

EDITO



Philippe Cinquin
 Directeur du laboratoire

TIMC-IMAG s'agrandit ! Bienvenue aux nouveaux entrants, et tout particulièrement aux deux nouvelles équipes qui viennent de se constituer, et qui renforcent nos capacités de recherche et d'innovation dans des domaines stratégiques. La conception de dispositifs médicaux implantables capables d'interagir mécaniquement avec les organes proches implique l'intégration de matériaux aux propriétés mécaniques originales et spécifiquement contrôlées, ainsi que la modélisation et la caractérisation des tissus du vivant : de jolis défis pour l'équipe BioMMat (Ingénierie biomédicale et mécanique des matériaux), qui connaît déjà très bien notre laboratoire pour avoir collaboré avec plusieurs de nos équipes depuis plus de 10 ans ! A l'échelle nanométrique, l'équipe SyNaBi (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques) prend aussi le pari un peu fou de s'appuyer sur une compréhension fine des solutions inventées par la nature dans la régulation des échanges entre l'intérieur et l'extérieur des cellules pour concevoir des objets aussi divers que des biopiles à membrane biomimétique ou des simulateurs de prostate destinés à permettre de tester de nouveaux biomarqueurs ou de nouvelles approches thérapeutiques. A peine intégrées, ces deux équipes multiplient les partenariats avec d'autres équipes de TIMC-IMAG, tout en poursuivant leurs nombreuses collaborations avec des équipes françaises et internationales.

Philippe Tracqui avait déjà commencé à inventer des projets collaboratifs avec ces deux nouvelles équipes. Son action de pionnier dans l'identification des problèmes posés par la dynamique cellulaire et tissulaire, puis dans leur résolution par des approches mathématiques et expérimentales originales, a permis d'initier une voie désormais largement reconnue et particulièrement fructueuse. Merci, Philippe, pour tout ce que tu as accompli, pour tout ce que tu nous as apporté, et pour toute l'énergie que tu vas continuer à mettre au service de ton prochain !

LES PARUTIONS DE TIMC-IMAG

Parution aux Editions Matériologiques du livre « Le vivant discret et continu – Modes de représentation en biologie théorique » édité par Nicolas Glade et Angélique Stéphanou

Cet ouvrage propose un ensemble de quatorze cours donnés à l'occasion de l'école de printemps 2012 de la Société Francophone de Biologie Théorique qui a eu pour but d'apporter un éclairage sur de nouvelles approches de modélisation pour décrire le vivant. Les chapitres abordent différents types de modélisation en se focalisant plus spécifiquement sur la nature continue ou discrète du modèle, en fonction de l'objet d'étude et de l'échelle d'observation. Une version électronique de cet ouvrage est également proposée par l'éditeur et enrichie de nombreux hyperliens sur les articles de référence et les sites internet d'intérêt. <http://www.materiologiques.com/Le-vivant-discret-et-continu-Modes>

Parution du livre « Le virus du Nil occidental » aux Editions Quae (coord. : Dominique Bicout)

Depuis une trentaine d'années, on constate partout dans le monde une recrudescence des zoonoses, ces infections transmises entre les animaux et capables de contaminer des populations humaines de plus en plus nombreuses. Que savons-nous du virus du Nil occidental (*West Nile virus*) ? Certains aiment à croire que Alexandre le Grand, élève d'Aristote, en serait mort à son retour à Babylone en 323 avant J.-C. après son périple asiatique. Ce virus, transmis par des moustiques, est devenu un vrai problème de santé publique sur le continent américain, notamment aux États-Unis depuis son apparition à New York en 1999. Qu'en est-il de la situation en France où le virus a été décrit pour la première fois en 1960 ? Quels sont les systèmes de surveillance et axes de recherches ? Construit à partir des contributions de scientifiques, cet ouvrage traite des différents aspects de l'éco-épidémiologie du virus West Nile. <http://www.quae.com/fr/r2889-le-virus-du-nil-occidental.html>



LA MECANOSENSIBILITE CELLULAIRE, UN HOMMAGE AUX TRAVAUX DE PHILIPPE TRACQUI



Philippe Tracqui, DR CNRS

Philippe a été l'un des promoteurs de notre Lettre scientifique TIMC e-Mag, qui d'ailleurs lui doit son nom !

A l'occasion du départ de Philippe Tracqui vers une nouvelle vie professionnelle, nous avons souhaité lui dédier cet article pour ce qu'il a construit au sein de TIMC-IMAG à travers sa vision et son approche profondément pluridisciplinaire de la recherche, non seulement dans le sens d'unir des acteurs de compétences diverses, mais également en devenant lui-même un chercheur multi-compétent par l'acquisition de la pratique et de la culture des autres disciplines.

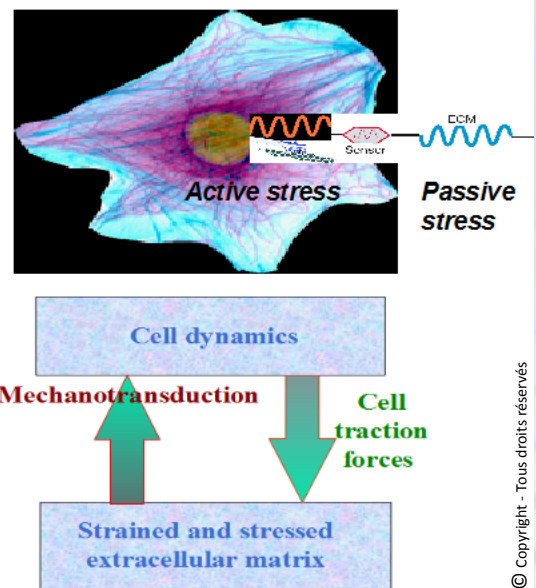
La question qui a sous-tendu son travail de recherche a été de déterminer comment la cellule perçoit son environnement mécanique, comment la distribution spatiale des contraintes et déformations, intra et extracellulaires, renvoyée par cette exploration de l'environnement, modifie le comportement cellulaire, comment des architectures tissulaires spécifiques, auto-organisées, peuvent émerger de ces interactions mécaniques bi-directionnelles et des voies de mécanotransduction qui y sont associées. Pour y répondre, il a entrepris de développer des bancs de mesures mécaniques associés à des techniques de traitement de l'image pour analyser et décrypter l'agencement des phénomènes qui constituent la chaîne de mécanotransduction, mettant constamment en œuvre une double approche qui couple l'expérience à la modélisation théorique. Toujours dans l'idée que la théorie et l'expérimentation sont indissociables, il a créé en 2001 l'équipe DynaCell pour « Dynamique Cellulaire » en s'associant avec l'équipe EPHE dirigée par le biologiste Xavier Ronot. DynaCell s'est structurée au fil des années, agrégeant continuellement de nouvelles compétences. En 2010, fusionnant avec l'équipe RFMQ dirigée par Yves Usson, DynaCell devient DyCTiM, Dynamique Cellulaire Tissulaire et Microscopie fonctionnelle.

L'équipe, qui réunit aujourd'hui des compétences en modélisation théorique et expérimentale de la cellule et du tissu, ainsi qu'en imagerie et en manipulation biomécanique, poursuit les efforts de Philippe, visant à mieux comprendre comment les cellules réagissent et s'organisent face aux évolutions de l'environnement et comment ces processus sous-tendent le développement de pathologies parmi les plus létales tels que les maladies cardiovasculaires et le cancer. Les questions fondamentales autour de la mécanosensibilité cellulaire sont plus que jamais au cœur de la compréhension de ces pathologies.

PHILIPPE TRACQUI...

... rejoint le laboratoire TIMC au milieu des années 1990. Il contribue à développer la filière du DEA « Modèles et Instruments en Médecine et Biologie » où il enseigne les principes de la morphogénèse et des systèmes dynamiques. Parallèlement il joue un rôle actif au sein de plusieurs organisations scientifiques et sociétés savantes, et en particulier la Société Francophone de Biologie Théorique, pour laquelle il organise plusieurs écoles et séminaires et dont il a été le vice-président jusqu'à cette année.

