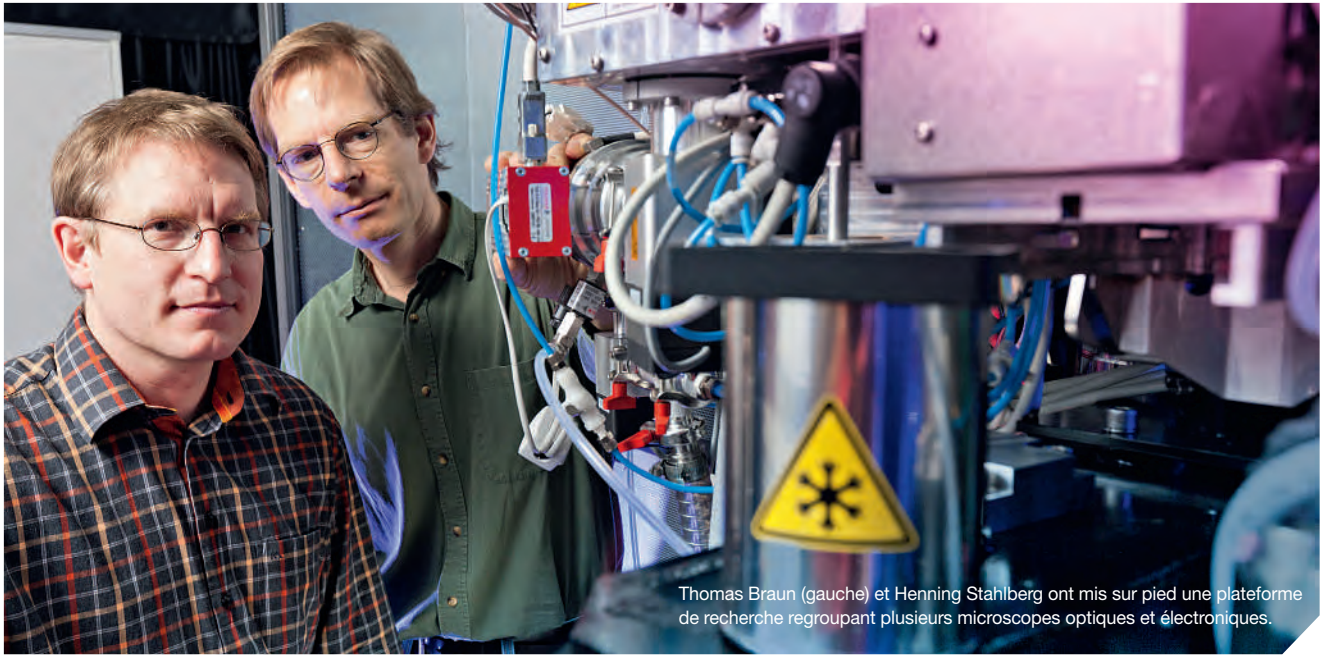




Le projet RTD CINA

Voir le petit en grand

Même si de nombreux résultats de CINA viennent à peine d'être publiés dans les journaux spécialisés, les chercheurs parlent déjà publiquement de leurs innovations. En effet, l'équipe du CINA ne craint pas la concurrence car elle se trouve à la pointe de la recherche en matière de nanoanalyse.



Thomas Braun (gauche) et Henning Stahlberg ont mis sur pied une plateforme de recherche regroupant plusieurs microscopes optiques et électroniques.

La plongée est de mise. On prend d'abord l'ascenseur jusqu'au deuxième sous-sol, avant de suivre un couloir éclairé au néon et de descendre encore une volée d'escalier. C'est ici, dans une pièce assombrie, que se tient «Titan». Le colosse fait honneur à ce surnom. Dans l'ombre de ses 5 mètres de haut, tous les autres objets de la pièce paraissent minuscules. Le Professeur Stahlberg nous présente «le microscope à électron avec la plus haute résolution». Le physicien ouvre les portes battantes de Titan et nous offre un aperçu des entrailles du géant. Son intérieur comporte d'innombrables câbles, lampes clignotantes, tubes et caractères imprimés. «Ce microscope est entièrement piloté par ordinateur. C'est ainsi que l'on parvient à prendre des clichés de la meilleure qualité dans le domaine nanométrique», explique Henning Stahlberg. «Titan est la pièce centrale de CINA.»

