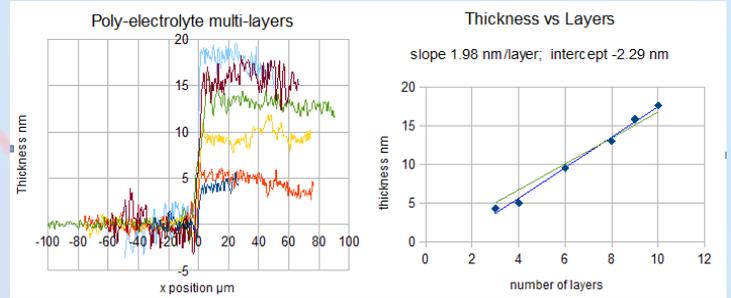
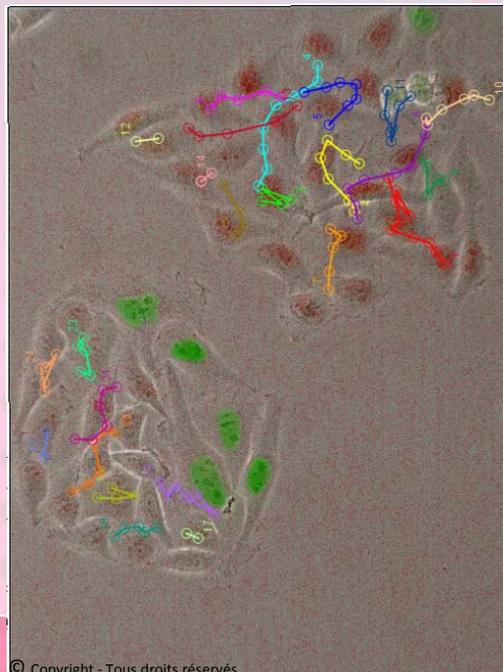


Figure 1 : Mise au point de dépôts contrôlé de multicouches de polyélectrolyte : à gauche profils d'épaisseurs mesurés par DHM en fonction du nombre de couches ; à droite : la pente de 1,98nm par couche mesurée par DHM est cohérente avec les mesures biophysiques

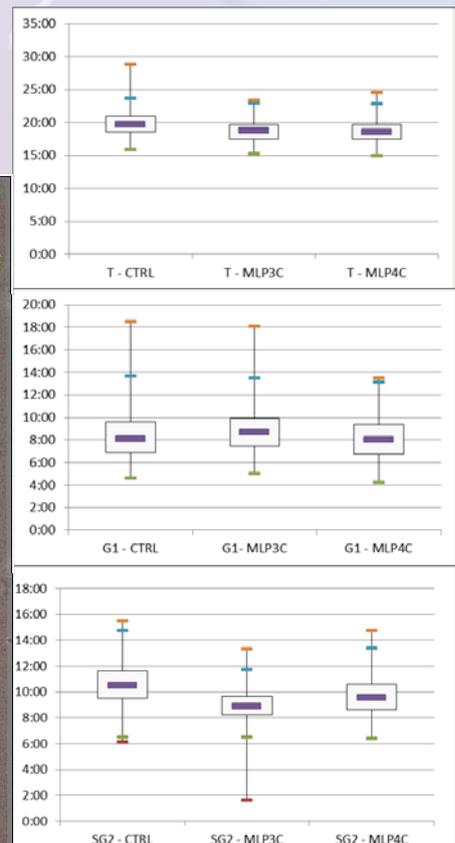
Enfin **Therex** a réalisé l'analyse enzymologique des cultures cellulaires permettant de doser les différentes variétés de métalloprotéase impliquées dans la signalisation de la mécano-transduction (Dao Thi MU et al, 2012).

Figure 2 : Suivi du cycle cellulaire de cellules FUCCI : mesure de la durée des phases du cycle cellulaire sur des supports de rigidité contrôlée (nombre croissant de couches de polyélectrolytes).

De haut en bas : durée totale du cycle ; durée de la phase G1 ; durée des phases S+G2.



© Copyright - Tous droits réservés



QUOI DE NEUF EN VALO ?



Les directeurs de TIMC-IMAG et du DCM, Philippe Cinquin et Serge Cosnier, sont les inventeurs principaux d'un brevet qui a été sélectionné comme finaliste dans la catégorie « recherche » pour la médaille de l'inventeur européen 2014. L'invention sélectionnée par l'Office Européen des Brevets consiste en un nouveau dispositif capable de produire de l'électricité à partir du glucose, fondé sur une architecture originale de biopiles à glucose permettant un fonctionnement efficace à l'intérieur d'un organisme vivant. L'invention nommée est le fruit d'un travail multidisciplinaire initié à TIMC-IMAG en 2000, qui a produit 9 brevets entre 2002 et 2014. <http://www-timc.imag.fr/article1391.html>

3 startups grenobloises du domaine des Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur, A3 Surgical (<http://www.a3surgical.com/>), Imactis (<http://www.imactis.com/>) et Surgivisio (<http://www.surgivisio.com/>), sont lauréates de la première édition du Concours Mondial de l'Innovation, organisé par le gouvernement, avec l'appui de la Banque Publique d'Investissement. La remise des prix s'est tenue le 20 mars à l'hôtel Matignon. Outre les porteurs de ces projets, L. Chabanas, L. Carrat, L. van Beek et S. Lavallée, de nombreux chercheurs de TIMC-IMAG et du CIC-IT ont contribué à ce succès.

ZOOM SUR UN CHERCHEUR



Pierrick Bedouch, MCU-PH, UJF

Après des études de pharmacie à l'Université Paris-Sud, Pierrick a rejoint Grenoble en 1997 pour y effectuer l'internat en pharmacie hospitalière et se spécialiser en pharmacie clinique avec le Pr. Jean Calop, leader de la discipline en France. Face aux défis nouveaux que représentaient les problèmes d'iatrogénie médicamenteuse et de collaboration entre professionnels de santé, Pierrick a débuté ses activités de recherche par un DEA en Méthodes d'Analyse des Systèmes de Santé (direction : Pr. José Labarère, Pr. Patrice François). Il a poursuivi par une thèse sur la modélisation des interventions pharmaceutiques (direction : Pr. Benoît Allenet) soutenue en 2008 au sein de la jeune équipe ThEMAS (Pr. Jean-Luc Bosson).

Ayant coordonné le déploiement de la prescription médicamenteuse informatisée au CHU de Grenoble, Pierrick a introduit les technologies de l'information et de la communication (TIC) dans sa thématique de recherche autour de la réduction

du risque médicamenteux avec un double objectif : 1/ évaluation des TIC pour sécuriser la prescription et l'administration des médicaments (prescription informatisée, automates de délivrance, dossier pharmaceutique...), 2/ génération de bases de données sur médicament et pratiques professionnelles par l'utilisation des TIC (dossier pharmaceutique, big data, data linkage).

Pierrick a alors réalisé un post-doctorat à la University of British Columbia (Vancouver, Canada) avec les Pr. Carlo Marra et Larry Lynd afin de se spécialiser en pharmacoépidémiologie et pharmacoéconomie appliquée à l'analyse des bases de données médico-administratives. A son retour en 2011, il a obtenu un poste de Praticien de Recherche Associé financé par le CNRS pour poursuivre son activité de recherche avant d'être nommé MCU-PH en 2013.

Depuis, il conjugue ses activités hospitalières au CHU, où il dirige l'Unité Fonctionnelle de Pharmacie Clinique et le secteur des Essais Cliniques, avec ses activités de recherche au sein de l'équipe ThEMAS en lien étroit avec Benoît Allenet sur le thème de la réduction des risques médicamenteux et thérapeutiques autour de l'axe « développement et évaluation des TIC ». En cohérence avec son expertise dans le domaine des TIC, Pierrick assure depuis mars 2014 les fonctions de Vice-Président du Système d'Information de l'UJF.



LABORATOIRE TIMC-IMAG

Adresse : Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex

Contact : Celine.Fontant@imag.fr ; 04 56 52 01 08 ; <http://www-timc.imag.fr/>

Département Sciences et Technologies de l'Ingénierie et de l'Information

- BCM** (Biologie Computationnelle et Mathématiques)
- BioMMat** (Ingénierie Biomédicale et mécanique des matériaux)
- GMCAO** (Geste Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur)
- SPM** (Santé, Plasticité, Motricité)

ThEMAS (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé)

Département Sciences du Vivant

- DyCTiM** (Dynamiques Cellulaire/ Tissulaire et Microscopie fonctionnelle)
- EPSP** (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations)
- PRETA** (Physiologie cardio-Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée)
- SyNaBi** (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques)
- TheREx** (Thérapeutique Recombinante Expérimentale)

Directeur du laboratoire

et de la publication

Philippe Cinquin

Comité de rédaction

Dominique Bicout

Michael Blum

Céline Fontant

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard