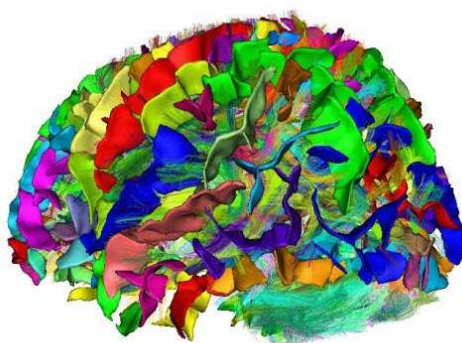


DOSSIER DE PRESSE



MIRCent, l'imagerie médicale au service des thérapies innovantes

20 novembre 2008

CONTACTS PRESSE : CEA / Service Information-Media

Damien LARROQUE Tél. : 01 64 50 20 97 - damien.larroque@cea.fr

Céline GAIFFIER Tél. : 01 46 54 93 71 - celine.gaiffier@cea.fr

Priscille RIVIERE Tél. : 01 44 23 60 97 - priscille.riviere@inserm.fr

CEA Saclay / Siège
 Direction de la Communication
 Service Information-Média
 91191 Gif-sur-Yvette Cedex
 Tél. : (33) 01 64 50 20 11
 Fax : (33) 01 64 50 28 92
www.cea.fr/presse

Sommaire :

MIR Cen, l'imagerie médicale au service des thérapies innovantes

3 Qu'est-ce que MIR Cen ?

- 3 Une plate-forme pluridisciplinaire et intégrée
- 5 Un élément clef du dispositif de recherche en imagerie en Ile-de-France
- 6 MIR Cen et le centre CEA de Fontenay-aux-Roses
- 7 Un ensemble ouvert à la communauté scientifique et hospitalière qui constituera un pôle d'excellence de niveau international
- 7 MIR Cen au sein de la recherche en neurosciences

8 Les thèmes de recherche de MIR Cen

11 Les stratégies thérapeutiques

- 12 La thérapie cellulaire
- 13 La thérapie génique

16 La mise au point des modèles biologiques

17 Le développement des techniques d'imagerie

- 17 Identification de nouveaux marqueurs
- 17 Développement d'outils informatiques d'analyse

18 MIR Cen, un plateau technique de pointe

- 18 L'imagerie fonctionnelle
- 21 Laboratoires dédiés aux études comportementales, anatomiques et électrophysiologiques
- 22 Les zones d'hébergement pour les animaux
- 22 MIR Cen et la sécurité

24 Les partenariats de MIR Cen

- 24 Partenariats universitaires
- 24 Partenariats nationaux
- 24 Partenariats européens
- 24 Partenariats mondiaux
- 25 Partenariats Industriels

26 MIR Cen en quelques dates

27 Glossaire

Qu'est-ce que MIRCen ?

Face aux enjeux de santé publique que constituent les maladies neurodégénératives, hépatiques, cardiaques et infectieuses, le CEA et l'Inserm se sont associés pour créer MIRCen centre de recherche préclinique intégré. Ses missions : étudier et comprendre ces pathologies ; développer et évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques : géniques, cellulaires, chirurgicales, médicamenteuses.



Le bâtiment MIRCen : avec ses équipements, un investissement de 33 millions d'euros.

L'enjeu de ces recherches est également de contribuer à réduire le temps de développement de nouvelles thérapies et, par conséquent, leur coût.

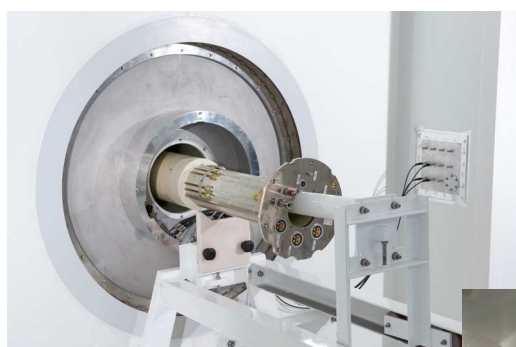
Une plate-forme pluridisciplinaire et intégrée

MIRCen met à la disposition de la centaine de chercheurs qu'elle fédère, médecins, physiciens, neurobiologistes, virologistes et spécialistes de l'imagerie, des ressources exceptionnelles, actuellement sans équivalent en France. En effet, MIRCen sera l'un des seuls centres au monde à disposer, sur un même plateau, de techniques d'imagerie fonctionnelle radio-isotopiques et anatomiques, de

savoir-faire en biologie moléculaire, cellulaire, de laboratoires et d'animaleries de sécurité microbiologique de niveaux 2 et 3 dédiées aux études comportementales, anatomiques et électrophysiologiques.

MIR Cen en quelques chiffres :

- 100 chercheurs, ingénieurs, techniciens
- 8 500m² de laboratoires
- 1 système d'Imagerie par résonance magnétique (IRM) 7T
- 3 caméras micro-TEP



Installation de l'IRM 7 teslas, dont la sensibilité est 4 fois supérieure à celle atteinte par les IRM installés dans les hôpitaux.



Un élément clef du dispositif de recherche en imagerie en Ile-de-France

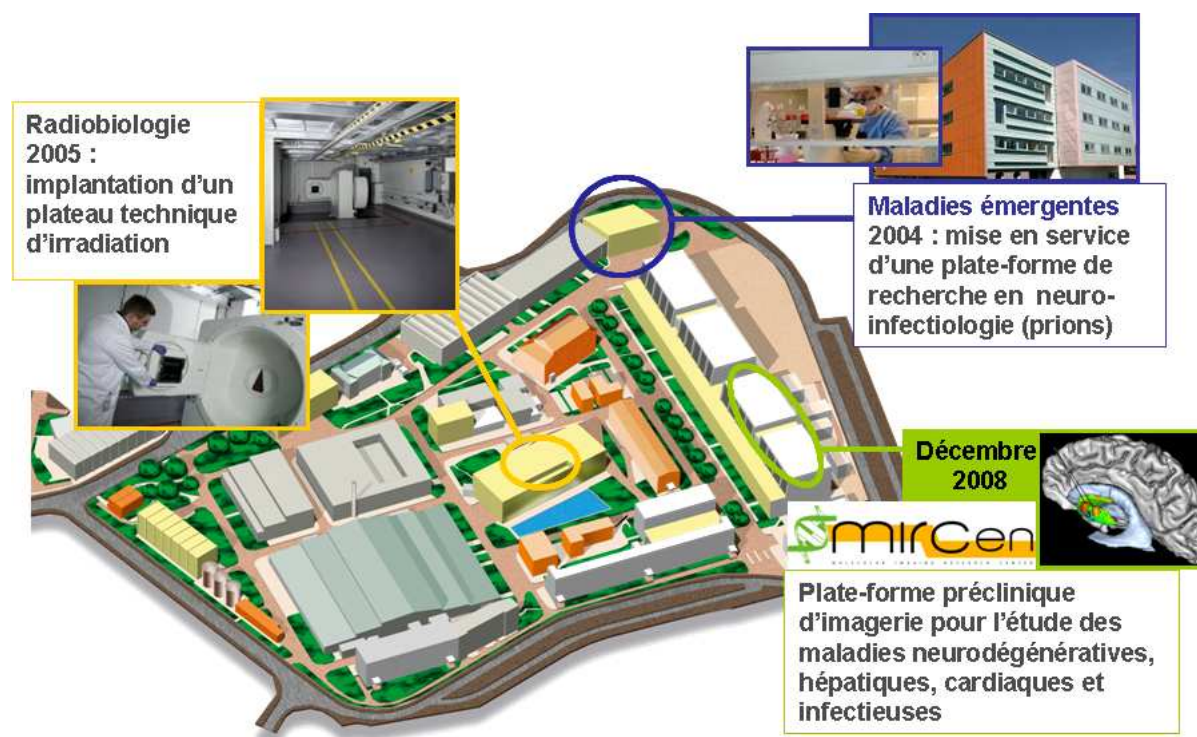
MIRcen vient compléter les deux centres de recherche en imagerie de la Direction des sciences du vivant du CEA que sont le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ), à Orsay, et le centre d'imagerie en champs intense, NeuroSpin, à Saclay. Ces trois installations offriront à l'Ile-de-France, un ensemble unique au monde de moyens et de compétences en imagerie biomédicale, allant de la recherche préclinique à la clinique.



MIRCent et le centre CEA de Fontenay-aux-Roses

Le centre CEA de Fontenay-aux-Roses est le berceau du nucléaire civil français. Ses installations nucléaires, aujourd'hui à l'arrêt, font l'objet d'un important programme d'assainissement-démantèlement, ce qui fait de ce centre de 10 hectares, situé aux portes de Paris, un site à fort potentiel de reconversion. Depuis 2005, ce centre de recherche est placé sous la responsabilité de la Direction des sciences du vivant du CEA et son avenir est entièrement tourné vers la biologie, avec pour ambition de devenir un pôle européen de recherche et d'innovation pour les technologies biomédicales.

La plateforme MIRCent est un élément clef de ce dispositif. Elle s'inscrit dans la dynamique initiée en 2004 avec l'implantation de Neuroprion, plate-forme de recherche sur les maladies à prions unique en Europe comprenant un espace réservé à l'accueil d'industriels dans les domaines des biotechnologies et de l'environnement.



Un ensemble ouvert à la communauté scientifique et hospitalière qui constituera un pôle d'excellence de niveau international

MIRCEN reçoit des chercheurs qui ne bénéficient ni des infrastructures, ni des équipements nécessaires pour poursuivre leurs travaux au sein de leurs laboratoires d'origine. Les chercheurs résidents aident les équipes accueillies à assurer le transfert vers le pré-clinique de projets préalablement développés et validés dans leur propre laboratoire. Membre fondateur du RTRA « Ecole des neurosciences de Paris », MIRCen accueillera dès 2009 des équipes du CEA, de l'Inserm et du CNRS, des universités (notamment Paris-Sud) et des hôpitaux d'Ile-de-France (Pitié-Salpêtrière, Henri Mondor) avec lesquels il développera en étroite collaboration ses programmes de recherche. MIRCen est également actif au sein de six réseaux d'excellence Européens : NeuroNE, DiMI, Clinigene, Xenome, NeuroStemCell, NeuGene.

MIRCen au sein de la recherche en neurosciences

Les maladies du système nerveux (maladies neurologiques et psychiatriques, déficits sensoriels) constituent un enjeu capital en santé publique. Plus du tiers de la population est ou sera touchée par l'une de ces affections dont l'évolution est souvent chronique et invalidante en raison de l'absence de traitements spécifiques. Les maladies neurodégénératives sont particulièrement fréquentes et leur prévalence augmente avec le vieillissement de la population. Environ 800.000 Français souffrent de maladie d'Alzheimer, 120.000 de maladie de Parkinson et 60.000 de sclérose en plaques. L'épilepsie et les accidents vasculaires cérébraux sont également des pathologies particulièrement fréquentes. Les déficits auditifs et visuels touchent plus de 5 millions de personnes.

Actuellement les équipes de recherches sont capables d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques par la compréhension des mécanismes de ces affections ou celle de leurs causes. Cette recherche amont doit conduire au développement et à la validation de nouveaux traitements. En aval, la recherche clinique française est capable de réaliser, dans de très bonnes conditions, les essais thérapeutiques chez les patients, en particulier grâce aux centres d'investigation cliniques (CIC) mis en place par l'Inserm avec différents hôpitaux universitaires. Un réseau de CIC experts est d'ailleurs dévolu aux essais pour les maladies du système nerveux. Le chaînon manquant que vient combler MIRCen se trouve à l'étape préclinique de l'évaluation des traitements. Grâce à son exceptionnel plateau technique et à sa capacité d'accueil d'équipes extérieures, MIRCen va accélérer l'étape de transfert de la recherche amont vers les applications thérapeutiques qui prend en général 5 à 10 ans.

Les thèmes de recherche de MIRCent

Chaque année, une fraction croissante de la population des pays développés est touchée par des affections hépatiques, cardiaques, neurologiques ou psychiatriques. Ainsi, en France, plus d'une personne sur 500 âgées de plus de 50 ans est directement concernée par une maladie dégénérative affectant le système nerveux central (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, sclérose en plaques). Les maladies infectieuses, qu'elles soient émergentes comme le Chikungunya ou installées comme le Sida, constituent des défis importants pour la société. Dans les pays développés, l'infarctus du myocarde est la première cause de mortalité de l'adulte de plus de 40 ans. Le foie, organe pivot de la plupart des voies métaboliques est aussi à l'origine de nombreuses pathologies gravement invalidantes, voire mortelles. Ces maladies demeurent pour la plupart dénuées de tout traitement efficace.

La plateforme technologique MIRCent s'inscrit au cœur de ces préoccupations de santé publique. Elle se positionne à l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche clinique et assure ainsi une continuité entre les équipes d'ingénieurs, de chercheurs et les praticiens hospitaliers pour développer de nouvelles thérapies qui feront reculer les pathologies neurodégénératives, infectieuses, cardiaques et hépatiques.



Quel que soit le projet de recherche, lorsqu'une nouvelle substance active a été développée, il faut d'abord la soumettre à des essais afin de tester son efficacité et son innocuité. Ces tests dits « précliniques » sont réalisés chez les animaux avant de passer à la phase d'essai clinique, réalisée chez l'homme.

Le développement d'une nouvelle molécule thérapeutique demande en moyenne 5 à 10 ans.

Plus les technologies utilisées pour les animaux sont proches de celles utilisées pour l'homme, plus le transfert des résultats obtenus est rapide et pertinent. Dans ce nouveau centre de recherche l'accent est mis sur les essais précliniques faisant appel à la thérapie génique¹, cellulaire² et médicamenteuse. Ces approches couplées à des méthodes d'imagerie, ainsi qu'à des techniques de pointe, ont pour objectif d'accélérer le développement de nouveaux médicaments en partenariat avec les industriels.

MIRCen s'est ainsi donné trois grandes missions :



Pour répondre à ces missions, les chercheurs développent plusieurs axes de recherche, avec pour objectifs :

- améliorer la compréhension des pathologies, en particulier de la mort cellulaire à l'origine des pathologies neurodégénératives, mais également des maladies infectieuses, hépatiques... ;
- développer des méthodes non traumatiques de suivis des lésions (étude du comportement, électrophysiologie), utilisables aussi bien chez l'animal que chez l'homme par le biais du développement des techniques d'imagerie (nouveaux marqueurs pour la tomographie par émission de positons, nouvelles méthodologies en imagerie RMN) ;
- valider et caractériser de nouveaux modèles animaux : description détaillée du phénotype des modèles animaux et de son évolution au cours du temps (caractères anatomiques, morphologiques, moléculaires et cellulaires, physiologiques, comportementaux, etc).
- définir puis valider de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques avant de les tester.