Interactions cellule-environnement et mécanotransduction



© Copyright - Tous droits réservés

[1] Investigating metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 mechanosensitivity to feedback loops involved in the regulation of in vitro angiogenesis by endogenous mechanical stresses. Dao Thi MU, Trocmé C, Montmasson MP, Fanchon E, Toussaint B, Tracqui P. Acta Biotheor. 2012 Jun;60(1-2):21-40. / [2] Nonlinear elastic properties of polyacrylamide gels: Implications for quantification of cellular forces. Boudou T, Ohayon J, Picart C, Pettigrew RI and Tracqui P, Biorheology 46:191-205 (2009) / [3] The motility of normal and cancer cells in response to the combined influence of the substrate rigidity and anisotropic microstructure. Tzvetkova-Chevolleau T, Stéphanou A, Fuard D, Ohayon J, Schiavone P, Tracqui P. Biomaterials. 29(10):1541-51 (2008) / [4] Mechanical instabilities as a central issue for in silico analysis of cell dynamics, Tracqui P. Proc. IEEE, 94(4) : 710-724, 2006.

NOUVELLE EQUIPE « BIOMMAT »

Denis Favier, PR UJF

L'équipe BioMMat (Biomedical and Mechanical engineering of Materials) est constituée de 3 enseignants-chercheurs et 1 professeur agrégé UJF, rattachés à l'UFR Phitem et actuellement 7 doctorants (dont 2 en co-direction avec GMCAO) et 2 post-doctorants. Les travaux de recherche concernent le comportement mécanique de biomatériaux, que ce soient des matériaux naturels du vivant ou des matériaux artificiels utilisés en ingénierie médicale. Parmi ces derniers, l'équipe étudie plus particulièrement les alliages à mémoire de forme Nickel-Titane, les élastomères silicones et plus récemment les polymères bio-résorbables.

Ces études reposent sur des caractérisations expérimentales faisant appel à des techniques modernes d'essais et de mesure (mesure de champs de déformation et de champs thermiques par caméra Infra-Rouge) permettant la compréhension des phénomènes physiques responsables du comportement thermomécanique de ces matériaux. Elles permettent le développement de lois de comportement de ces matériaux, qui sont implantées dans des codes de simulation numérique, en particulier code Eléments Finis type Abaqus.



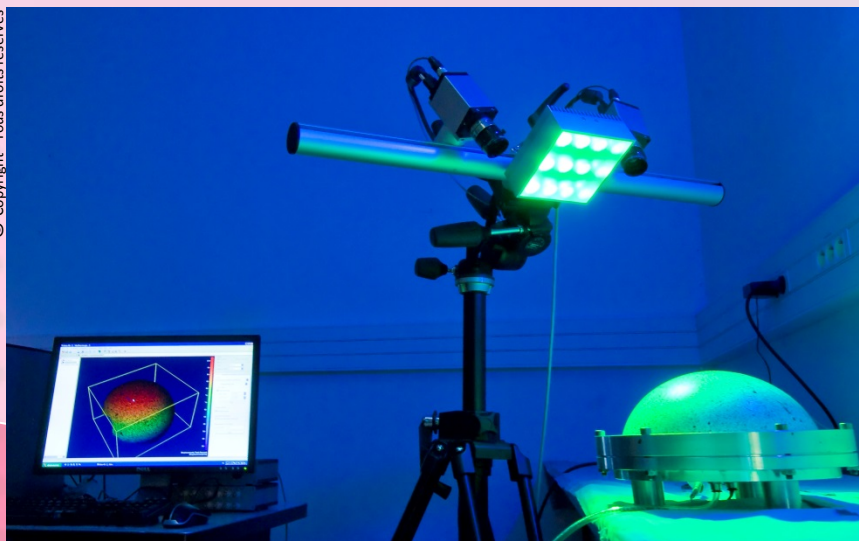
© Copyright - Tous droits réservés

Composite architecturé tubulaire constitué d'un tissu tricoté en NiTi enrobé dans une matrice silicone (Collaboration Université de Rennes et Académie des Sciences de Prague). Les rigidités et anisotropie sont modulables par :

- les paramètres géométriques des fils, mailles, épaisseur, diamètre,...
- le contrôle des comportements du NiTi (par traitement thermique) et du silicone (par réticulation).