CINA signifie Cellular Imaging and NanoAnalytics. C'est l'un des grands projets avalisés par SystemsX.ch en 2009. «Nous poursuivons deux objectifs. D'une part, la construction d'une plateforme d'imagerie, et d'autre part, le développement d'une technologie de protéomique visuelle», explique Stahlberg qui dirige le projet RTD.

Pas de prestataire de service, mais un partenaire de recherche

La «plateforme d'imagerie» est une plateforme de recherche qui réunit des microscopes à électron et des microscopes optiques de toutes sortes et permet aux scientifiques de visualiser des échantillons de tailles variables en deux et en trois dimensions. En

principe, tout groupe de recherche externe peut faire appel à la plateforme de CINA. Mais Stahlberg précise: «Nous ne sommes pas des prestataires de service, nous faisons de la recherche.» C'est pourquoi il y a des conditions claires: «Une collaboration n'entre en ligne de compte que dans le cas où des images de la meilleure résolution sont absolument nécessaires, et dont la réalisation par d'autres institutions prendrait plus de six mois.»

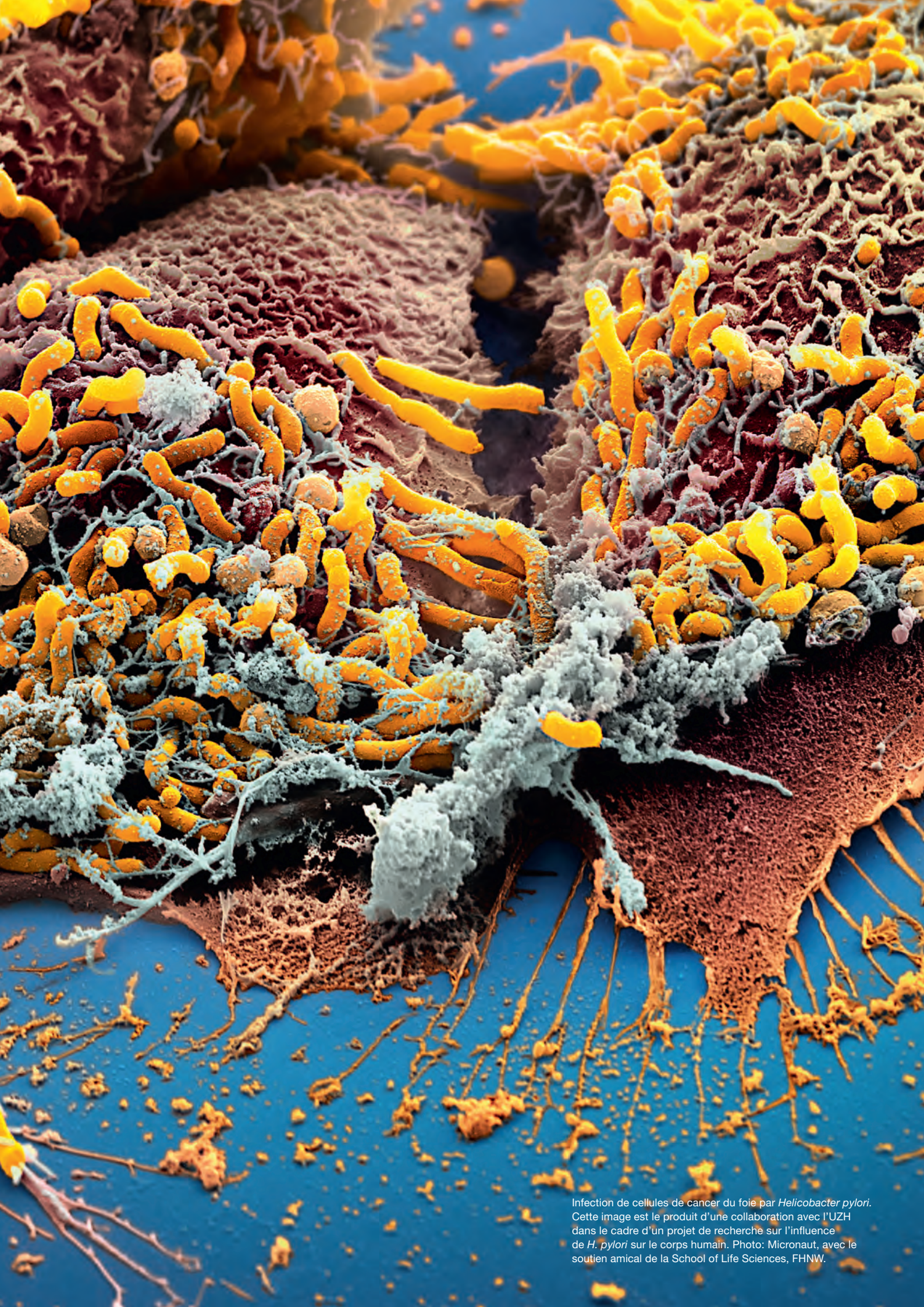
Dans ce cas, le recours aux divers instruments et au savoir-faire de l'équipe de Stahlberg est gratuit pour le partenaire de recherche. Et en contrepartie, les résultats de la collaboration sont en règle générale publiés en commun.