L'un des avantages de MIRCen par rapport à d'autres structures réside dans sa capacité à développer de nouvelles thérapies qui puissent ensuite être validées

¹ Thérapie dont le but est d'introduire chez un patient la copie normale du ou des gènes déficients responsables de sa maladie.

² Thérapie visant à remplacer des cellules déficientes ou disparues de l'organisme par des cellules saines.

directement chez l'homme dans des centres d'essais cliniques. Le passage du préclinique à la clinique se fait donc plus rapidement.

Parallèlement, les équipes MIRCen sont attentives aux investigations sur les alternatives à l'expérimentation animale menées à travers le monde, et auxquelles le CEA participe par le biais de ses recherches en nanobiotechnologie et en simulation numérique.

Les stratégies thérapeutiques

L'émergence des concepts de neuroplasticité³ et de neuroprotection, découlant de l'existence dans le cerveau adulte de modes de réparation neuronale que l'on croyait jusqu'alors réservés à l'embryon, associée à une meilleure connaissance des maladies neurodégénératives a permis le développement de stratégies thérapeutiques substitutives ou conservatrices encore inenvisageables il y a quelques dizaines d'années. Ces approches thérapeutiques, fondées en particulier sur deux types de procédés, la thérapie cellulaire et la thérapie génique, peuvent ainsi être mises en œuvre. Il est également devenu possible de suivre leur efficacité grâce aux techniques actuelles d'imagerie, qui permettent de visualiser simplement, et de façon non traumatique, le fonctionnement et l'activité des organes.

Les études précliniques menées dans ce domaine par les chercheurs de MIRCen ont permis le lancement de 5 essais cliniques en collaboration avec les hôpitaux Henri Mondor & Pitié-Salpêtrière

Les essais précliniques :

- Thérapies cellulaires (Parkinson et Huntington)
- Thérapies géniques (Parkinson et Huntington)
- Essais médicamenteux (Huntington, Parkinson)

Les essais cliniques :

- Greffe neuronale (Parkinson)
- Greffe neuronale (Huntington)
- Thérapie génique *ex vivo* (Huntington)
- Thérapie génique *in vivo* (Parkinson)
- Stimulation électrique (Parkinson)

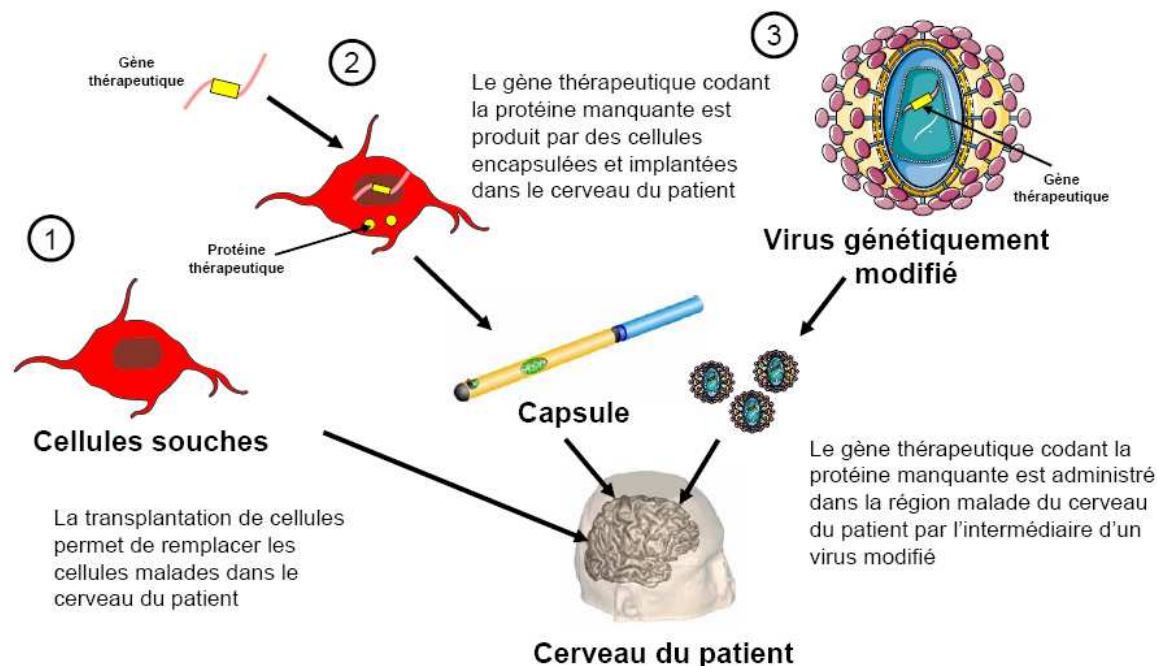
Au-delà du remplacement des cellules ou des protéines défailtantes, les thérapies géniques et cellulaires permettent également :

- d'évaluer des approches thérapeutiques palliatives et/ou préventives sans connaissance précise des mécanismes des maladies en question, en l'occurrence, Alzheimer, Parkinson... (ex : greffe neuronale) ;
- d'élaborer des traitements susceptibles de rétablir des fonctions cellulaires ou des voies métaboliques déficientes.

Dans ce nouveau centre de recherche, les chercheurs vont pouvoir développer de façon plus efficace de nouvelles thérapies pour les maladies neurodégénératives mais également cardiaques, hépatiques et infectieuses.

³ Le terme neuroplasticité désigne les facultés de réorganisation que l'on a mises en évidence dans le système nerveux. Elles sont dues à l'existence de cellules restées indifférenciées qui peuvent remplacer des neurones détruits accidentellement ou à la suite de dégradations métaboliques ou infectieuses ou encore à des mécanismes intrinsèques de réparation/adaptation spontanée.

Comment remplacer des cellules ou une protéine manquante ?



La thérapie cellulaire

L'origine de nombreuses maladies, telles que l'insuffisance cardiaque, les maladies neuromusculaires ou les affections du système nerveux, se trouve dans la déficience de certaines cellules de l'organisme. La thérapie cellulaire consiste à remplacer chez un patient des cellules déficientes par des cellules saines prélevées sur la personne malade elle-même ou sur un individu donneur.

Ainsi, une équipe MIRCen travaille au développement d'un traitement de la sclérose en plaque par autogreffe⁴ de cellules de Schwann⁵. Ces dernières, réimplantées dans un modèle animal simplifié de la maladie, ont réparé la gaine de myéline⁶ des fibres nerveuses altérée par la maladie. Les recherches actuelles visent à démontrer que la myéline formée par les cellules greffées restaure les fonctions motrices des sujets atteints.

Si l'utilisation des cellules adultes différenciées⁷ constitue une méthode de thérapie cellulaire, d'autres voies sont aujourd'hui explorées, comme l'emploi de cellules fœtales. L'implantation de cellules neuronales fœtales dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Huntington a en effet permis une amélioration de leur état.

⁴ Greffe où donneur et receveur sont la même personne.

⁵ Cellules assurant la myélinisation des fibres nerveuses, c'est-à-dire leur isolation électrique.

⁶ Substance constituée principalement de lipides qui sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses, comme le fait le plastique autour des fils électriques.

⁷ Cellules adultes différenciées : cellules qui ont acquis des propriétés spécifiques à leur type cellulaire.

nouvelle capable de prévenir ou de guérir des maladies. En effet, lorsqu'un gène est défectueux, c'est toute la chaîne de fabrication des protéines qui est touchée.

