

EDITO

L'observation attentive des pathologies, des méthodes thérapeutiques ou des mécanismes du vivant est l'une des sources de notre inspiration scientifique. Ce numéro de TIMC-eMAG en est l'illustration.

Ainsi, c'est sur la base d'une compréhension fine des mécanismes de la déformation du cerveau lors d'interventions chirurgicales « à ciel ouvert » qu'une méthode originale de prise en compte de ces déformations a pu être proposée. Cette méthode fait appel à un modèle biomécanique spécialement développé pour cela, qui nécessite de recueillir, pendant l'intervention, des images échographiques du cerveau. Nous sommes très reconnaissants au Rotary Club, qui vient de financer l'acquisition d'une sonde échographique, qui permettra d'accélérer la mise en œuvre clinique de la méthode de guidage des interventions neurochirurgicales concernées.

A une autre échelle, l'observation de la manière dont un organisme vivant régule l'expression de ses gènes est riche d'enseignements. Il faut pour cela ne pas s'arrêter à l'étude d'un seul organisme, mais s'intéresser à la manière dont les gènes se conservent au fil de l'évolution. Les bactéries représentent un modèle particulièrement intéressant pour de telles études de « génomique comparative », qui ont permis de prédire des propriétés remarquables de l'ARN polymérase, décrites ci-après.

L'observation du vivant peut également donner des idées pour la conception de dispositifs médicaux. Par exemple, nos mitochondries orchestrent une chaîne de réactions d'oxydo-réduction qui permettent de tirer du glucose l'énergie nécessaire au fonctionnement de nos cellules. La biopile à glucose décrite ici exploite elle aussi des réactions enzymatiques permettant d'arracher au glucose les électrons nécessaires à l'alimentation de dispositifs médicaux implantables.

Cette capacité à observer, à proposer des modèles pour expliquer ces observations, puis à confronter les prédictions de ces modèles à la réalité, est parfaitement incarnée par Pascale Calabrèse, dont vous découvrirez la trajectoire scientifique dans le « zoom sur un chercheur ».

Sachons profiter de l'été pour « ressourcer » nos capacités d'observation !



Philippe Cinquin
Directeur du laboratoire

LES ACTUS

Mardi 14 juin 2016, le laboratoire TIMC-IMAG a eu le plaisir d'accueillir dans les locaux d'ECCAMI à Biopolis les représentants du Rotary Club des districts de Grenoble et d'Evian-Thonon. A l'occasion de cette cérémonie orchestrée par Lise Dumasy, Présidente de l'UGA, M. Joël Bessière, gouverneur du district 1780, Rotary International, et M. Alain Desplanques, Président du Fonds de Dotation Jetons Cancer, ont procédé à la remise d'un chèque de 30.000 € issu des dons de l'opération « Jetons cancer 2016 ». Philippe Cinquin a exprimé ses vifs remerciements à l'ensemble des donateurs, ainsi qu'au Rotary qui a mobilisé de nombreux bénévoles pour collecter ces dons. « Cette somme va nous permettre d'acheter des sondes ultrasons Doppler pour notre projet de compensation per-opératoire des déformations des tissus mous cérébraux, en collaboration avec le service de neurochirurgie du CHU de Grenoble », a indiqué Yohan Payan, directeur de l'équipe GMCAO. Ces sondes viendront compléter l'échographe Aixplorer® (SuperSonic Imagine) récemment acquis par le centre ECCAMI.



Avec le début du nouveau contrat quinquennal du laboratoire, l'équipe de direction s'est partiellement renouvelée : autour de Philippe Cinquin, porteur de ce nouveau projet, les anciens directeurs adjoints Jocelyne Troccaz et Benoit Polack, respectivement en charge des départements « sciences et technologies de l'information » et « sciences du vivant » sont remplacés par Yohan Payan et François Boucher. Yohan Payan, Directeur de Recherche au CNRS et spécialiste de modélisation biomécanique anime l'équipe GMCAO. François Boucher, Professeur à l'UGA et spécialiste de physiologie cardio-respiratoire, anime quant à lui l'équipe PRETA. Dans le même temps un nouveau conseil de laboratoire a été élu. Nous remercions les anciens directeurs adjoints et anciens membres du conseil pour leur implication dans la vie du laboratoire ainsi que les nouveaux nommés pour avoir accepté de prendre le relais.