Dans le but de concevoir des dispositifs médicaux tels que des prothèses, orthèses ou autres dispositifs, l'approche précédente de modélisation peut être utilisée soit pour concevoir ces applications à partir de matériaux existants, soit pour concevoir des matériaux architecturés ayant des propriétés mécaniques optimisées ou proche de celles de matériaux du vivant. Ceci est atteint grâce à une structuration des matériaux à une échelle « mésoscopique », intermédiaire entre la microstructure de la matière (échelle « microscopique ») et l'application (échelle « macroscopique »). Cette structuration peut faire appel à des configurations géométriques conférant aux biomatériaux architecturés des propriétés spécifiques ; des exemples sont des structures de type tricot, plaques crénelées, structure nid d'abeille obtenue par empilement de tubes. Un autre type d'architecture est basé sur la création de gradients de propriétés obtenus par des gradients de réticulation dans les élastomères et des gradients de traitements thermiques dans les alliages à mémoire de forme.

Essai de gonflement de membranes circulaires, sur matériaux fortement déformables. Mesures des champs de déplacements, déformations et courbures. Cet essai hétérogène apporte une information très riche sur le comportement du matériau qui est sollicité en traction biaxiale (équibiaxiale au sommet, plane en périphérie), car l'état de contrainte et déformation est connu en tout point.



© Copyright - Tous droits réservés

NOUVELLE EQUIPE « SYNABI »

Donald Martin, PR UJF

L'équipe SyNaBi (Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques) est née d'une nouvelle thématique de l'équipe GMCAO visant à produire de l'énergie électrique par le corps humain pour alimenter la future génération de robots implantables (cf Lettre TIMC e-Mag n°3). De façon plus générale, SyNaBi a pour cible des recherches fondamentales et appliquées des nanobiotechnologies et les systèmes membranaires biomimétiques. A l'heure actuelle, l'équipe pilote 2 grands projets : Le développement de biopiles implantables et le développement d'une puce 3D permettant le diagnostic du cancer de la prostate par des approches biomimétiques (voir rubrique subventions en bas de page).

Trois axes de recherche s'imbriquent pour étudier et développer ces systèmes : le premier concerne la bioélectrochimie et la biochimie, le second la biologie moléculaire et cellulaire, et le troisième les membranes biomimétiques et la bio-ingénierie. L'équipe est composée de 4 permanents (3 chercheurs et 1 ingénieur d'études), 3 post-doctorants, 2 thésards et 1 technicienne à mi-temps. Un autre post-doctorant rejoindra SyNaBi fin 2013 (Dr Marco Maccarini). Elle est dirigée par le [Pr. Martin](#).

SyNaBi dispose de 2 plates-formes : une plate-forme d'électrochimie comprenant 2 potentiostats (Biologic VSP300 et VSP) et un ensemble d'appareillages spécifiquement dédiées à l'étude des phénomènes électriques membranaires : système complet de patch-clamp (Axon, Molecular Devices, Scientifica) et de spectroscopie d'impédance (Tethapod, Tethapatch + potentiostat 466).



© Copyright - Tous droits réservés

Devant : Afaf Oulmi (M2), Sarra El Ichi (post-doc), Géraldine Penven (doct.), Faezeh Gerayeli (doct.), Malika Hamel (tech), Lavinia Liguori (post-doc)

Derrière : Jean-Pierre Alcaraz (IE), Philippe Cinquin (PUPH), Don Martin (Pr), Abdelkader Zebda (CR), Landry Gayet (post-doc)

En plus des collaborations personnelles des membres de l'équipe, SyNaBi a des collaborations formelles à différents niveaux : (i) avec d'autres équipes de TIMC-IMAG (GMCAO, TheREX, DyCTim) à travers des projets communs, (ii) avec un autre laboratoire de l'UJF (DCM), (iii) avec des laboratoires d'autres institutions de Grenoble : l'INPG (LGP2 – UMR 5518), CEA (Biomics), CEA-LETI, MINATEC, et la Fondation Nanosciences. De plus, SyNaBi collabore avec 5 sociétés privées : Sorin Group, Synthelis SAS, SDXTetheredMembranes Pty Ltd, Creamedix GmbH et Biopic.