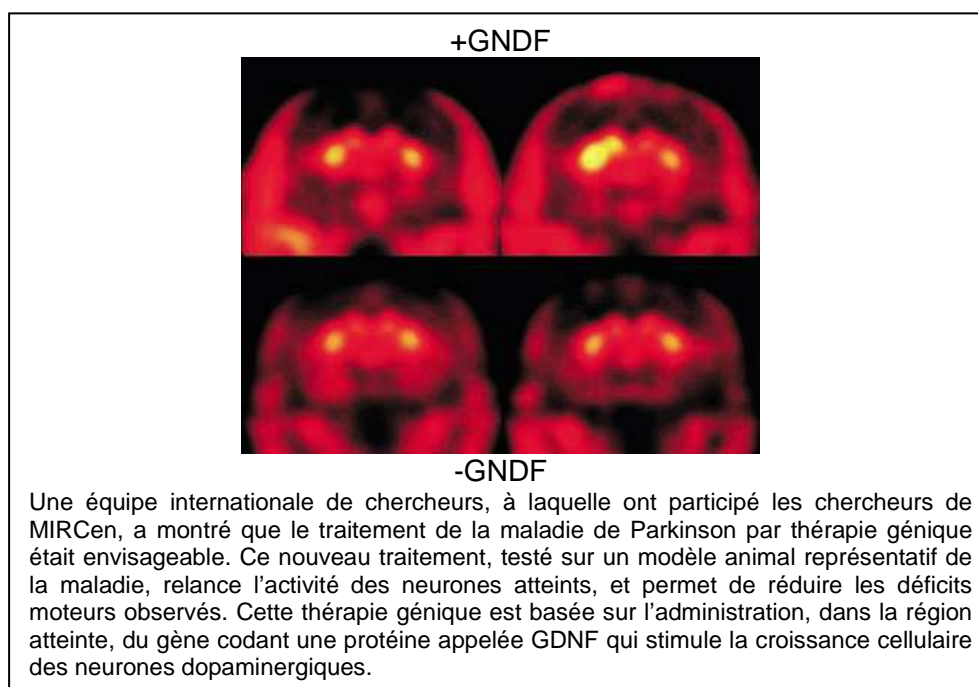
Trois voies peuvent être envisagées en thérapie génique :

- la réparation de l'ADN,
- le remplacement d'une séquence d'ADN dont le code est erroné,
- l'incorporation, dans le génome, d'une séquence d'ADN codant pour une protéine d'intérêt thérapeutique dite protéine « médicament ».

Ainsi, la plupart des méthodes actuelles de thérapie génique consistent en l'ajout d'un nouveau matériel génétique à celui existant. Pour introduire le gène thérapeutique dans les cellules du patient, en ciblant les malades sans altérer les saines, un intermédiaire appelé vecteur est nécessaire. Ce dernier joue un rôle décisif dans le mécanisme de thérapie génique puisqu'il doit contenir le gène, le compacter et le protéger de la destruction pouvant être provoquée par les agents physiques et biologiques actifs du milieu. Le vecteur est surtout capable de transférer ce gène dans le noyau des cellules cibles permettant ainsi son expression et la production de protéines sur une période suffisante pour obtenir un effet thérapeutique.

Certains chercheurs de MIRCen utilisent des vecteurs viraux. En effet, le virus est une entité biologique capable de libérer son matériel génétique dans le noyau d'une cellule hôte et qui utilise les constituants de cette cellule pour se multiplier. En thérapie génique, le vecteur viral est un virus modifié porteur du gène thérapeutique. Il est transformé afin de transférer le matériel génétique souhaité dans la cellule du patient sans entraîner de réaction immunitaire non désirée ni produire de protéines virales potentiellement délétères. On parle alors de vecteur défectif.

Certaines pathologies neurodégénératives, comme la maladie de Huntington ou de Parkinson, sont dues, totalement ou en partie, à des défauts génétiques. **Les chercheurs s'intéressent au moyen de corriger directement ces derniers par thérapie génique, ou de façon indirecte en utilisant la thérapie génique pour restaurer la croissance ou la fonction des neurones déficients.** Ils ont déjà obtenu des résultats très encourageants :



En 2008, pour la première fois, un essai clinique par thérapie génique a été lancé chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Cet essai, aboutissement d'une collaboration entre MIRCen, l'Hôpital Henri Mondor de Créteil et la société Oxford Biomedica Ltd, consiste à transférer, chez des patients atteints de Parkinson, des gènes codant pour la synthèse du neurotransmetteur dopamine qui en restaurant une neurotransmission normale pourrait entraîner une régression des symptômes moteurs typiques de cette maladie.

En collaboration avec I-STEM et la compagnie Genosafe d'Evry, les équipes de MIRCen développent une stratégie de thérapie génique pour le traitement des patients atteints de la maladie de Huntington. L'objectif visé est de ralentir, voire de bloquer, le processus neurodégénératif en utilisant un gène codant pour le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), une molécule dont les propriétés neuroprotectrices vis-à-vis de différentes atteintes toxiques ont été précédemment identifiées par les chercheurs de MIRCen.

Si les techniques de thérapie génique ont d'ores et déjà permis de nombreuses avancées, elles nécessitent encore d'être améliorées. **Les équipes MIRCen travaillent également sur des projets dont l'objectif est de permettre aux chercheurs de disposer d'approches de transfert de gènes éprouvées et validées pouvant être utilisées en routine clinique.**

La mise au point des modèles biologiques

Les pathologies étudiées à MIRCen sont des pathologies humaines. Pour mieux les comprendre, les chercheurs ont besoin d'en reproduire certaines caractéristiques à l'aide de modèles. Chaque fois que cela est possible, les chercheurs utilisent des modèles mathématiques ou des modèles *in vitro* (biologie moléculaire, culture de cellules). Mais aucun de ces modèles ne permet, aujourd'hui, de reproduire et de comprendre tous les mécanismes pathologiques associés aux maladies graves. Le recours à des modèles animaux reste aujourd'hui un moyen incontournable pour permettre d'avancer dans la connaissance des pathologies et de valider de nouveaux traitements.

Il existe des modèles naturels, parfois qualifiés de « spontanés ». Il s'agit d'animaux qui présentent naturellement des affections identiques à des maladies humaines, comme le diabète, l'hypertension, l'arthrite et les déficits immunitaires.

Microcebus murinus est un petit primate qui développe naturellement en vieillissant, entre 6 et 12 ans, des lésions du même type que celles observées dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Cela fait de lui un modèle des plus représentatifs pour l'étude de l'apparition et de l'évolution de la maladie puisque les méthodes d'imagerie permettent de le suivre tout au long de sa vie. Les chercheurs ont ainsi pu déterminer les différents stades de progression d'Alzheimer qui débute par une atrophie au niveau frontal (stade 1) pour finir par toucher l'ensemble du cerveau (stade 4).

Les chercheurs ont également recours à des modèles expérimentaux chez lesquels une pathologie est reproduite par injection ou intervention chirurgicale, par exemple dans la recherche d'une approche thérapeutique de remyélinisation du système nerveux central pour lutter contre la sclérose en plaque.