ULTRASONS ET MODELISATION EN NEUROCHIRURGIE

Matthieu Chabanas, MCF Grenoble INP et Fanny Morin, doctorante UGA

La résection chirurgicale précise d'une tumeur cérébrale est un geste délicat. La navigation chirurgicale est couramment utilisée pour guider le praticien, en localisant ses outils dans les images médicales pré-opératoires. Dans le cas du cerveau, cette technique est limitée en raison du phénomène de « brain-shift », une déformation importante des tissus provoquée par l'ouverture du crâne. Les images ne correspondent alors plus à l'état courant des tissus.

Nous travaillons sur un projet d'amélioration du guidage. Le principe est d'acquérir des images ultrasons per-opératoires, puis de simuler les déformations non-rigides du cerveau à l'aide d'un modèle biomécanique pour mettre à jour les images pré-opératoires.

1. Ultrasons per-opératoires

Des images ultrasons localisées sont acquises pendant la chirurgie, avec une sonde échographique directement au contact du cerveau. Le mode Doppler permet une reconstruction partielle de l'arbre vasculaire cérébral 3D autour de la tumeur. Des méthodes de traitement d'image sont

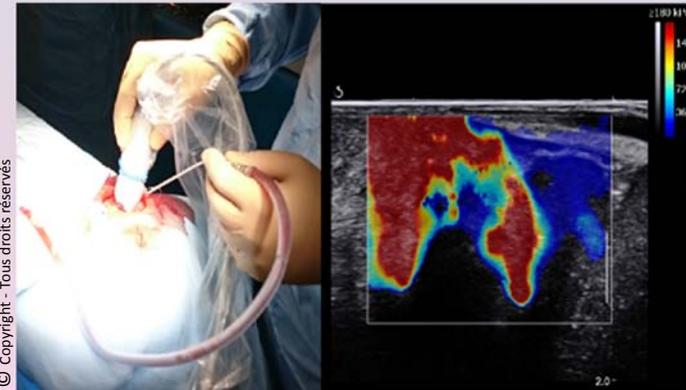


Fig. 1 : Elastographie ultrasonore per-opératoire d'un méningiome.

© Copyright - Tous droits réservés

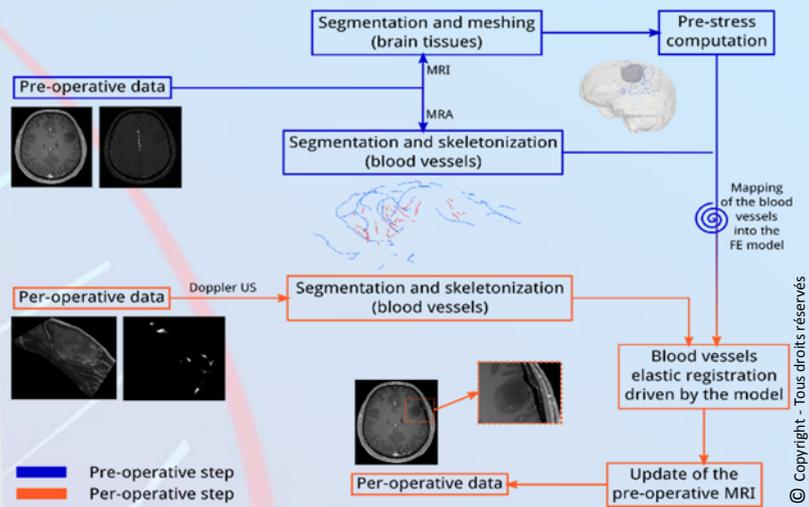


Fig. 2 : Principales étapes pour la mise à jour des images IRM pré-opératoires pour compenser le « brain shift ». Les déformations sont simulées avec un modèle biomécanique à partir des images ultrasons per-opératoires.

