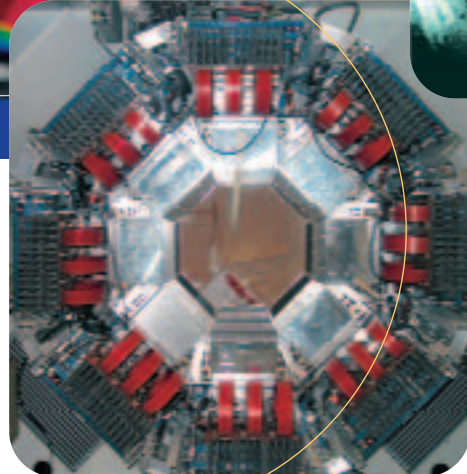
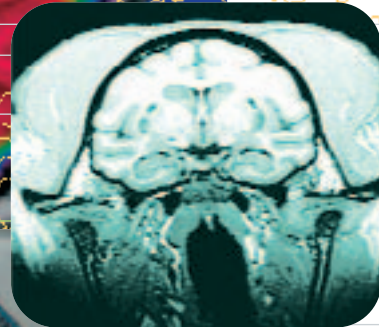
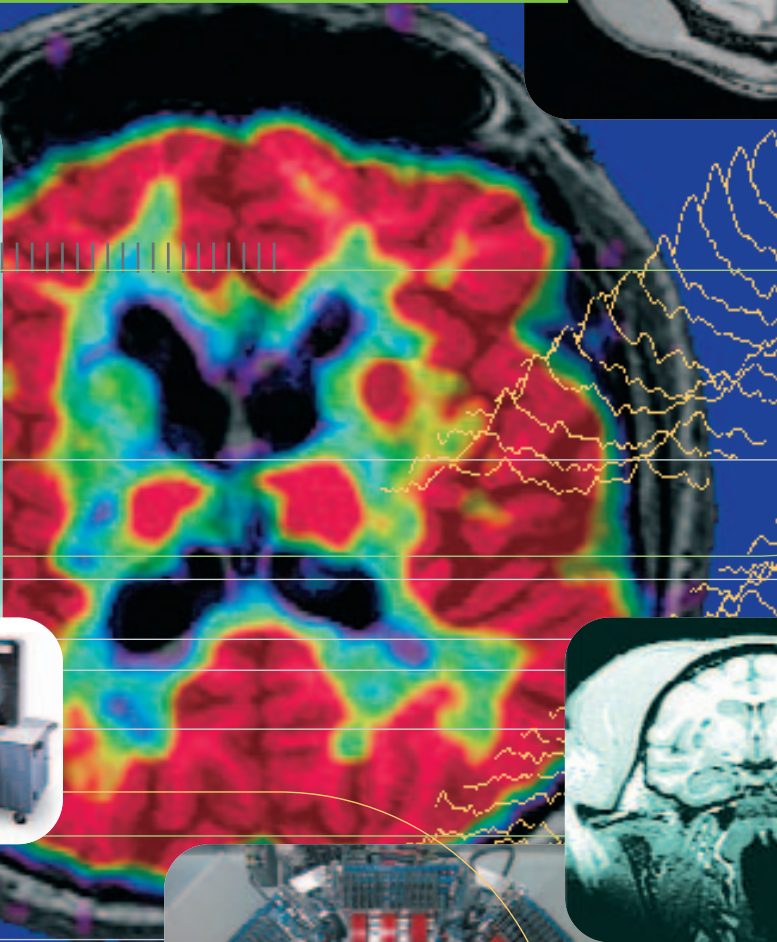
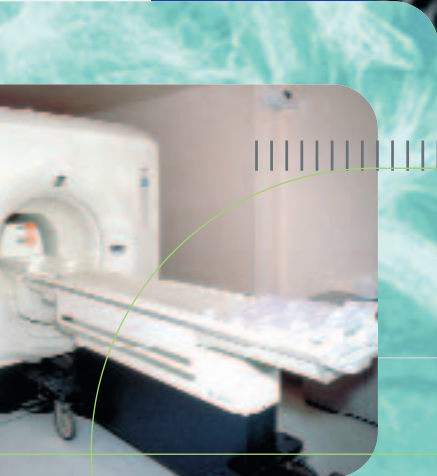
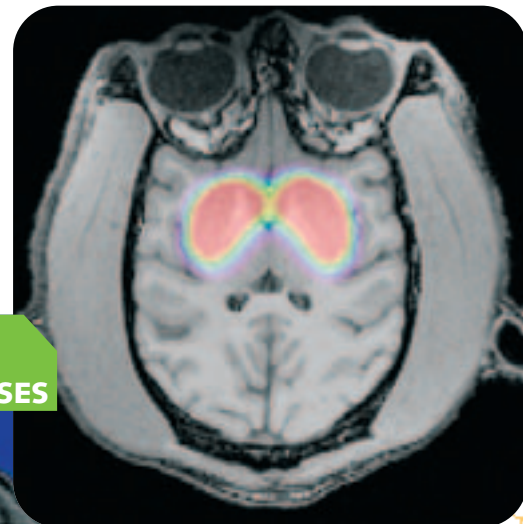


MIRCen

PLATE-FORME PRÉ-CLINIQUE
D'IMAGERIE POUR
LA THÉRAPIE GÉNIQUE
ET CELLULAIRE

MIEUX COMPRENDRE ET GUÉRIR
LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES,
HÉPATIQUES, CARDIAQUES ET INFECTIEUSES



UN CENTRE DÉDIÉ AUX ESSAIS PRÉ-CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE ET CELLULAIRE

Enjeu majeur de santé publique, les maladies neurodégénératives, cardiaques et hépatiques affectent une part croissante de la population. Ces pathologies sont, pour beaucoup d'entre elles, incurables. Malgré ce constat pessimiste, les avancées récentes dans le domaine de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique laissent envisager une possibilité de nouvelles approches thérapeutiques.

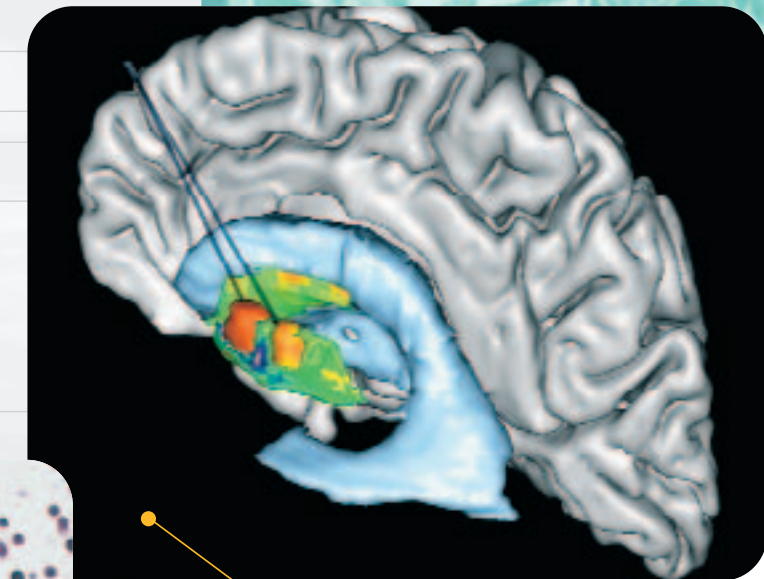
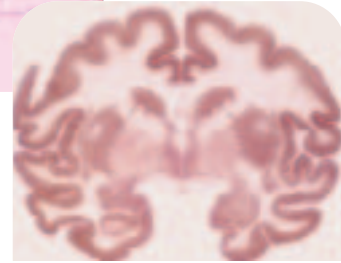
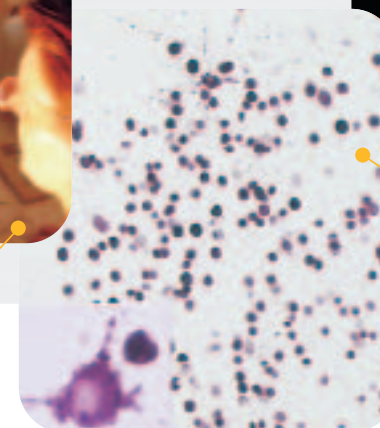
Ces approches couplées à des méthodes d'imagerie ainsi qu'à des techniques d'analyses comportementales, cellulaires et moléculaires, permettront de tester, de valider et d'évaluer l'efficacité de traitements mais aussi d'élaborer de nouveaux modèles de ces maladies humaines.

Le développement de ces nouvelles stratégies thérapeutiques ne peut émerger que d'une culture croisée entre ingénieurs, chercheurs et médecins. Elle trouve sa source dans une recherche fondamentale et appliquée de haut niveau, indispensable à l'émergence de nouveaux concepts.

C'est dans ce cadre que le CEA et l'Inserm proposent MIRCen, pour concevoir, mettre en œuvre et valider des thérapies innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives, hépatiques, cardiaques et du Sida.



CAMÉRA À TOMOGRAPHIE
PAR ÉMISSION DE POSITONS
DU SERVICE HOSPITALIER
FRÉDÉRIC JOLIOT (SHFJ).



MALADIE DE HUNTINGTON :
RENDU 3D DES GREFFES NEURONALES
(MISE EN REGISTRE D'IMAGES TEP
AU F18-FDG ET IRM).

MODÈLE EXPÉRIMENTAL DE LA MALADIE
DE HUNTINGTON OBTENU APRÈS TRANSFERT
INTRA-CÉRÉBRAL DIRECT DU GÈNE
HUNTINGTON MUTÉ.

DES NOUVELLES THÉRAPIES POUR LES MALADIES HÉPATIQUES, CARDIAQUES ET DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Une fraction croissante de la population des pays développés est touchée chaque année par des affections hépatiques, cardiaques, neurologiques ou psychiatriques. En France, plus d'une personne sur 500 après 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).

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 létales. Ces maladies demeurent pour la plupart dénuées de tout traitement efficace.

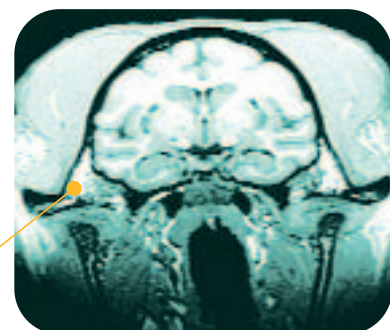
Pour lutter contre ces pathologies, une des voies de recherche se concentre sur la mise en œuvre de thérapies cellulaires, géniques ou de la combinaison des deux approches (greffes de cellules génétiquement modifiées).

Il s'agit soit de remplacer les cellules manquantes ou altérées, soit d'évaluer des approches thérapeutiques palliatives et/ou préventives sans connaissance précise des mécanismes de ces maladies (influence de facteurs neurotrophiques dans le cas

des maladies affectant le système nerveux central), soit enfin d'élaborer des traitements susceptibles de rétablir des fonctions cellulaires ou des voies métaboliques déficientes, une approche qui suppose l'identification précise des mécanismes moléculaires et des cascades d'événements intra-cellulaires pouvant contribuer à ces pathologies.

- L'approche cellulaire substitue aux cellules manquantes des cellules homologues capables de les remplacer anatomiquement et fonctionnellement (stratégie substitutive: greffes neuronales, cellules souches, autogreffes de cellules musculaires au sein du myocarde lésé, greffes d'hépatocytes fœtaux...).

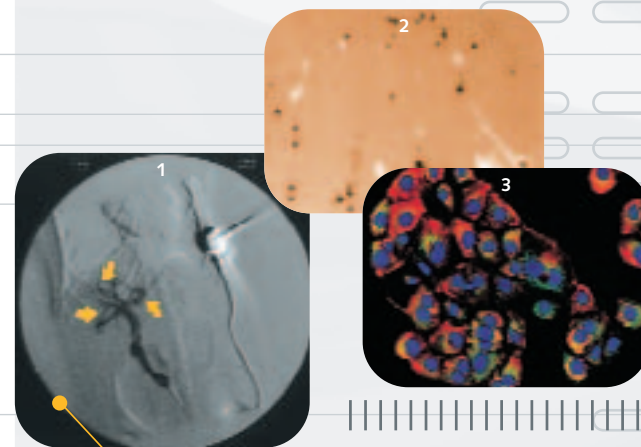
- L'approche génétique renforce quant à elle les fonctions déficientes ou les défenses naturelles des cellules nerveuses, favorisant ainsi soit la survie des neurones menacés, soit le rétablissement de fonctions altérées. Dans le cas des maladies métaboliques hépatiques, le gène déficient est apporté dans les cellules hépatiques concernées, les hépatocytes.



MODÈLE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

Dans le cas des maladies neurodégénératives, il s'agit essentiellement de stratégies neuroprotectrices (production *in situ* d'agents neurotrophiques et/ou neuroprotecteurs capables d'interférer avec les processus de mort neuronale). Les maladies neurodégénératives, très progressives, sont pour la plupart associées à des pertes localisées de populations neuronales et n'impliquent qu'un nombre relativement limité d'acteurs moléculaires. Par ailleurs, les concepts de neuroplasticité et de neuroprotection considèrent l'existence dans le cerveau adulte de modes de réparation neuronale que l'on croyait jusqu'alors réservés à l'embryon. L'émergence de ces nouveaux concepts associée à une meilleure connaissance des maladies neurodégénératives ont permis le développement de ces stratégies thérapeutiques substitutives ou conservatrices encore inenvisageables il y a quelques dizaines d'années.