Ce procédé a du succès, comme en témoigne le nombre impressionnant de résultats et de collaborations. L'an passé, les chercheurs du CINA étaient cités comme co-auteurs dans 31 publications. Durant les deux premiers mois de cette année, ce sont plus de 10 nouvelles publications qui ont déjà paru.

«La plupart des collaborations sont ancrées dans le domaine de la biologie systémique. En plus des six projets RTD de SystemsX.ch, on collabore de plus en plus avec les départements de recherche d'entreprises privées», explique le scientifique.

De la science fiction à la réalité

Le deuxième volet de CINA atteindra aussi ses objectifs au courant des prochains mois. Et ce malgré les doutes initiaux formulés par Henning Stahlberg quant à sa faisabilité. «Je dois avouer que lorsque mon prédécesseur Andreas Engel m'a présenté l'idée qui se trouve derrière cette méthode, je me suis dit que c'était de



Infection de cellules de cancer du foie par *Helicobacter pylori*. Cette image est le produit d'une collaboration avec l'UZH dans le cadre d'un projet de recherche sur l'influence de *H. pylori* sur le corps humain. Photo: Micronaut, avec le soutien amical de la School of Life Sciences, FHNW.

la science fiction et qu'on ne parviendrait pas à la réaliser», se rappelle le Professeur Stahlberg. Néanmoins, moins de quatre ans ont suffi à convertir cette idée peu conventionnelle en méthode applicable. Ce procédé nommé «technologie de protéomique visuelle» est principalement le fruit du travail de Thomas Braun, chercheur au sein de CINA.

Braun et son équipe ont développé une nouveauté mondiale. Les scientifiques ont non seulement réussi à ouvrir une cellule de telle manière à en préserver les minuscules sous-parties. Ils parviennent également à visualiser l'intérieur de la cellule à une vitesse incroyable et pratiquement sans pertes.

Aspirer et recracher

Au début de la procédure, une cellule isolée est soumise à un courant de 1000 V pendant quelques microsecondes. La membrane se désagrège et le contenu de la cellule se répand. L'intégralité de celui-ci est récupérée par aspiration sur la pointe d'une aiguille extra-fine. La machine promène ensuite l'échantillon de station de travail en station de travail où les protéines sont stabilisées et mélangées à un colorant. Enfin, l'ensemble du contenu de la cellule est reparti en serpentins sur une grille en treillis avec un pinceau très fin.

Mais les chercheurs de CINA vont encore plus loin. Ils recouvrent l'aiguille extra-fine qui aspire le contenu cellulaire avec des anticorps afin de récupérer de façon ciblée des macromolécules précises hors de la soupe de composants cellulaires. «Le progrès consiste en ceci que nous pouvons non seulement visualiser des protéines spécifiques à l'intérieur d'une seule cellule, mais aussi les quantifier», explique le chercheur.