Enfin, le développement de modèles animaux peut se faire au moyen des techniques de génie génétique. Afin de mimer une maladie humaine dans un organisme animal, on introduit dans son patrimoine génétique des gènes adaptés. Ainsi, les travaux d'une équipe de MIRCen portent sur la mise au point de modèles pour la maladie de Huntington. Cette pathologie génétique dominante qui frappe en général des personnes entre 30 et 40 ans, entraîne gestes anormaux, troubles psychiques et déclin intellectuel aboutissant à une démence et au décès en quinze à vingt ans d'évolution. La responsable de cette maladie est la huntingtine, protéine dont la structure change chez les malades et forme des agrégats qui entraînent la mort des neurones. Pour progresser dans la compréhension de cette affection, les scientifiques ont introduit chez l'animal, la mutation génétique responsable de la maladie chez l'Homme, ouvrant ainsi de nouvelles voies pour chercher des molécules capables de supprimer la toxicité de la huntingtine anormale. Ce modèle va également permettre de tester des stratégies thérapeutiques très précoces pour agir bien avant l'apparition des signes de dégénérescence.

La mise au point d'un vaccin contre le VIH/SIDA ainsi que l'amélioration des traitements vis-à-vis du VIH passent obligatoirement par une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette infection. En raison de leur similitude avec l'homme, les modèles animaux suivis à MIRCen représentent un outil exceptionnel pour tester le risque et l'efficacité de nouvelles molécules, tout en limitant les essais thérapeutiques chez les malades.

Le développement des techniques d'imagerie

Grâce à l'imagerie médicale, il est possible d'observer le fonctionnement du cerveau chez des sujets vivants. En effet, ces examens sont réalisés de façon non invasive, c'est-à-dire sans chirurgie. Ils sont destinés à établir des diagnostics précoces et à évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Plusieurs équipes de MIRCen ont pour objectif de perfectionner ces techniques d'imagerie, travaillant à l'amélioration de leur précision et à l'élargissement de leur champ d'action.

Identification de nouveaux marqueurs

Des chercheurs de MIRCen travaillent à la mise au point de nouveaux biomarqueurs permettant de détecter des structures typiques de pathologies humaines. Ils recherchent, par exemple, des marqueurs des plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer à un stade préclinique, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes. Ainsi, des signes pourraient être détectés chez le patient entre 40 et 60 ans, permettant une prise en charge précoce des malades et, par la même, une augmentation de la réussite des traitements.

Développement d'outils informatiques d'analyse

L'appareillage d'imagerie produit, sous forme de fichiers informatiques, des images de deux types, anatomiques et fonctionnelles, qui doivent être visualisées et analysées. Des équipes de MIRCen travaillent au développement d'outils capables de traiter et de croiser ces données de différentes manières afin de les exploiter au mieux, d'en ressortir les informations les plus pertinentes.

Par exemple, sur des images obtenues par IRM chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, plusieurs centaines de plaques amyloïdes peuvent être visualisées. Afin de faciliter le travail de l'opérateur, un système de détection automatique de ces plaques a été mis au point. Le logiciel en question peut ainsi caractériser les lésions non seulement en les localisant spatialement mais aussi en mesurant leur taille, offrant ainsi la possibilité aux chercheurs de connaître leur distribution et de suivre leur évolution. Cet outil permet d'extraire des données produites un maximum d'informations. En les croisant avec d'autres paramètres, anatomiques et fonctionnels, le processus de progression de la maladie peut donc être mieux décrit. De plus, lors de tests de médicaments, cet outil permet d'évaluer l'efficacité de la thérapie.

MIRCCen, un plateau technique de pointe

Plate-forme préclinique d'imagerie pour le développement de thérapies innovantes, MIRCCen permettra de réaliser l'ensemble des évaluations comportementales mais aussi les tests d'innocuité et d'efficacité indispensables à la préparation d'essais cliniques. Le centre regroupera donc des technologies de pointe, outils indispensables à l'atteinte de ses objectifs.

L'imagerie fonctionnelle

Pour relever les défis qu'il s'est fixé, MIRCCen s'est doté de technologies avancées dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle. Celle-ci permet l'obtention d'informations *in vivo* et *in situ* sur le fonctionnement des organismes vivants, et ce, de manière non traumatique. Cette caractéristique se révèle particulièrement bien adaptée à l'étude du cerveau, conférant à l'imagerie fonctionnelle une place de choix parmi les outils à disposition de la recherche en neurosciences cliniques. Non seulement elle complète les données biologiques provenant d'autres approches (telles la biologie moléculaire, l'électrophysiologie, le comportement...), mais elle les affine également. Les images obtenues apportent des informations à la fois d'ordre anatomique (agencement des tissus dans les organes) et fonctionnel (état métabolique, par exemple).

En permettant d'appréhender les altérations cérébrales spécifiques aux différentes pathologies du système nerveux central et en offrant la possibilité d'un suivi quantifié de l'efficacité thérapeutique en cours de traitement, l'imagerie fonctionnelle est aujourd'hui devenue indispensable aux neurosciences cliniques.

Le développement de cette technologie à l'échelle moléculaire débouchera, à terme, sur une imagerie de l'expression des gènes (« imagerie moléculaire »), qui permettra de traduire l'immense gisement que constitue la connaissance du génome en information fonctionnelle, utilisable en physiologie, physiopathologie ou pharmacologie. Suivre, comprendre, prévenir ou traiter les maladies causées par des anomalies génétiques ou acquises lors du développement constitue l'enjeu même de ces techniques d'imagerie.

La spectroscopie RMN

La résonance magnétique nucléaire (RMN), technique de spectroscopie⁸ dont l'importance a été soulignée par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et médecine 2003 à ces concepteurs (Paul Lauterbur et Sir Peter Mansfield), repose sur l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Ceux-ci se comportent comme des aiguilles aimantées qui, lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée, changent d'orientation et émettent des signaux en retrouvant leur position d'origine.

⁸ Instrument permettant l'analyse par dispersion d'un rayonnement sous forme de spectre.

La spectrométrie RMN trouve de nombreuses applications. Par exemple, elle peut servir à déterminer des structures moléculaires telles que les protéines ou l'ADN. Elle est aussi utilisée sur le vivant, (spectroscopie *in vivo*) afin de faire de la caractérisation métabolique ou énergétique, ce qui peut permettre de déterminer la composition de lésions et de se rendre compte de l'efficacité d'un traitement.

La spectroscopie RMN fournit ainsi une méthode non invasive d'étude biochimique et métabolique du système nerveux central en permettant la quantification précise de plusieurs centaines de molécules chez le sujet vivant.

L'Imagerie par Résonance Magnétique

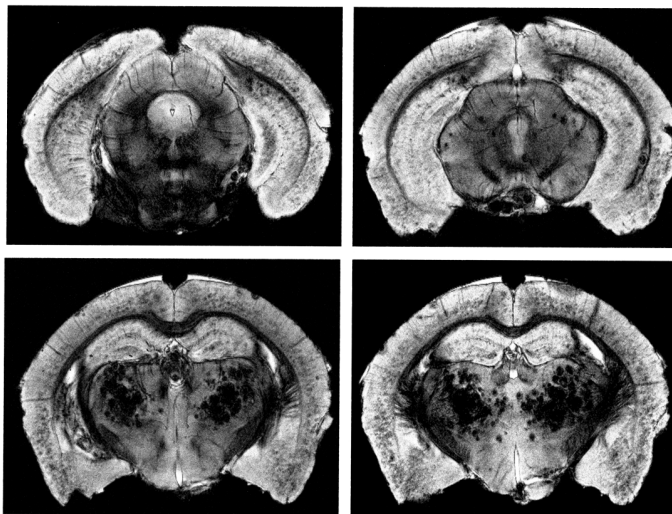
L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN) est une méthode d'imagerie fonctionnelle d'investigation *in vivo* non traumatique capable d'étudier des tissus dits mous, tels que le cerveau, la moelle épinière ou les muscles. L'IRM anatomique permet d'en connaître la structure tandis que l'IRM fonctionnelle donne la possibilité d'en suivre le fonctionnement ou le métabolisme.