Ainsi, non seulement ces approches thérapeutiques peuvent être mises en œuvre, mais il est également devenu possible de suivre leur efficacité grâce aux techniques actuelles d'imagerie, qui permettent de visualiser simplement, et de façon atraumatique, le fonctionnement et l'activité des organes.



DES NOUVELLES APPROCHES POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES HÉPATIQUES. UNE ÉQUIPE COMPOSÉE DE CHERCHEURS INSERM, CNRS ET DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE DES HÔPITAUX DE PARIS MET AU POINT DE NOUVEAUX PROTOCOLES DE TRANSPLANTATION D'HÉPATOCTES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS PAR TRANSFERT DE GÈNE *IN VITRO* SUR UN MODÈLE ANIMAL DE LA MALADIE. DES CELLULES SOUCHES HÉPATIQUES ONT ÉTÉ ISOLÉES AFIN D'ÊTRE AMPLIFIÉES, CARACTÉRISÉES ET TRANSPLANTÉES.

LES APPROCHES PAR THÉRAPIE CELLULAIRE

Au cours de ces dernières années, les essais cliniques de thérapie cellulaire substitutive pour le traitement des maladies neurodégénératives (greffes intracérébrales de neurones fœtaux) se sont multipliés dans le monde, en particulier en Europe et aux États-Unis. Les greffes neuronales de cellules embryonnaires ont ainsi permis la récupération plus ou moins complète de certaines fonctions motrices et cognitives chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de Huntington.

Le développement d'une thérapie par implantation de cellules (génétiquement modifiées ou non) est également envisageable pour le traitement d'autres affections comme les lésions de la moelle épinière, l'infarctus du myocarde, certains déficits métaboliques ou insuffisances hépatiques.

Cependant, avant de pouvoir être pratiquées en routine chez les patients, ces approches exigent encore de nombreuses améliorations: augmentation du taux de survie des cellules après implantation, facilitation de leur différenciation et de leur intégration dans l'organe receveur.

Étant donné la difficulté d'accès au tissu fœtal ainsi que les problèmes éthiques liés à son utilisation, il importe de développer des sources alternatives de cellules à transplanter. Les cellules souches apparaissent comme une voie prometteuse dont il s'agit d'évaluer le potentiel thérapeutique afin de répondre à un certain nombre de questions concernant l'avenir de leur utilisation clinique.

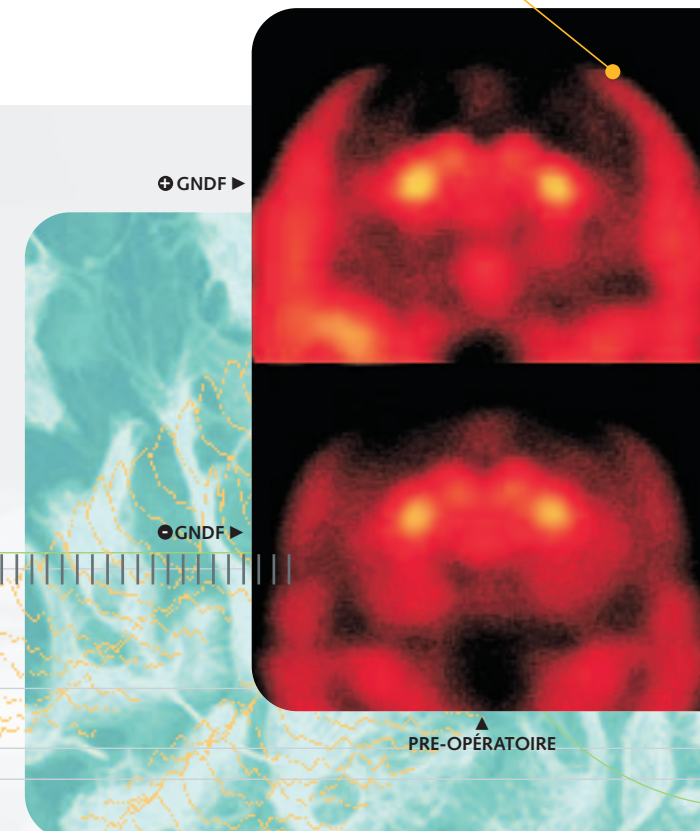
LES APPROCHES PAR THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique repose sur la modification délibérée du matériel génétique (ADN) de cellules différenciées du corps, dans l'objectif de leur adjoindre une capacité nouvelle pour prévenir ou guérir des maladies. Il peut s'agir d'une simple réparation de l'ADN, du remplacement d'une séquence d'ADN dont le code est erroné ou de l'incorporation, dans le génome, d'une séquence d'ADN codant pour une protéine d'intérêt thérapeutique, protéine « médicament ».