© Copyright - Tous droits réservés

développées pour segmenter certains tissus et les contours de la résection en cours. Enfin, l'apport de l'élastographie ultrasonore est étudié pour caractériser les propriétés mécaniques spécifiques du patient.

2. Modélisation biomécanique et simulation des déformations

Un modèle éléments finis est d'abord construit à partir des images IRM pré-opératoires. Les conditions aux limites sont définies en fonction des structures internes comme la faux du cerveau, le cervelet ou encore la tumeur. Ce modèle biomécanique est couplé avec un squelette de l'arbre vasculaire cérébral extrait de l'IRM angiographique. Le recalage des vaisseaux pré et per-opératoires est alors assuré par un algorithme itératif exprimant des contraintes sous forme de Multiplicateurs de Lagrange. La résolution globale est gérée par une approche co-rotationnelle (linéaire, grande déformation) permettant un temps d'exécution compatible avec une utilisation clinique.

Les résultats sur deux premiers patients montrent une amélioration de la précision par rapport aux approches uniquement basées sur des images.

Avec le soutien des Labex CAMI et FLI, PHC Aurora France/Norvège, Carnot LSI et du Rotary Club action « Jetons Cancer ».

LES ACTEURS DU PROJET

Matthieu Chabanas, Fanny Morin et Yohan Payan (équipe GMCAO, TIMC-IMAG) ; Olivier Palombi (Service de Neurochirurgie, CHU Grenoble Alpes) ; Hadrien Courtecuisse (ICube/INRIA MIMESIS, Univ. Strasbourg) ; Ingerid Reinertsen (SINTEF, Trondheim, Norvège).

Vessel-based brain-shift compensation using elastic registration driven by a patient-specific finite element model. F Morin, I Reinertsen, H Courtecuisse, O Palombi, B Munkvold, HK Bø, Y Payan, M Chabanas. To be presented in IPCAI'2016.

Intra-operative correction of brain-shift. I Reinertsen, F Lindseth, C Askeland, DH Iversen, G Unsgård. Acta neurochirurgica 156 (7), 1301-1310, 2014.

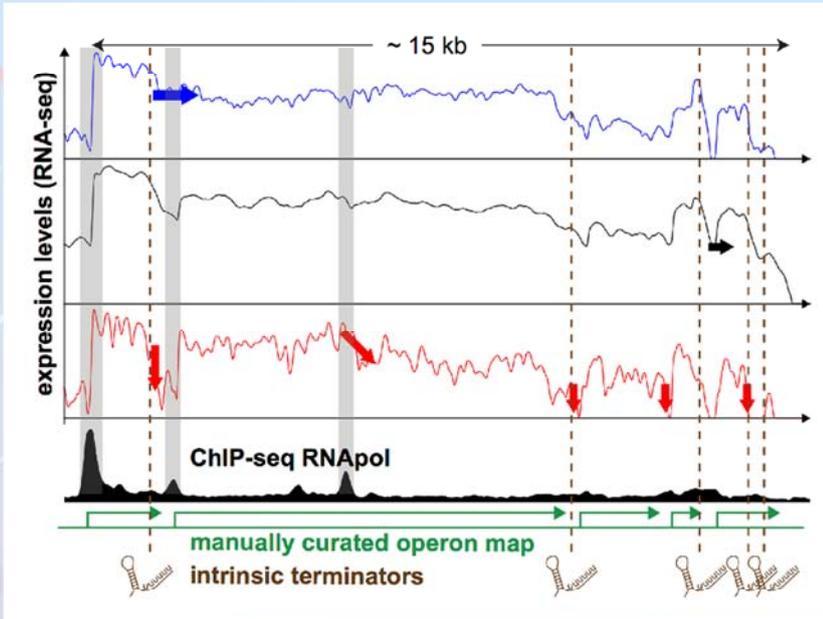
Doppler Ultrasound Driven Biomechanical Model of the Brain for Intraoperative Brain-Shift Compensation: A Proof of Concept in Clinical Conditions. M Bucki, O Palombi, M Bailet, Y Payan. In Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery, pp. 135-165. 2012.