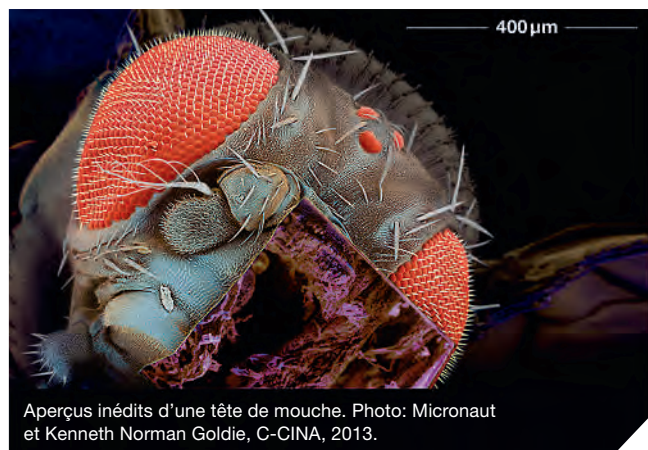
Vitesse et précision

Celui qui s'imagine que les minutes s'écoulent entre la désagrégation de la cellule et la visualisation agrandie du contenu cellulaire se trompe. «Thomas Braun et son équipe ont réussi à imbriquer les procédés de telle manière que cela prend quelques secondes. L'échantillon reste ainsi très frais», explique Henning Stahlberg. Grâce à une palette spéciale, qui a d'ailleurs été cofinancée par SystemsX.ch, la procédure est non seulement rapide et précise, elle se déroule également dans un environnement stabilisé et sous contrôle, où l'on peut par exemple régler la concentration de CO₂ ou de la température. Cela permet aux chercheurs de prélever des cellules vivantes de leur milieu de culture à des intervalles donnés et d'en étudier le contenu (voir l'illustration page 9). Cela ouvre de nouvelles possibilités d'applications comme le suivi visuel de processus pathologiques par exemple. Stahlberg et Braun donnent un exemple concret: «On peut par exemple placer des cellules nerveuses qui présentent la mutation pour la maladie de Parkinson aux côtés de cellules qui ne l'ont pas et observer si les deux types de cellules développent les signes typiques de la maladie avec le temps ou non.» Si les deux types de cellules développaient des signes de maladie, cela fournirait des informations sur le potentiel infectieux de la maladie de Parkinson.

Même l'efficacité de médicaments peut être vérifiée avec les technologies de CINA. «Lorsque nous mesurons la quantité d'une protéine dont la présence est spécifiquement liée à une maladie pendant et après l'application d'un médicament, nous pouvons tirer des conclusions quant à l'efficacité du moyen thérapeutique», explique le chef du projet.

Le National Geographic manifeste un intérêt

Un projet supplémentaire de CINA relie science et arts. Martin Oeggerli a préparé des clichés de microscopie électronique à balayage durant son post-doc à l'Université de Bâle. A l'ordinateur,



Aperçus inédits d'une tête de mouche. Photo: Micronaut et Kenneth Norman Goldie, C-CINA, 2013.

il a coloré ces images produites en noir blanc à l'origine. Ce qui débuta comme une marotte est devenu aujourd'hui l'activité principale d'Oeggerli. Le scientifique a reçu plusieurs prix pour ses travaux qui ont été présentés dans le média du monde entier. Oeggerli travaille actuellement à la production du film IMAX «Mysteries of the Unseen World» par le National Geographic, ce pour quoi il collabore avec l'équipe de CINA et le groupe de recherche du Professeur Vetter (Université de Bâle) afin d'obtenir des images du monde microscopique d'une qualité sans précédent et d'en tirer des séquences de film IMAX stéréo en couleur. Le microscope mis à disposition par le National Geographic à cet effet permet de réaliser des coupes des corps des protagonistes principaux tels que les mouches, les puces, les cellules humaines ou les bactéries. Les spectateurs reçoivent ainsi un aperçu inédit des merveilles du monde microscopique.

Si à l'avenir des chercheurs de SystemsX.ch ont besoin de matériel visuel animé, ils pourront se servir de cette technologie. Vous trouverez davantage d'informations sur Martin Oeggerli et ses travaux sous: www.micronaut.ch.