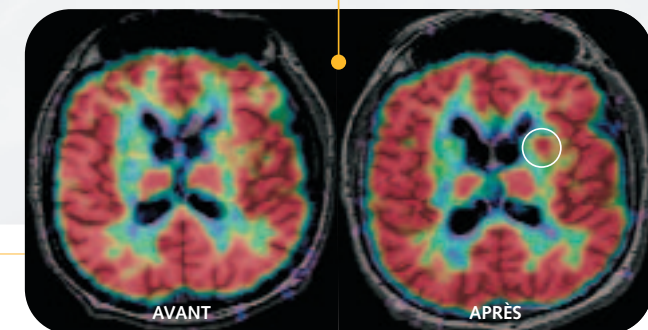
Toutes les méthodes actuelles de thérapie génique ajoutent un matériel génétique nouveau à celui existant. Il s'agit d'abord d'introduire les nouvelles séquences d'ADN dans les cellules et d'obtenir ensuite que les cellules ainsi transformées produisent la protéine voulue, en fonction d'impératifs thérapeutiques. L'insertion de ces gènes d'intérêt utilise des virus modifiés génétiquement, des méthodes chimiques ou encore l'insertion physique directe de l'ADN. De nombreuses recherches sont encore nécessaires afin de disposer d'approches de transfert de gènes éprouvées et validées pour une utilisation humaine en routine clinique.

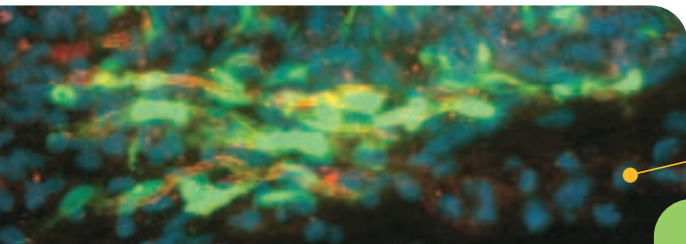
Le plateau technique MIRCen offrira les outils et les regroupements de compétences nécessaires au développement et à la validation de nouvelles approches de thérapies cellulaires ainsi que de nouvelles méthodes de transfert de gènes (viral ou non viral) pour une application au traitement des maladies du système nerveux et de certaines maladies cardiaques et hépatiques graves.

UNE NOUVELLE APPROCHE POUR TRAITER LA MALADIE DE PARKINSON. UNE ÉQUIPE INTERNATIONALE DE CHERCHEURS AMÉRICAINS, FRANÇAIS (SERVICE HOSPITALIER FRÉDÉRIC JOLIOT/CEA) ET SUISSES VIENT DE MONTRER QUE LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON PAR THÉRAPIE GÉNIQUE ÉTAIT ENVISAGEABLE. CE NOUVEAU TRAITEMENT, TESTÉ SUR UN MODÈLE ANIMAL DE LA MALADIE, RELANCE L'ACTIVITÉ DES NEURONES ATTEINTS, ET PERMET DE RÉDUIRE LES DÉFICITS MOTEURS OBSERVÉS. CETTE THÉRAPIE GÉNIQUE EST BASÉE SUR L'ADMINISTRATION, DANS LA RÉGION ATTEINTE, DU GÈNE CODANT UNE PROTÉINE APPELÉE GDNF, STIMULANT LA CROISSANCE DES NEURONES DOPAMINÉRIQUES.

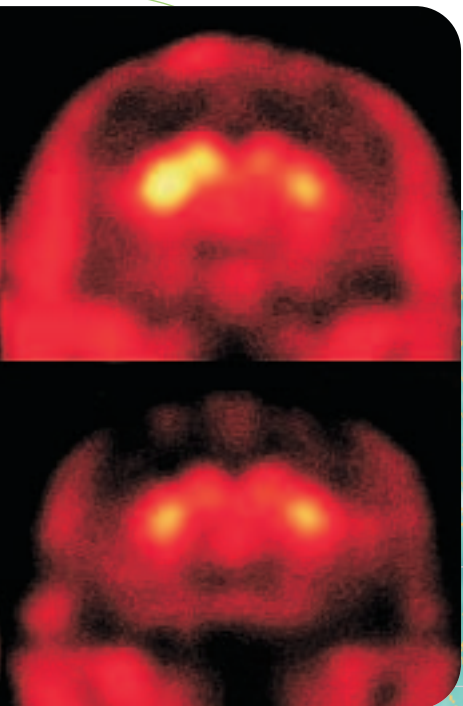


UNE AVANCÉE DANS LES RECHERCHES SUR LA MALADIE DE HUNTINGTON. DES CHERCHEURS DE L'INSERM, DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS ET DU CEA/CNRS SONT PARVENUS À RESTAURER LES FONCTIONS INTELLECTUELLES ET MOTRICES DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE HUNTINGTON PAR GREFFE INTRACÉRÉBRALE DE NEURONES FŒTAUX.

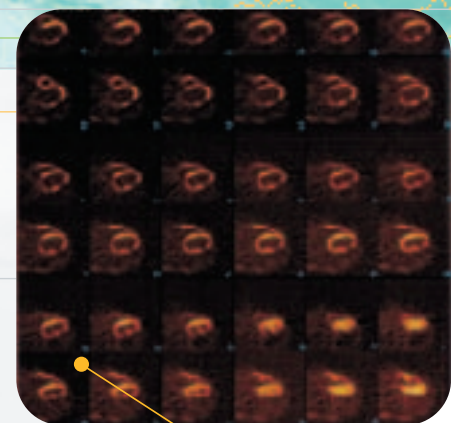




AUTOGREFFE DE CELLULES DE SCHWANN POUR RÉPARER LA PERTE DE MYÉLINE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES. DES CHERCHEURS DE L'INSERM (U546) SONT PARVENUS À RÉPARER LA MYÉLINE PAR AUTOGREFFE DE CELLULES DE SCHWANN, CELLULES MYÉLINISANTES DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE DANS UN MODÈLE ANIMAL SIMPLIFIÉ DE LA MALADIE. CETTE THÉRAPIE EST BASÉE SUR LE PRÉLÈVEMENT DES CELLULES SUR LE SUJET LUI-MÊME ET SUR LA GREFFE DE CES CELLULES DANS LA LÉSION DE MYÉLINE. LES RECHERCHES ACTUELLES VISENT À DÉMONSTRER QUE LA MYÉLINE FORMÉE PAR LES CELLULES GREFFÉES RESTAURE LES FONCTIONS MOTRICES DES SUJETS ATTEINTS.



▲ POST-OPÉRATOIRE



AUTOGREFFE DE CELLULES MUSCULAIRES EN TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. POUR LA PREMIÈRE FOIS, UNE THÉRAPIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE PAR AUTOGREFFE DE CELLULES MUSCULAIRES A ÉTÉ TESTÉE CHEZ L'HOMME, AVEC SUCCÈS. UNE ANALYSE PAR TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS A PERMIS DE METTRE EN ÉVIDENCE CHEZ UN PREMIER PATIENT QUE LA ZONE CARDIAQUE GREFFÉE AVAIT EFFECTIVEMENT RETROUVÉ UNE ACTIVITÉ MÉTABOLIQUE, ET CONSOMMAIT À NOUVEAU DU GLUCOSE.

SUIVRE L'EFFICACITÉ DE NOUVEAUX TRAITEMENTS PAR L'IMAGERIE

L'imagerie fonctionnelle permet l'obtention d'informations *in vivo* et *in situ* sur le fonctionnement de tous les organismes vivants, et ce, de manière non traumatique. Elle détient, à ce titre, une place unique et se révèle particulièrement bien adaptée à l'étude du cerveau. Non seulement elle complète, mais elle affine les données biologiques provenant d'autres approches (telles la biologie moléculaire, l'électrophysiologie, le comportement...). Les images obtenues apportent des informations à la fois d'ordre anatomique (agencement des tissus dans les organes) et fonctionnel (état métabolique, par exemple).

Aujourd'hui devenue indispensable aux neurosciences cliniques, la neuro-imagerie fonctionnelle permet d'appréhender les altérations cérébrales spécifiques aux différentes pathologies du système nerveux central.