Utilisant le phénomène de la résonance magnétique nucléaire (RMN) défini ci-dessus, l'IRM consiste à cartographier les molécules d'eau contenues à l'intérieur des tissus, permettant de ce fait de visualiser l'anatomie d'organes profonds et opaques, mais aussi et surtout l'activité des circuits cérébraux. Cette technique permet de produire des coupes virtuelles montrant les détails des structures cérébrales (matière grise, matière blanche) avec une précision millimétrique. Cette imagerie « anatomique » est utilisée par les radiologues pour la détection et la localisation de lésions cérébrales.

L'IRM utilise un champ magnétique élevé et homogène qui interagit avec les molécules d'eau, ainsi qu'un équipement électronique et informatique spécialisé qui permet de les détecter.

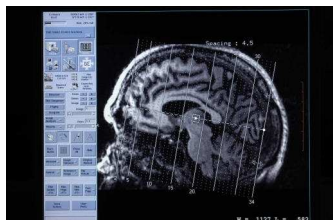
Alors qu'aujourd'hui la plupart des systèmes d'IRM installés dans les hôpitaux fonctionnent à des champs inférieurs ou égaux à 1,5 Teslas (T), MIRCen dispose

d'un IRM 7T d'un diamètre de 40 centimètres⁹ qui lui permettra d'obtenir une sensibilité quatre fois supérieure. Le développement de protocoles de recherche ambitieux exige en effet des appareils de champs supérieurs à 3 T sachant que plus le champ est élevé, plus grande est la sensibilité et meilleure la résolution



⁹ Plus le diamètre de l'aimant est petit, plus les champs magnétiques pouvant être atteints sont élevés.

spatio-temporelle pouvant être atteinte. A 7T, on arrive à une précision de quelques centaines de microns et de quelques centaines de millisecondes, offrant la possibilité de suivre l'activité cérébrale quasiment en temps réel. Ainsi, l'IRM 7T, contrairement aux IRM hospitaliers qui se limitent à l'étude de 'paquets' de quelques milliers de neurones, peut atteindre une résolution lui permettant de discerner l'unité fonctionnelle qui sous-tend l'activité cérébrale, c'est-à-dire le neurone lui-même.



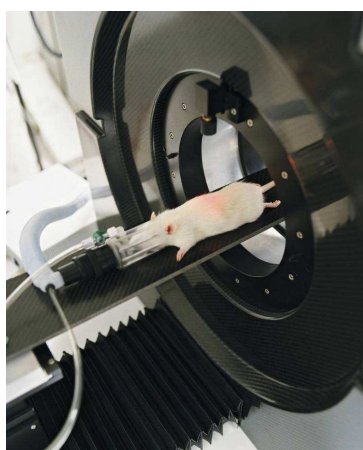
Différents aspects de sa conception font de l'IRM 7T de MIRCen un appareil unique au monde. Premièrement, la configuration et l'équipement particulier de l'installation, qui permettent de confiner la salle d'examen, autorise l'étude de modèles classés aux niveaux microbiologiques 2 et 3. Ces classements sont dus à la présence d'agents pathogènes dans les animaux, ou au fait que ceux-ci

ont fait l'objet d'une traitement génique. Ces animaux qu'il n'est habituellement pas possible d'étudier dans un IRM pendant la période suivant leur infection (primo-infection) ou au cours de celle couvrant la première étape de la thérapie génique, pourront donc être suivis grâce aux aménagements de l'instrumentation de MIRCen.

De plus, les composants externes de l'IRM ont été conçus pour résister à l'utilisation des produits agressifs indispensables à sa décontamination.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La TEP consiste à administrer à un organisme, principalement par voie intraveineuse, une molécule marquée avec un élément radioactif qui permet de suivre le fonctionnement d'un tissu ou d'un groupe de cellules de l'organisme. En effet, ces molécules marquées présentent les mêmes propriétés biologiques que leurs homologues non marquées. Elles émettent un signal physique détectable à l'extérieur de l'organisme donnant la possibilité de détecter et de quantifier, de manière non invasive, les anomalies du métabolisme cellulaire précédant habituellement l'apparition des anomalies de la structure des organes.



Rat passant une TEP

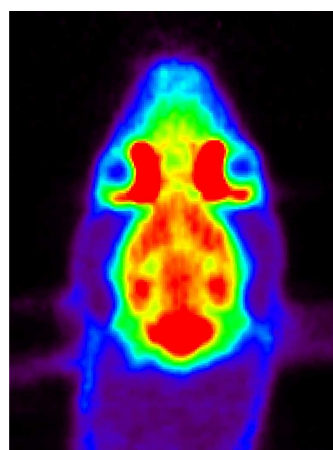


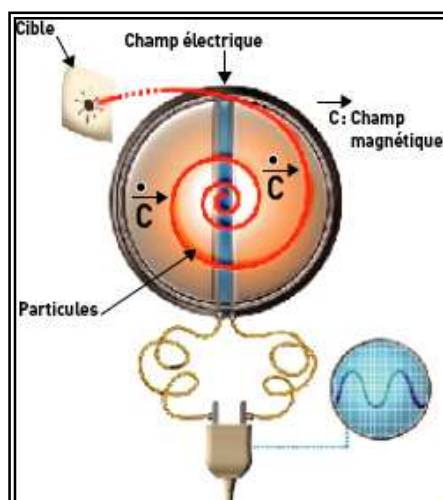
Image TEP du cerveau d'un rat

Cette technologie nécessite donc un ensemble de savoir-faire allant de la production du radio-isotope au traitement des images en passant par la synthèse

du radiotracer, son injection et l'acquisition des données. Autant de techniques maîtrisées par le CEA et dont bénéficiera MIRCen.

Principe de fonctionnement du cyclotron

Les atomes radioactifs de courte durée de vie, nécessaires pour l'imagerie nucléaire, sont obtenus à l'aide d'un cyclotron. Le cyclotron est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence qui utilise l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique pour délivrer un faisceau de particules accélérées. Ces particules, électriquement chargées (protons, deutons), décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'aux bords tandis que leur vitesse s'accroît. Elles parcourent ainsi plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projetées à très grande

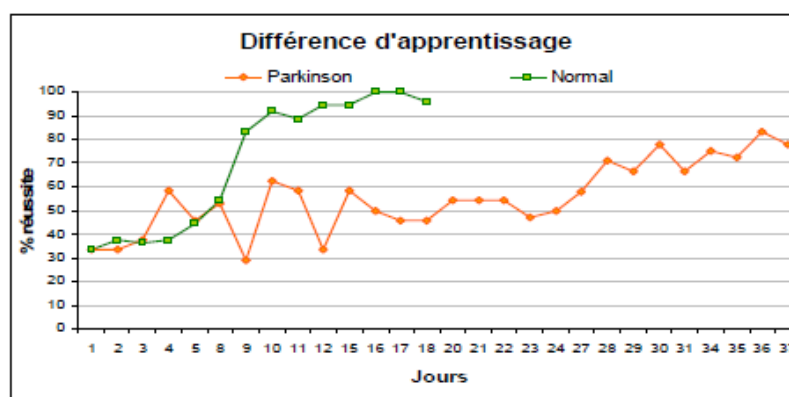


vitesse sur une cible située à quelques mètres. Il se produit alors des transmutations avec production d'isotopes radioactifs et des désintégrations d'atomes, lesquels retrouvent un état stable en émettant un rayonnement.

Si MIRCen n'est pas équipé de son propre cyclotron, la plateforme bénéficiera de celui du SHJF à Orsay, dont la proximité géographique est un atout.

Laboratoires dédiés aux études comportementales, anatomiques et électrophysiologiques

Afin d'analyser les troubles du comportement moteur et cognitif caractéristiques des maladies neurodégénératives (Parkinson, Huntington, Alzheimer), les chercheurs de MIRCen mettent au point des tests chez l'animal permettant de caractériser le comportement des individus sains et malades de façon non invasive. L'efficacité d'un traitement, avant son utilisation en clinique, est ainsi évaluée et validée. Par exemple, pour les aspects moteurs, les chercheurs étudient et comparent les gestes et les comportements d'un primate atteint de la maladie de Parkinson qui suit un traitement avec ceux d'un autre, également porteur de la maladie mais qui n'a pas de traitement.



Graphique obtenu suite à un test cognitif illustrant la différence d'apprentissage entre animaux sains et atteints de la maladie de Parkinson. Un animal sain met une dizaine de jours à comprendre l'exercice demandé, un singe malade, un peu plus d'un mois.

Des informations sur l'efficacité d'un médicament sont obtenues en analysant statistiquement les variations comportementales entre les animaux sains, les malades et les malades sous traitement.

Les travaux en électrophysiologie¹⁰ se font pour l'heure en collaboration avec des laboratoires d'autres structures (Hôpital Henri Mondor...). A terme, des équipes dédiées à ce type de recherches viendront compléter le plateau technique de MIR Cen.

Les zones d'hébergements pour les animaux

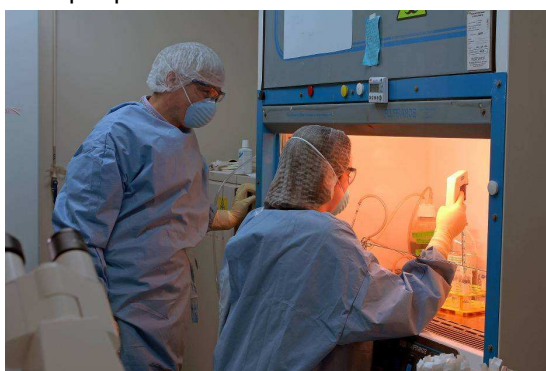
Pour valider de nouvelles thérapies chez l'homme, il est indispensable de tester les molécules en question chez des animaux et ce dans un ordre précis, déterminé par des instances réglementaires qui suivent tous les protocoles de recherche. Ainsi, avant de valider une thérapie ou un médicament chez un patient, les chercheurs doivent d'abord réaliser des tests chez des rongeurs, des rats ou des souris, puis chez des primates.

Que ce soient pour les rongeurs ou les primates, toutes les zones d'hébergement sont contrôlées et surveillées. Une équipe de vétérinaires et de zootechniciens s'assure du bien-être et de la sécurité des animaux en leur apportant tous les soins nécessaires. L'éclairage des animaleries est organisé de façon à reproduire l'alternance du jour et de la nuit, permettant aux pensionnaires de conserver leur rythme naturel.

MIR Cen et la sécurité

Des installations spécifiques sécurisées

Dès sa conception, tout a été pris en compte pour faire de MIR Cen une installation sécurisée et respectueuse de l'environnement. Certaines recherches développées à MIR Cen impliquent en effet l'utilisation de micro-organismes ou de pathogènes. En application du principe de précaution, des laboratoires dits L2 ou L3 ont été spécialement conçus afin d'éviter tout risque de dissémination potentielle d'agents biologiques ainsi que pour garantir la sécurité de l'homme, de l'environnement et des études elles-mêmes. Les animaleries dédiées à l'hébergement des animaux sont également construites en respectant les normes A2 et A3 de sécurité microbiologiques. Dans ces laboratoires et animaleries, les expériences sont faites dans des conditions de confinement microbiologique. Des sas restreignent l'accès



¹⁰ Etude des caractéristiques électrochimiques des êtres vivants.

aux laboratoires et maintiennent des conditions adéquates de surpression et dépression pour éviter toute sortie d'air hors des laboratoires par les portes. Dans ces laboratoires, l'air entrant et l'air sortant, renouvelés par des systèmes de climatisation, font l'objet d'une filtration et tous les effluents liquides et déchets sont inactivés (traitements chimique + thermique) avant leur évacuation. Pour pénétrer dans ces installations confinées, les personnes revêtent des tenues spécifiques qui sont détruites en sortie de zone contrôlée.

La station de traitement des déchets et des effluents

MIRCen dispose de plusieurs installations spécifiques pour gérer et traiter ses déchets solides et liquides. Ceux-ci subissent un traitement particulier en conformité avec la réglementation. Ainsi, MIRCen possède 5 autoclaves, appareils permettant de stériliser le matériel et les déchets solides, dont un de grande taille dédié à la stérilisation des cages des animaux. Les déchets solides sont conditionnés en poubelles biologiques jaunes, comme les déchets d'hôpitaux, avant stérilisation et sont incinérés après. Les déchets liquides, quant à eux, subissent 2 désinfections consécutives. La première se déroule dans les laboratoires où les effluents subissent un traitement au biocide, une substance qui permet de les désinfecter. Ensuite, les effluents arrivent dans une station de traitement équipée de plusieurs cuves, où ils subissent un 2ème traitement chimique avant d'être rejeté dans les égouts. La station de traitement est sous contrôle d'un poste de commande qui interdit tout rejet si la quantité de biocide injectée est inadaptée. En plus de ce traitement systématique des déchets, des contrôles des rejets sont effectués régulièrement avec une périodicité de 15 jours.



La station de traitement des effluents

Les partenariats de MIRCCen

MIRCCen développe de nombreux partenariats nationaux, européens et mondiaux auxquels vient s'ajouter une démarche d'interactions avec les associations de malades. Ainsi, un chercheur MIRCCen a été l'un des lauréats de l'association France-Alzheimer pour son projet intitulé « Evaluation des effets d'une immunothérapie anti-amyloïde chez les primates et développement d'un nouveau modèle primate de la maladie d'Alzheimer ».

Partenariats universitaires

Outre ses diverses missions scientifiques et industrielles, MIRCCen affiche également l'ambition de dispenser une formation d'excellence au niveau national et européen. En effet, l'ensemble de compétences et de techniques réunies au sein de MIRCCen en fait un pôle privilégié pour l'accueil et la formation d'étudiants en relation notamment avec les universités de PARIS VI, VII et IX...

Partenariats nationaux

Sur le plan national, MIRCCen s'inscrit dans la mise en place d'un réseau de "recherche translationnelle" regroupant un ensemble de structures qui balayent les champs des recherches préclinique et clinique. Les équipes de MIRCCen sont partenaires :

- du Neuropôle francilien, qui regroupe l'ensemble des institutions et établissements impliqués dans la recherche en neurosciences en Ile-de-France ;
- du RTRA École des Neurosciences de Paris Région, réseau thématique de recherche avancée (RTRA) regroupant la majorité des équipes d'excellence dans le domaine des Neurosciences en Ile-de-France.

Elles sont soutenues par le pôle de compétitivité Medicen Paris Région et collaborent avec de nombreux laboratoires et institutions de recherche telles que le service hospitalier Frédéric Joliot à Orsay, NeuroSpin à Saclay, mais également Istem à Evry ou l'institut du cerveau et de la moelle (ICM) à Paris. Le regroupement de ces structures constitue une force unique en Europe.

Partenariats européens

La Communauté Européenne a d'ailleurs jugé MIRCCen d'un grand intérêt puisque, dans une large mesure, ses travaux sont menés dans le cadre de six réseaux d'excellence :

- **NeuroNE**, qui a pour ambition la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques visant le traitement des maladies neuro-dégénératives et des lésions de la moelle épinière ;
- **DiMI**, créé pour identifier de nouveaux marqueurs dans le domaine de l'imagerie à des fins de diagnostic ;
- **CliniGene**, qui explore les avancées cliniques du transfert de gènes et doit permettre d'élaborer des protocoles fiables ainsi que d'établir des normes

européennes dans les domaines éthiques, de sécurité, de qualité, d'efficacité et de réglementation de ces thérapies.

- **Xenome**, qui s'intéresse au potentiel thérapeutique des xénogreffes pour le traitement de différentes pathologies, dont la maladie de Parkinson
- **Neugene**, qui porte sur le développement de thérapies géniques pour le traitement de la maladie de Parkinson
- **NeuroStemCell**, qui a pour but le développement de thérapies cellulaires pour les maladies de Parkinson et de Huntington en utilisant des cellules souches.

...et d'un STREP (Specific Targeted Research Project) baptisé **STEMS**, visant à déterminer les possibilités et les limites de la thérapie cellulaire dans le cas des accidents vasculaires cérébraux.

MIRCen est par ailleurs membre fondateur de **NECTAR** (Network of European CNS Transplantation et Restoration), qui a pour objectif la mise au point d'un protocole d'évaluation standardisée, destiné à tous les types de chirurgie du Parkinson (greffe neuronale, stimulation électrique et pallidectomie).

Partenariats mondiaux

MIRCen affiche également des ambitions au niveau mondial en créant des liens avec de nombreux laboratoires et institutions tels l'École Polytechnique Fédérale et l'Institut de physiologie de Lausanne en Suisse, l'Université de Cardiff au Pays de Galles, l'Université de Dundee en Écosse, l'Instituto Superiore de Sanita à Rome en Italie ou encore l'Université de Lund en Suède, ainsi qu'avec des organismes de recherche internationaux aux USA (Burnham Institute à La Jolla en Californie, Cornell University à New York, Rush Presbyterian Hospital à Chicago ou encore le Massachusetts Institute of Technology à Boston).

Partenariats industriels

Différents contrats portant sur des programmes de lutte contre les maladies neuro-dégénératives ont d'ores et déjà été signés avec de grandes compagnies pharmaceutiques (Ipsen-Beaufour, Sanofi-Aventis, Servier) et fondations américaines (High Q Foundation, Hereditary Disease Foundation).

C'est notamment le cas dans le cadre du pôle de compétitivité mondial Medicen Paris-Région, où la signature récente du projet TransAL lie pour trois ans MIRCen aux deux principaux industriels de la pharmacie développant des médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Les équipes de recherche MIRCen leur apporteront leur expertise afin de favoriser l'émergence de nouveaux médicaments contre cette pathologie.

De par ses collaborations variées, son dynamisme au sein des tissus régional, européen et international, mais également de par ses outils de pointes et ses compétences, MIRCen constitue un centre de recherche unique et original au service des grands enjeux de santé publique.

MIR Cen en quelques dates

Conception et réalisation du bâtiment :

- Octobre 2004 : choix du maître d'œuvre
- Juillet 2005 : approbation de l'avant-projet détaillé
- Juin 2006 : signature des marchés
- Mars 2006 : permis de construire
- Juin 2006 : début des travaux
- Novembre 2008 : réception du bâtiment

Mise en place du plateau technique :

- Février 2008 : réception et démarrage de l'IRM 7 teslas
- Novembre, décembre 2008 : équipements des laboratoires
- Courant 2009 : réception et démarrage des caméras TEP

Résultats marquants :

- 1994 : première publication sur la greffe neuronale dans le cas de la maladie de Parkinson
- 2000 : première publication sur la thérapie génique *ex vivo* dans le cas de la maladie de Huntington (CNTF)
- 2004 : première publication sur la greffe neuronale dans le cas de la maladie de Huntington
- 2008 : stimulation électrique (Parkinson, tremblement)
- 2008 : thérapie génique dans le cas de la maladie de Parkinson / ProSavin® (Oxford BioMedica)

A noter qu'avant de se situer sur le site de Fontenay-aux-Roses, les équipes de MIR Cen étaient installées au Service Hospitalier Frédéric Joliot ; c'est la raison pour laquelle, des résultats apparaissent avant 2008.

Glossaire :

Autogreffe : greffe où donneur et receveur sont la même personne.

Biomarqueur : En TEP, atome radioactif (marqueur) accroché à une molécule biologique active (vecteur). L'ensemble va se fixer sur la zone que l'on veut visualiser.

Cellule souche : cellule qui peut d'une part donner des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et, d'autre part, virtuellement se renouveler indéfiniment.

Huntingtine : principale protéine impliquée dans la maladie de Huntington.

IRM : L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est une technique d'imagerie médicale permettant d'avoir une vue 2D ou 3D d'une partie du corps, notamment du cerveau. Elle est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN).

Modèle animal : animal ayant une affection similaire à une pathologie humaine et servant de modèle pour l'étude de cette maladie.

Les modèles animaux peuvent être répartis dans différentes catégories :

- Modèles naturels ou « spontanés », qui présentent de façon naturelle une pathologie similaire à une maladie humaine.
- Modèles expérimentaux chez qui les chercheurs reproduisent expérimentalement une affection par injection chimique ou intervention chirurgicale.
- Modèles génétiquement modifiés chez qui le code génétique est modifié afin d'entraîner l'apparition de la pathologie à étudier.
- Modèles négatifs qui présente des résistances à une affection donnée et dont l'étude permet de comprendre les causes et les bases physiologiques de cette résistance.
- Modèles orphelins qui présentent naturellement des affections n'ayant pas d'équivalent chez l'homme.

Plaques amyloïdes : accumulations extracellulaires de protéines impliquées dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

TEP : La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable.

Thérapie Cellulaire : consiste à remplacer chez un patient des cellules déficientes par des cellules saines prélevées sur la personne malade elle-même ou sur un individu donneur.

Thérapie génique : stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie.

RMN : La résonance magnétique nucléaire (RMN), est une technique de spectroscopie reposant sur l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Ceux-ci se comportent comme des aiguilles aimantées qui, lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée changent d'orientation et émettent des signaux en retrouvant leur position d'origine.

Spectroscopie : Instrument permettant l'analyse par dispersion d'un rayonnement sous forme de spectre.

Vecteurs viraux : en thérapie génique, virus transformé afin de transférer le matériel génétique souhaité dans une cellule du patient sans entraîner de réaction immunitaire non désirée ni produire de protéines virales potentiellement délétères.