Collaborations avec l'industrie pharmaceutique

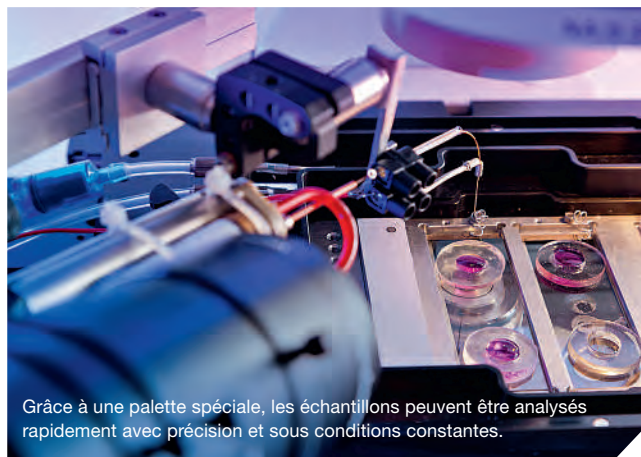
L'intérêt que présentent les avancées de CINA pour l'industrie pharmaceutique se mesure aux divers projets communs impliquant Roche, Novartis et Actelion. L'équipe de Stahlberg soigne en particulier un vif échange avec la société Roche à plusieurs niveaux. L'entreprise finance par exemple un poste de «post-doctorat» dans le domaine de la recherche sur le Parkinson. Les travaux d'une jeune chercheuse de la relève sont ainsi encouragés pour les deux prochaines années.

Mais cela n'est pas tout: «Roche a également cofinancé notre Titan.» Certes, la majeure partie des 5,5 millions CHF investis dans l'appareil venaient de l'Université de Bâle et de SystemsX.ch. Cela dit, Roche contribua, avec environ 1,2 million de CHF, une portion substantielle du financement.

Un lien aussi étroit au niveau financier comporte-t-il un risque pour l'indépendance de CINA, ou l'achat de service en dessous de la table? Henning Stahlberg répond par la négative: «Pour atteindre des objectifs en biologie des systèmes, ils faut collaborer au-delà des frontières institutionnelles. Avec nos découvertes, nous offrons aux entreprises des possibilités uniques d'étudier les processus pathologiques. Et nous profitons à notre tour, dans le cadre de nos travaux de recherche, du savoir de nos collègues du domaine pharmaceutique et de leurs infrastructures.»

Recherche d'applications cliniques

CINA prendra fin cet automne. Qu'advient-il alors de tous les techniques développées et des appareils? «Nous allons soumettre



Grâce à une palette spéciale, les échantillons peuvent être analysés rapidement avec précision et sous conditions constantes.

un dossier pour un nouveau RTD dans le cadre de l'appel d'offres de SystemsX.ch actuel», admet Stahlberg, pendant qu'il ferme les battants de Titan.

«A l'avenir, nous voulons mettre à profit les méthodes que nous avons développées dans la recherche clinique appliquée. Avec une équipe pluridisciplinaire, nous voulons nous concentrer sur les maladies dégénératives telles que Parkinson et Alzheimer.»

Cependant, avant que le futur ne démarre, c'est le moment d'émerger à nouveau du monde des nanoparticules et des géants de la microscopie. Pour l'instant tout du moins.

CINA en un coup d'œil

Chef de projet: Prof. Henning Stahlberg

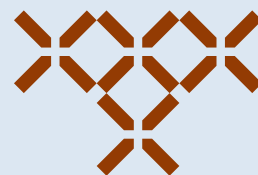
Groupes de recherche:

- Prof. Henning Stahlberg, Biozentrum, Université de Bâle – Structural Biology
- Prof. Renato Zenobi, Laboratory of Organic Chemistry, EPF Zurich – Mass Spectrometry / Proteomics
- Prof. Andreas Hierlemann, D-BSSE, EPF Zurich – Microfluidics
- Prof. Horst Vogel, Laboratory of Physical Chemistry of Polymers and Membranes, SB, EPFL – Biophysics
- Prof. Uta Paszkowski, GRAMY, Université de Lausanne – Plant Physiology
- Dr. Bernd Rinn, CISD, D-BSSE, EPF Zurich – Information Sciences and Databases
- Prof. Susan Gasser, FMI – Gene Silencing

Partenaires:

- Prof. Guy Cornelius, Biozentrum, Université de Bâle – Bacterial Secretion Systems
- Prof. Ari Helenius, Institute of Biochemistry, EPF Zurich – Virus/Cell Interaction
- Prof. Ruedi Aebersold, IMSB, EPF Zurich – Proteomics

Budget global (2009–2013): 10,3 millions de CHF, dont 4,06 millions de CHF en provenance de SystemsX.ch



CINA
Cellular Imaging
and Nanoanalytics