L'imagerie fonctionnelle offre également la possibilité d'un suivi quantifié de l'efficacité thérapeutique en cours de traitement. À l'échelle moléculaire, le développement d'une imagerie de l'expression des gènes (« imagerie moléculaire ») permettra, à terme, de traduire l'immense gisement que constitue la connaissance du génome, en information fonctionnelle, utilisable en physiologie, physiopathologie ou pharmacologie. Grâce à ces méthodologies, 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 fondées pour une large part sur l'utilisation de sondes radioactives.

L'imagerie radio-isotopique par tomographie par émission de positons (TEP), offre la possibilité de suivre *in vivo* le devenir de n'importe quelle entité moléculaire préalablement marquée avec un radio-isotope émetteur de positons.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'observer des organes profonds avec une sensibilité d'autant plus grande que le champ magnétique est intense.

La spectroscopie RMN complète cet ensemble de technologies en fournissant une méthode non invasive d'étude biochimique et métabolique du système nerveux central. Elle permet la quantification précise de plusieurs centaines de molécules chez le sujet vivant.

Bénéficiant du savoir-faire du CEA tant en matière de production de radiopharmaceutiques qu'en matière d'imagerie neurochimique, fonctionnelle et métabolique, le plateau technologique MIRCen permettra de réaliser l'ensemble des évaluations comportementales mais aussi les tests d'innocuité et d'efficacité indispensables à la préparation d'essais cliniques.



UNE PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE AU SERVICE D'UNE POLITIQUE RÉGIONALE

Proposé par le CEA et l'Inserm, en partenariat avec le ministère en charge de la Recherche, cet ensemble regroupera à Fontenay-aux-Roses des équipes multidisciplinaires issues des principaux établissements de recherche nationaux (CEA, Inserm, CNRS, Universités).

MIRCen complétera les plates-formes d'imagerie existantes (Service Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay, NeuroSpin à Saclay) et les installations dédiées aux études biomédicales, conventionnelles et transgéniques, chez l'animal de la région Ile-de-France (Institut de Médecine Moléculaire de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil, Animalerie Transgénique à Villejuif).

Autour de ces ressources exceptionnelles, MIRCen fédèrera de nombreuses compétences humaines qui participeront à la constitution d'un pôle d'excellence en matière d'imagerie pré-clinique pour la thérapie génique et cellulaire.

MIRCen contribuera à renforcer les collaborations déjà existantes, avec:

- **de nombreuses institutions nationales:** le GVPN (Gene Vector Production Network), l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, l'Hôpital Henri Mondor, l'Hôpital Antoine Bécère, le Collège de France...
- **des partenaires européens:** 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.
- **des organismes de recherches internationaux** aux USA: Burnham Institute à La Jolla, Cornell University à New York, Rush Presbyterian Hospital à Chicago ou encore le Massachusetts Institute of Technology à Boston.

Cet ensemble de compétences et de techniques fera de MIRCen un pôle privilégié pour l'accueil et la formation d'étudiants en relation notamment avec les universités de Paris XI, Paris VI et Paris VII par la mise en place d'un programme pédagogique et d'un projet d'enseignement universitaire, inter-universitaire et européen de sciences neurologiques et chirurgicales.

Brevets, licences, et partenariats industriels:

- ce complexe technologique drainera de nombreux partenariats industriels parmi lesquels: Aventis France (Groupe maladies neurodégénératives, à Vitry Alfortville), Biovectis (Paris), Ipsen-Beaufour (Les Ulis), Biospace Mesures (Paris).
- prises de brevets, transferts vers l'industrie, développement de PME répondant aux besoins spécifiques en biotechnologie, électromécanique et petite mécanique pour le développement de prototypes émergeront du plateau technique de MIRCen.



LE SERVICE HOSPITALIER FRÉDÉRIC JOLIOT À ORSAY.

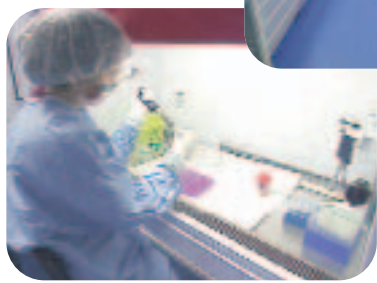


MIRCen (CEA FONTENAY-AUX-ROSES).

MIRCen, lieu privilégié où seront réunis médecins, chercheurs, étudiants, collaborateurs de passages, industriels, PME autour de moyens techniques exceptionnels, contribuera à faire de Fontenay-aux-Roses et de la région Ile-de-France un pôle d'excellence européen où seront développés centre de recherche, grands instruments, outils de biotechnologies ainsi qu'un important tissu industriel, scientifique et technique au service de la santé.