COORDINATION DE LA TRANSCRIPTION : QUE SAVONS-NOUS ?

Ivan Junier, CR, CNRS

La régulation génétique est connue pour être principalement opérée par des facteurs de transcription et, chez les bactéries, par des facteurs sigma [1]. Paradoxalement, chez ces mêmes bactéries, la majorité des gènes co-exprimés ne semblent pas être associés à ces facteurs [2], certaines bactéries ne possédant aucun facteur de transcription et un seul facteur sigma [3]. Ivan Junier et ses collaborateurs ont investigué ce paradoxe.

Avec Olivier Rivoire [2], ils ont exploité le principe suivant lequel une relation fonctionnelle entre deux gènes (comme la co-régulation) est généralement associée à un motif génomique conservé au cours de l'évolution. En comparant les génomes de plus de 1000 bactéries, ils ont ainsi identifié de nombreux domaines conservés de gènes proches le long de l'ADN liés au phénomène de co-expression. Une analyse de l'organisation génique des domaines, et de leurs propriétés structurales et d'expression chez des organismes modèles, les a alors conduits à proposer l'existence de mécanismes ancestraux, omniprésents chez les bactéries, assurant une coordination basale de la transcription. À savoir, que l'ARN polymérase transcrit d'une traite de nombreux groupes de gènes co-directionnels (incluant des opérons), et que l'ADN transmet une information mécanique entre gènes voisins de telle façon que la transcription elle-même active certains gènes en *cis* [4].



Légende : Exemple, chez *Mycoplasma pneumoniae*, d'un domaine de co-expression contenant 5 opérons (en vert), correspondant à un total de 15 gènes. Les opérons peuvent être transcrits d'une traite, comme par exemple dans la phase exponentielle (courbe noire), ou lors d'un cold shock (courbe bleue) pour les quatre premiers opérons. Ils peuvent être également transcrits en sous-unités, comme par exemple lors d'un heat shock (courbe rouge). Le profil plein noir représente le signal ChIP-seq de l'unité alpha de l'ARN polymérase obtenue en phase stationnaire, pour laquelle les pics sont également présents en phase exponentielle [5] (les bandes verticales indiquent la position des trois pics majeurs). Les lignes verticales en pointillés indiquent la position des terminateurs intrinsèques forts. Image adaptée de [5].

© Copyright - Tous droits réservés

Avec l'équipe de Luis Serrano [5], ils ont profilé le transcriptome de *Mycoplasma pneumoniae* dans plus de 100 conditions. L'étude de cette bactérie connue pour comporter peu de facteurs de transcription a alors permis de valider expérimentalement les prédictions issues de la génomique comparative, démontrant en particulier que l'ARN polymérase passait fréquemment outre les terminateurs de transcription (phénomène dit de « transcriptional readthrough » [6]), mais également que cette tendance variait fortement entre les conditions. Elle a également révélé que des ARN polymérases stationnant le long de l'ADN permettaient d'isoler les domaines de co-transcription.

LES ACTEURS DU PROJET

Ivan Junier, équipe GEM, TIMC-IMAG, Grenoble ;
 Olivier Rivoire, Collège de France, Paris ;
 E. Besray Unal, Eva Yus, Verónica Lloréns-Rico et Luis Serrano, Centre de Régulation Génomique (CRG), Barcelone.