EN BREF

Subventions : l'équipe est coordinatrice d'un grand projet d'Investissement d'Avenir [IBFC](#) (ANR Nanobiotechnologies, ANR-10-NANO-03-01, 2,2M€, 2012 – 2015) et de deux ANR : [M-GBFC](#) (ANR Emergence, EMMA-043, 0,155M€, 2010 – 2013) et [BROCCOLI](#) (ANR Blanc, ANR-11-BSV5-009; 0,484M€ ; 2012 – 2014)

Compétences et mots-clés : biologie moléculaire et cellulaire, biochimie, biocapteurs, biopile enzymatique, microfluidique, bio-ingénierie, bio-polymères, polyélectrolytes, protéines membranaires, transport membranaire.

QUOI DE NEUF EN VALO ?

Biotech : Une micro-seringue biodégradable pour délivrer des protéines in vivo

L'équipe TheREx a breveté le détournement du système de sécrétion de type 3, micro-seringue bactérienne, pour vectoriser des protéines d'intérêt thérapeutique, entre autres pour l'immunothérapie active du cancer. Afin de garantir un niveau de sécurité acceptable pour une utilisation en clinique, une seconde génération de vecteur dit mort mais métaboliquement actif (MMA) a été mise au point (issue des travaux de Le Gouëllec et al. qui a fait la couverture de *Molecular Therapy*, cf ci-contre). Brièvement, un traitement photochimique permet d'obtenir des bactéries incapables de se répliquer mais capables de synthétiser et d'injecter les protéines d'intérêt dans les cellules présentatrices d'antigène in vivo (brevet WO 2013/087667). MMA BacVac stimule une réponse immune cellulaire T cytotoxique spécifique et est moins cytotoxique. Enfin, ce vaccin est efficace dans un modèle tumoral préclinique murin. L'ensemble de ces résultats confirme l'intérêt de poursuivre les travaux de recherche sur la bactérie MMA BacVac comme vecteur d'immunothérapie active.



PMID 23531551

ZOOM SUR UN CHERCHEUR



Sophie Park, PU-PH, UJF

Le Pr Sophie Park est arrivée dans l'équipe TheREx en septembre 2013, recrutée comme PU-PH à l'université Joseph Fourier, à la clinique universitaire d'hématologie du Pr J.Y. Cahn.

Elle a fait toutes ses études médicales et scientifiques à Paris V et Paris VII, à l'Institut Cochin (équipe P. Mayeux / C. Lacombe INSERM U1016) qui dispose d'une expertise reconnue dans la biologie du globule rouge, les syndromes myélodysplasiques (SMD, un état préleucémique touchant les personnes âgées), les voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), et la protéomique. Elle a complété ses recherches post-doctorales au Cancer Research UK à Londres dans le laboratoire de recherche sur les cellules

souches hématopoïétiques de Dominique Bonnet, où elle a acquis des connaissances dans l'identification et la compréhension des cellules souches normales et leucémiques et de la niche hématopoïétique, avec une expertise dans la transduction lentivirale dans les cellules CD34 + triées, dans les co-cultures de type LTC- IC, et dans les modèles de souris NODSCID pour les LAM.

Sophie a reçu le prix Robert Zittoun de la Société française d'hématologie en 2013 pour son important travail sur l'anémie dans les SMD. Elle a une forte implication personnelle en hématologie, à la fois scientifique et clinique, avec plus de 60 publications dans les domaines de l'anémie, les voies PI3K/mTOR / FOXO, les cellules souches leucémiques et les LAM.

Elle envisage de monter une thématique de recherche au sein de l'équipe TheREx sur l'étude du micro-environnement dans les SMD et sur les interactions du fer et du stress oxydatif dans les cellules souches normales, issues de SMD et de LAM, en collaboration avec le laboratoire d'exploration de l'hématopoïèse (Pr P.Mossuz), l'EFS (Pr F.Garban, Dr D.Laurin), la plateforme Biochimie des Cancers (Dr V.Persoons), et le CEA (Dr JM.Moulis).



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

Michael Blum

Céline Fontant

Angélique Stephanou

Jocelyne Troccaz

Graphisme

Mélissa Pignard