SUIVI PAR 1H-SRM DES ATTEINTES DÉGÉNÉRATIVES INDUITES PAR LE 3NP.



LABORATOIRE DE HAUTE SÉCURITÉ MICROBIOLOGIQUE POUR LA VIROLOGIE.

UN PLATEAU TECHNOLOGIQUE UNIQUE

Rassembler les différentes techniques et savoir-faire actuels en biologie moléculaire, biologie cellulaire, électrophysiologie et en sciences du comportement autour des techniques d'imagerie fonctionnelle radio-isotopiques et anatomiques, afin de concevoir, de développer et de valider, de nouvelles approches de thérapie cellulaire, thérapie génique ou de chirurgie interventionnelle, tel est l'objectif de MIRCen.

Localisée dans l'enceinte du CEA Fontenay-aux-Roses, cette plate-forme pré-clinique d'imagerie pour la thérapie génique et cellulaire disposera de ressources exceptionnelles et d'outils très performants: imagerie par résonance magnétique, imagerie par tomographie à émission de positons, spectroscopie RMN, laboratoires et animaleries de sécurité microbiologique de niveau 3, laboratoires spécialisés pour les études électrophysiologiques, comportementales et anatomiques du plus haut niveau.

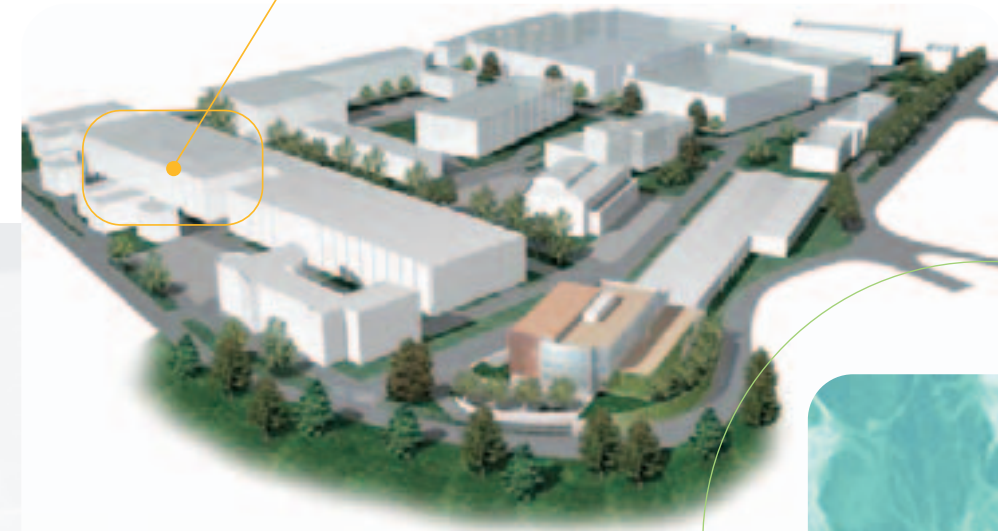
Réunissant des équipes multidisciplinaires de médecins, physiiciens, neurobiologistes, virologistes et spécialistes en imagerie, en étroite collaboration avec les autres organismes de recherche, les universités, notamment l'université Paris-Sud et les hôpitaux d'Ile-de-France, le plateau technique MIRCen assurera la coordination des recherches, la mise en réseau des compétences et l'optimisation des moyens dans le domaine des neurosciences expérimentales et plus généralement de la thérapie cellulaire et génique appliquée aux maladies cardiaques, hépatiques, du système nerveux central et au Sida.

Environ 100 chercheurs, médecins, étudiants, ingénieurs, techniciens, y développeront de nouveaux outils et de nouvelles méthodologies au service de la santé.

Fédérateur de nombreux partenariats régionaux, nationaux, européens et internationaux, MIRCen constituera un véritable moteur de l'innovation et de la diffusion technologique qui bénéficiera en premier lieu au tissu industriel et économique de la région Ile-de-France.



MIRCen (CEA FONTENAY-AUX-ROSES).



Service Hospitalier Frédéric Joliot
4, place du Général Leclerc
91406 Orsay

Pour en savoir plus:
CEA Direction des sciences du vivant
Centre de Fontenay-aux-Roses
18, rue du Panorama • BP 6
92265 Fontenay-aux-Roses
01 46 54 96 00 • www-dsv.cea.fr



AIMANT 3T DU SHFJ POUR ÉTUDES D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) ET DE SPECTROSCOPIE RMN (SMR).

CYCLOTRON LOCALISÉ AU SHFJ.