REFERENCES

- [1] Browning & Busby (2004). The regulation of bacterial transcription initiation. *Nature Reviews Microbiology*, 2(1), 57–65. - [2] Junier & Rivoire (2016). Conserved Units of Co-expression in Bacterial Genomes: An Evolutionary Insight into Transcriptional Regulation. *PLoS ONE*, 11(5), e0155740 - [3] Fraser *et al.* (1995). The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*, 270(5235), 397–403 - [4] Liu & Wang (1987). Supercoiling of the DNA template during transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(20), 7024–7027 - [5] Junier, Unal, Yus, Lloréns-Rico & Serrano (2016). Insights into the Mechanisms of Basal Coordination of Transcription Using a Genome-Reduced Bacterium. *Cell Systems*, in press, <http://doi.org/10.1016/j.cels.2016.04.015> - [6] Wade & Grainger (2014). Pervasive transcription: illuminating the dark matter of bacterial transcriptomes. *Nature Reviews Microbiology*, 12(9), 647–653

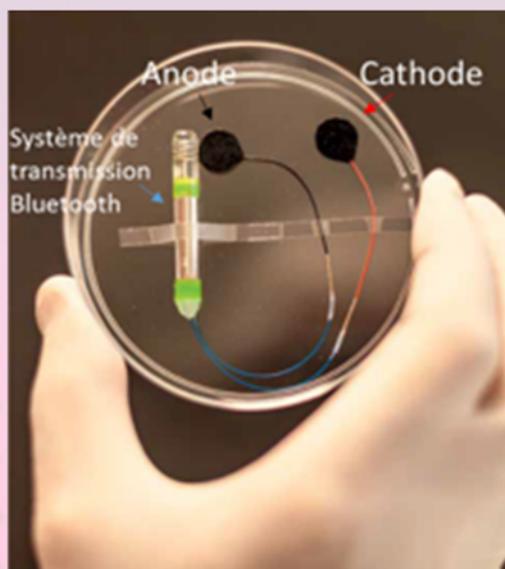
NOTRE CORPS, CETTE CENTRALE ELECTRIQUE

Abdelkader Zebda, CR, INSERM

Lors des soixante dernières années, le développement des dispositifs médicaux implantables (DMI) a connu d'énormes progrès grâce aux avancées scientifiques et l'émergence de nouvelles technologies. Cependant, l'alimentation en énergie électrique de ces dispositifs est aujourd'hui une véritable barrière pour le développement des nouvelles générations de DMIs. En effet, si les batteries lithium ont fait leurs preuves dans l'alimentation des DMIs à basse consommation d'énergie (de dizaines à quelques centaines de μW), elles se trouvent incapables de satisfaire les besoins des DMIs plus gourmands en énergie. Pour ces raisons, plusieurs voies sont en cours d'exploration en vue de remplacer les batteries lithium par des nouvelles sources d'énergie capables d'assurer l'alimentation électrique des nouvelles générations des DMIs.

Dans ce contexte, les biopiles implantables représentent une alternative très prometteuse aux batteries lithium. En effet, ces biopiles fonctionnent avec le glucose et l'oxygène présents dans le corps humain et théoriquement elles peuvent fonctionner à l'infini sans qu'il soit nécessaire de les recharger. La biopile enzymatique implantable comporte deux électrodes où sont immobilisées des enzymes, qui catalysent l'oxydation du glucose à l'anode et la réduction de l'oxygène en eau à la cathode. Ces réactions d'oxydation et de réduction entraînent la circulation d'électrons dans un circuit électrique qui peut alors alimenter des dispositifs implantés.

L'équipe SyNaBi (Systèmes Nanobiotechnologiques, Biomimétiques et Biotechnologies) du laboratoire TIMC-IMAG travaille depuis plus de dix ans en collaboration avec plusieurs partenaires grenoblois (UGA, INPG, CEA), et réussit aujourd'hui à développer des IBFCs (Implantable BioFuel Cells) capables de fonctionner plusieurs semaines, voire des mois dans le corps animal, sans causer des dysfonctionnements ou des réactions non souhaitables dans le corps vivant. Récemment SyNabi a obtenu un financement de l'UGA pour un projet de maturation, dans l'objectif de créer dans l'avenir une start-up dédiée aux développements des biopiles implantables.



© Copyright - Tous droits réservés

Légende : Biopile développée à TIMC-IMAG, connectée à une capsule bluetooth permettant de monitorer la biopile implantée.

LES ACTEURS DU PROJET

Abdelkader Zebda CR INSERM, Philippe Cinquin PU-PH UGA, Donald Martin PR UGA, Jean-Pierre Alcaraz IGE UGA, Jacques Thélu CR CNRS, François Boucher PR UGA.



QUOI DE NEUF ?

Des membres de l'équipe BCM ont conduit une expérience pédagogique lors de l'école d'été « Software and Statistical Methods in Population Genomics » qui s'est déroulée à Aussois en septembre 2015. Destinée à un public de chercheurs dans le domaine de la biologie de l'évolution, l'école présentait à ses participants six logiciels pour le criblage génomique en génomique des populations et en écologie moléculaire. L'école a accueilli 53 participants dont cinq instructeurs.

L'apprentissage des méthodes statistiques s'appuyait sur la mise en situation pratique et l'analyse de cas d'étude simulés. Les réponses à fournir se présentaient sous la forme d'une liste de gènes candidats à proposer. Pour chaque liste de gènes soumise, le site web calculait un score qui nous a permis d'évaluer les soumissions. Les participants ainsi que les instructeurs étaient invités à soumettre des listes de gènes sur le site web, les détails des simulations n'étant connus que d'une seule personne. Les meilleurs groupes étaient récompensés en fin d'école.

Le format de cette école de type « active learning » nous a semblé prometteur et très stimulant pour les participants.

ZOOM SUR UN CHERCHEUR



Pascale Calabrese, MCF UGA

Après des études en mathématiques appliquées, Pascale Calabrese a obtenu son doctorat de Génie Biologique et Médical en 1998 (Université Joseph Fourier, Grenoble). En 2002, elle est recrutée en tant qu'enseignant-chercheur en physiologie dans l'équipe PRETA de TIMC-IMAG et dans le département Technologies d'Information pour la Santé de Polytech Grenoble, où elle est responsable de l'axe d'enseignement en physiologie ainsi que des stages et projets des élèves ingénieurs.

Les thématiques de recherche de Pascale s'articulent autour de la physiologie respiratoire et cardiaque. Plus précisément, ses intérêts scientifiques portent sur les modes ventilatoires, la « personnalité respiratoire », l'étude des mouvements des compartiments du thorax et de l'abdomen, la variabilité de la fréquence cardiaque et l'arythmie sinusale d'origine respiratoire, l'investigation de nouvelles méthodes d'évaluation de données respiratoires ou cardiaques.

Elle a contribué au montage du plateau expérimental sur volontaire sain de l'équipe PRETA, et a obtenu l'autorisation de lieu de recherche biomédicale et l'acceptation d'un protocole de recherche (Promoteur : CHUG, Investigateur : R Briot, 2008 à 2013). Ces autorisations ont été reconduites par l'équipe, et permettent actuellement de travailler sur les fonctions de respiration, déglutition et phonation (ANR e-Swallhome).

Elle a collaboré ou collabore avec : l'Hôpital Raymond Poincaré (service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles, Garches), l'Université d'Etat de Médecine et Pharmacie (Chisinau, République de Moldavie), le laboratoire de biophysique (faculté de Médecine de Sousse, Tunisie), les laboratoires grenoblois LIPhy et Gipsa-Lab, l'équipe BCM de TIMC-IMAG.

Pascale travaille actuellement sur la coordination chant-respiration, thématique née de la collaboration avec : N. Henrich-Bernardon, C. Savariaux (Gipsa-Lab), J. Curtet (Université Rennes 2) et M. Castellengo (IJLRA, Paris), qui vise à explorer, décrire et comprendre les mouvements respiratoires, phonatoires et articulatoires mis en jeu dans différentes techniques de chant diphonique. Dans ce cadre, les mouvements de la langue et des lèvres (Gipsa-Lab) et les mouvements ventilatoires du thorax et de l'abdomen (TIMC-IMAG) ont été enregistrés sur 6 chanteurs mongols en tournée en France.

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 Mathématique)

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

Céline Fontant

Daniel Jost

Angélique Stephanou

Fabien Pierrel

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard