



Imagerie in vivo de l'expression des gènes

Rapport Hcéres

► To cite this version:

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Imagerie in vivo de l'expression des gènes. 2009, Université Paris-Sud, Université Paris Descartes, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives - CEA, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032899

HAL Id: hceres-02032899

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032899>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

| Section des Unités de recherche

Evaluation report

Research unit :

Groupe d'imagerie in-vivo de l'expression des gènes
CEA, INSERM, Université Paris 11



March 2009



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Evaluation report

Research unit :

Groupe d'imagerie in-vivo de l'expression des gènes

CEA, INSERM, Université Paris 11



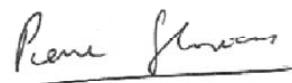
Le Président
de l'AERES



Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur



Pierre Glorieux

March 2009



Evaluation report

The research unit :

Name of the research unit : Groupe d'imagerie in-vivo de l'expression des gènes

Requested label : UMR_S

N° in case of renewal : U803

Head of the research unit : M. Bertrand TAVITIAN

University or school :

University Paris 11

Other institutions and research organization:

INSERM , CEA

Date of the visit :

December 4, 2008



Members of the visiting committee

Chairman of the committee :

M. Justin TEISSIE, (University of Toulouse 3)

Other committee members :

Ms. Michele ALLARD, (University of Bordeaux 2)

M. Didier LEBARS, (University of Lyon 1)

M. Giovanni LUCIGNANI, (University of Milan), Italy

M. Marco MASCINI, (University of Florence), Italy

M. Spencer SHORTE, (University of Paris 7)

CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) representatives :

Ms. Ursula LIEBL, Palaiseau, CSS INSERM Representative

Observers

AERES scientific representative:

M. Philippe BOUVET, Lyon

University or school representative:

M. Dominique EMILIE, University Paris 11

Research organization representative (s) :

M. Jacques NEYTON, CEA representative

Ms. Catherine LABBE-JULLIÉ, INSERM representative



Evaluation report

1 • Short presentation of the research unit

- Number of full time researchers : 4+6 at part time (20%)
- Number of PhD students : 3, all funded
- Number of post-doctoral fellows : 6
- Number of engineers, technicians and administrative assistants : 7 including 1 non-permanent contract
- Numbers of PhD students who have obtained their PhD since September 2005: 4
- Average length of a PhD during the past 4 years : 3.4 years
- Numbers of lab members with an HDR : 2
- Numbers of publishing lab members among full time researchers: 10 out of 10

2 • Preparation and execution of the visit

The overall organisation of the visit was satisfactory. However, the final document for the evaluation should have been available to the Committee not only less than a week before the visit.

The whole committee listened to the general presentation by the director and to the presentations of proposed new teams by their respective heads. All the members were present during presentations. Specific discussions with PhD students and post-docs, on one hand, and with technical staff, on the other hand, took place using the instructions of the AERES.

Four separate groups of 2 experts were in charge of specific evaluations of proposed research teams while other experts were present and taking part in the questions and final discussions.

Presentation times were tentatively limited to 45 minutes. The scientific achievements over the last 4 years and future plans for the unit were described in condensed form (30 min) by the head of the unit.

As far as the document is concerned, we found it satisfactory. The "complex" administrative structure of the SHFJ and of the I2BM were only provided upon request of the committee on the site. This was strongly needed to evaluate the local support.

3 • Overall appreciation of the activity of the research unit, of its links with local, national and international partners

The Unit is a small research structure with a limited number of technicians and scientists with permanent positions, a high number of post docs and a reasonable number of PhD students (taking into account that there are only 2 scientists holding a HDR).

The Unit is very well known internationally for its innovative scientific achievements. This institute is a world leading center in molecular imaging being leader in several networks at the European level. It is characterized not only by the presence of many cutting edge technological equipments providing high quality services , but by creative new state-of-the-art projects and is involved in the development of new teaching programs.

The administrative organisation is quite complex but was explained to the committee. It was obvious that this unit is fully supported by the different "tutelles" at the local level (SHFJ, University Paris 11) as well as at the national level (INSERM, CEA).

The record of total publications by U803 in international journals shows clear visibility in its domain of excellence. 7 patents were obtained.

During the past four years, the unit was working as a single team. The leadership of the director was really impressive and brought successful results on many projects. This brought a development of the unit and an increase in its size. Therefore for recreation of the Unit, a change in its organization is proposed, with a project coordinator (the



former director) and 4 teams (mainly the former projects). The committee evaluation was therefore working proposed team by proposed team.

4 • Specific appreciation team by team and/or project by project

ANTARTIC Team

This team has a high number of researchers with permanent positions (1) and also a relatively high number of non permanent staff with foreign students and post doc.

The activity of the team is documented by several papers (13) between 2005 and 2008. Some journals where the papers have been published have relatively high impact factors (5-7) and all are of international level.

The projects performed have been of high risk and the realization of SELEX in the cell is an outstanding project and full of possible real applications. However the applications performed so far have been negative. To date however it seems premature to judge a possible clinical impact of these applications. Some results obtained in the last period have been very interesting and a patent was also obtained. Real applications on clinical or preclinical studies are not reported and are not in the future programme. Moreover computer modelling was attempted and the future projects are unclear from this point of view.

The committee suggests to reduce the number of sub-projects and to focus on topics useful for clinical or preclinical applications in order to link the theoretical study to the hospital needs. Cooperation with other groups is appreciated and should be pursued. The chemistry performed is quite classical and appears under-staffed. Care should be taken to add expertise in form of recruitment or collaborations.

The overall evaluation is good; the group is an authority in its field in Europe. The output in terms of peer-reviewed publications could be improved.

Nom de l'équipe : ANTARTIC Team

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	A

BIM Team

A group thematically titled "Basis to Molecular imaging" was postulated, aiming "...to capitalize on previous work that has created a technological portfolio in radiochemistry and instrumentation..." (quoted from slide 3 of presentation). Wherein the group will:

- Support and foster new developments
- Integrate U803 activities in the larger SHFJ landscape
- Prepare future evolutions of MI at the CEA (Big Project)."

Several project objectives towards facilitating the use of molecular imaging for "combinatorial compound screening in vivo" were outlined, including notably:

- Radiochemistry- In particular, to continue and develop extensively the Fluorine-18 labeling method for oligosaccharides, oligonucleotides, proteins, nanoparticles, antibodies etc
- Instrumentation- Realization of an automated, "re-useable" microfluidic based system for producing radio-labelled probes for PET studies, automated blood counter for input function
- Signal processing and image analysis- for "dynamic PET imaging" to extract three dimensional structure from image series.

The committee agreed that the previous unit leader, a high-quality senior researcher with an excellent track-record, presented an exciting vision for establishing a group working towards methodological and technical goals to facilitate "molecular imaging for in vivo screening". He argued how his vision for in vivo methods and technologies would be vastly superior to in vitro cell-based screening methods inasmuch as they provide directly hit-to-lead compound validation at the pre-clinical stage. Demonstrating a proven track-record of excellent past achievements with several high impact publications, patents, scientific and industrial accomplishments, the unit leader went further to describe



the context for this new group under his direct responsibility inside the proposed unit, and its wider context inside the institute where it would be feeding into and from the burgeoning clinical environment. In particular, the strong support from SHFJ's radiochemistry group and the availability of a generic method for labelling macromolecules opens

a wide field for investigation; this could lead however to too much research topics, even disconnected with clinical reality. However some risks are worthy to take (MGMT,...).

The committee agreed that the BIM team should be strongly encouraged, and recognizes the scientific excellence of the previous leader therein. However, it was notable that the team description lacked any specific mention of a target disease model distinct from those already postulated within the context of the other teams in the unit. Combined with its strong dependency on collaboration with chemists, and instrumentation groups, it was therefore difficult to extrapolate distinguish the focus of this proposition for what is essentially an advanced applications group, distinct from the unit itself.

Indeed this radiochemistry support is of particular concern, as chemistry is in SHFJ CEA structure independent from the Unit. We understand that SHFJ is under restructuration and that excellent collaboration exists now but the large availability of tracers, basis for this unit activity must be secured; radiochemistry should be more linked with the unit, if not inside the unit.

Among research projects, development of signal analysis (image segmentation, dynamic imaging...), automated blood counter with possibility of plasma separation, automated single use kit radiochemistry, microfluidics are promising important advances in the field.

Nom de l'équipe : BIM Team

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A+	A	A

EIMO Molecular Imaging in Oncology Team

The EIMO project aims at developing molecular tools for tumor characterization *in vivo*. Research activity focuses on identification of probes directed towards target molecules expressed by the tumor cells or present in the tumor environment. The work has been focused on various macromolecules as imaging agents including aptamers directed towards tumors and the microenvironment. The team has identified the endothelin axis as a potential target. The EIMO studies have been directed towards the possible role of the endothelin axis, and of ETAR in the development of breast tumors in a transgenic mouse model. Tumor development and regression in this breast cancer model was characterized by the EIMO team by using FDG and PET imaging also under chemotherapy. The team has also used an antagonist of ETAR and ETBR (bosentan, Actelion Pharmaceuticals) and examined tumor regression with FDG-PET. The team has shown that the effects of these antagonists for the treatment of tumours are limited.

As for the assessment of the molecular and cellular mechanisms underlying inflammatory processes in breast and brain tumors, the team is developing tracers for the peripheral benzodiazepine receptor (PBR), a biological marker linked to inflammation which in turn is related to susceptibility to chemotherapy. The PBR tracers will be used for the assessment of PBR expression during tumour development. The team aims at transferring knowledge acquired in this area into the clinical setting, in humans, via co-operation between the SHFJ and the APHP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris).

In the presentation as well as in the document, the distinction between the research activity and the platform activity seemed confused, the two activities must be adequately separated and described.

The work of this team is seminal in oncology imaging research. The team is very broadly oriented in terms of probes, targets and also envisages clinical applications.



Nom de l'équipe : EIMO Molecular Imaging in Oncology Team

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A	B

Neuroncology team

The activity proposed by the neuroncology team appears by far overambitious as it is aimed at several subprojects (intending to address a total of 16 (!) topics), while to date the team consists of only one researcher with a permanent position. Even though this researcher has acquired significant experience in the Max Planck Institute in Cologne and is an expert in neuroncology research, it seems difficult to reach successful results with such limited resources.

Just a few of these projects could take several man/years if carried out in depth. Consequently the proposed activities are non-realistic in the present team status.

This project is in a very early stage and as it stands the committee suggests to merge this team with the team interested in oncology. Moreover it is crucial to establish a clear focus and time line for this project.

Nom de l'équipe: Neuroncology team

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
C	Non noté	Non noté	Non noté	C

5 • Appreciation of resources and of the life of the research unit

Our global appreciation of the U803 is positive. This Unit is clearly an international reference in molecular imaging, as indicated by its involvement in several European networks. The direction of the Institute by its current director is more than satisfactory. It appears that his current request for administrative manager is approved by the committee.

The number and the quality of technological facilities are impressive. They are open for an increased utilization by academic researchers.

The technical staff is very motivated. All are ready to participate in training to give a better service.

Post docs and PhD students underlined that the overall organization and communication were positive may be due to the small size of the unit. A very positive result is that all former PhD students found a position when leaving the unit.

6 • Recommendations and advice

– Strong points :

Our global appreciation of the U803 is positive. This Unit is clearly an international reference in molecular imaging, as indicated by its involvement in several European networks. The direction of the Institute by its current director is more than satisfactory. It appears that his current request for administrative manager is approved by the committee.



— Weak points :

Teams must as a general rule focus their research on a more limited number of projects with more openings on clinical developments (within the SHFJ). Chemistry and Radiochemistry appear under-staffed inside the unit. There is a need to add expertise through recruitment of new people or through networks.

— Recommendations :

The general conclusion is that the proposal for the new organization of this unit is supported by the committee but limited with only 3 teams (Antartic, BIM and EIMO). The BIM team should have a leader different from the director (scientific project coordinator) of the unit. The director should be helped by an administrative manager.

To conclude, this unit is an excellent instrument for basic, applied and industrial research in modern Life Sciences. Under the leadership of the present director, the scientists at the Orsay unit will maintain very high standards in their research activity and react quickly to changes of objectives and goals of modern biology to maintain the unit at edge of knowledge.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A+	A+	A

Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 7 avril 2009.

N/Réf. : 109/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100015192

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le quatre mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Imagerie in vivo de l'expression des gènes » - UMR S 803, et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de monsieur Bertrand TAVITIAN, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.



P.J. : Commentaires de Mr TAVITIAN



Objet : réponse au rapport du comité de visite AERES
Origine : Unité de recherche CEA-Inserm-Université Paris Sud N° 803 « Imagerie de l'expression des gènes
Destinataire : AERES via voies hiérarchiques CEA, Inserm et Université Paris Sud

Orsay, le 25 mars 2009,

Le 5 mars 2009, l'unité de recherche CEA-Inserm-Université Paris Sud « Imagerie de l'expression des gènes » (U803) a reçu un rapport du comité AERES qui avait visité l'unité le 4 décembre 2008. Ce rapport a été transmis par le directeur aux chefs d'équipe, commenté librement avec eux, discuté au sein de chaque équipe puis en assemblée plénière. A l'issue de cette assemblée, il a été décidé de rédiger une réponse afin de corriger quelques inexactitudes, apporter des précisions sur nos ambitions et sur les applications de nos travaux, et proposer des réponses circonstanciées aux suggestions d'organisation de l'unité de l'AERES.

Inexactitudes :

- Le nombre de chercheurs permanents de l'unité dans la configuration proposée en septembre 2008 est de : 4 chercheurs 100% ETP plus 6 chercheurs associés au groupe BIM à 20% chacun, soit 5,2 ETP et non 10 comme indiqué dans le rapport. Il y a un seul chercheur permanent dans l'équipe ANTARTIC et non trois.
- Le nombre d'HDR de l'unité est indiqué dans une partie du rapport comme étant de deux et dans une autre de trois. En fait, il y a deux HDR dans l'unité, plus une en cours de préparation.
- Le nombre exagérément élevé de projets de l'unité relevé par le comité de visite résulte du mode détaillé, type « workpackage » que nous avons choisi pour présenter nos recherches. Plusieurs « workpackages » s'articulant en un seul et même programme de recherches, ils ne doivent pas être décomptés comme des programmes ou projets indépendants. Aucune équipe ne porte évidemment 16 projets à elle seule.

Ambitions et aspects applicatifs

Nous sommes très surpris des remarques portant sur l'absence de liens ou débouchés de nos recherches vers des applications. En réalité, 90% de notre recherche est d'ordre méthodologique à finalité d'applications médicales. Rappelons que l'origine de l'U803 est l'ERIT-M (Equipe de Recherche en Innovation Technologique et Méthodologique) N° 0103.

Plusieurs de nos résultats sont d'ors et déjà en phase d'application clinique (et/ou industrielle comme l'indique notre portfolio de brevets). A titre d'exemple:

- les nouveaux ligands PBR que nous avons développés font l'objet de deux protocoles cliniques : (a) dans la sclérose en plaques par l'équipe de neuropharmacologie du SHFJ (Michel Bottlaneder) associée à un recrutement clinique du service de l'hôpital de la Pitié 'Dr Bruno Stankoff' ; (b) dans la maladie de Parkinson par l'équipe MIRCEN CEA-CNRS (Philippe Hantraye) associée à l'équipe de neurologie d'Henri Mondor (Dr

- Philippe Rémy). D'autres travaux dans ce domaine ont été co-brevetés avec la société Sanofi-Aventis en novembre 2008, ouvrant des perspectives d'exploitation industrielle.
- La méthode de segmentation dynamique que nous avons brevetée et publiée est en cours de validation clinique par l'équipe clinique du SHFJ (Dr Paolo Zanotti-Fragonara) pour mesurer la fonction d'entrée en neuro-TEP clinique. Elle va être licenciée à une société de logiciels pour imagerie pour exploitation commerciale.
 - Le principal modèle animal que nous développons pour l'oncologie est un modèle de carcinome mammaire pour l'évaluation de la capacité de l'imagerie moléculaire à mesurer préocurement une réponse thérapeutique : c'est un des axes majeurs du développement de la TEP clinique. Par exemple, nous collaborons avec les équipes de l'institut Curie pour évaluer la réponse thérapeutique de la chimiothérapie (projet retenu par Innabiosanté).
 - Les co-développements instrumentaux avec Biospace Lab, outre des brevets et articles en commun, sont à la base du positionnement commercial de leur PhotonImager (700 kEuros de CA en 2008 sur un marché encombré) et sont soutenus par MEDICEN.

Par ailleurs, nous revendiquons pleinement une part de recherche « pure » cognitive ou méthodologique sans finalité d'application immédiate.

Il faut rappeler ici que le transfert vers des applications cliniques ou industrielles n'est pas un processus rapide. Ainsi, la collaboration avec Aventis ayant abouti au brevet fin 2008 a commencé en 2003. L'idée initiale de la segmentation dynamique a fait l'objet de recherches de preuve de concept en amont dès fin 1998. Nos travaux sur le radiomarquage et l'imagerie des acides nucléiques ont débuté en 1996, il n'y a à ce jour pas d'application clinique en imagerie. On est ici dans les durées de la recherche pharmacologique, aux temps de développement longs, voire très longs. A titre de comparaison, les anticorps monoclonaux ont mis 26 ans avant d'être exploités médicalement, auparavant ils ont été considérés comme outils de recherche biomédicale et de diagnostic *in vitro*. Nous observons que les aptamères sont à un stade d'applications biotechnologiques proche de celui où se trouvaient les monoclonaux il y a 15 ans, comme le montrent nos contrats avec des industriels français ou allemands qui les exploitent dans des procédés de fabrication de biomolécules.

Organisation de l'U803

Notre proposition d'organisation multi-équipes a été élaborée en septembre 2008. À l'époque, l'U803 était une composante du LIME (laboratoire d'imagerie moléculaire expérimentale) du CEA, qui regroupait aussi la neuropharmacologie, l'instrumentation et la radiochimie du SHFJ. Très naturellement, les chercheurs de ces deux derniers groupes, avec lesquels la collaboration est quotidienne depuis des années, ont souhaité rejoindre à temps partagé notre équipe mixte Inserm, dans un contexte de restructuration des sciences du vivant et en l'absence de certitudes sur les orientations du SHFJ. Par ailleurs, nous souhaitions donner une autonomie de chef d'équipe à Alexandra Winkeler, brillante jeune chercheuse allemande nouvellement arrivée du Max Planck. C'est pourquoi nous avions élaboré à l'époque une structure en quatre équipes, dont celle de neuro-oncologie qui devait articuler ses travaux avec un programme clinique ambitieux du SHFJ, et une équipe d'interface méthodologique avec la radiochimie et l'instrumentation du LIME.

Il se trouve qu'entre le dépôt du projet multi-équipes fin septembre 2008 et aujourd'hui (mars 2009), l'environnement de l'unité a considérablement évolué. D'une part le programme de neuro-oncologie clinique tarde à se mettre en place, et A. Winkeler n'a pas pu étoffer le recrutement de son équipe pour cause de maternité. D'autre part, les propositions de restructuration du SHFJ, même si elles sont toujours en discussion, s'orientent clairement vers une organisation dans laquelle radiochimie et instrumentation seront des plateformes communes.

Dans ces conditions, il nous agrée de suivre les propositions de u comité de visite AERES, à savoir, créer une structure d'unité avec deux équipes, ANTARTIC et EIMO, cette dernière incluant les activités en neuro-oncologie. Pour nous, cela n'aura aucune incidence sur la réalité du mode d'échange permanent, quotidien, avec les deux équipes de radiochimie (rappelons

que l'un des piliers de la radiochimie est notre ancien thésard) et d'instrumentation (dans laquelle Albertine Dubois, notre IR Inserm recrutée début 2009 est immergée).

A toutes fins utiles, nous ajoutons les réponses que les membres des deux équipes ont souhaité apporter au rapport du comité de visite AERES. Ils portent en particulier :

- pour l'équipe EIMO, sur la clarification de la répartition entre activités de « recherche » et de « plateforme » ;
- pour l'équipe ANTARTIC, sur quelques points de détail concernant l'aspect « risqué » de son programme, la chimie et le choix des modèles animaux.

Ces deux réponses sont destinées plus particulièrement aux experts internationaux du comité de visite et donc, comme le rapport dudit comité, rédigées en anglais.

Bertrand Tavitian, Orsay, 25 mars 2009.

EIMO

Molecular Imaging in Oncology Team

The project of the EIMO team involves developing molecular tools, by and for imaging, for the detection, characterisation and study of tumour processes *in vivo*. Our principal line of research therefore focuses on defining biological markers for *in vivo* evaluation of the tumoural nature of physiologically abnormal structures. The development of such tools for *in vivo* imaging of cancer involves the identification of target molecules expressed on the tumour cells themselves or the targeting of modifications induced by abnormal cell proliferation in the peritumoural environment.

To reach this goal, the EIMO team develops its own research programmes, for instance in neuro-oncology concerning the implication of the endothelin axis and the role of inflammation during tumoral development and regression. In this context, the team has established different collaborations both with clinicians of the Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ CEA) and with external academic laboratories in the fields of oncology and inflammation. The EIMO team runs the Experimental Molecular Imaging Research Platform (PRIME) that has been labelled by IBISA as a National non-invasive *in vivo* imaging platform for the academic and industrial scientific communities. The Platform is open to studies of the expression of specific genes in diseases such as cancers, inflammatory processes, neurodegenerative diseases and metabolic disorders. The integration of this platform inside the EIMO team represents a powerful source of collaboration and financing to maintain our activity at an international level, as well as for partnerships with SME who develop instruments for preclinical imaging. The platform performs essentially research, and services to external "customers" represent 15% of its activity (see Table below). PRIME supports the internal research programs of U803 and collaborative programs inside European and National networks. The VC's comment on confusion between research activities and platform activities is only apparent and due to the fact that EIMO and PRIME are run by the same technical group, since there are no personnel dedicated to the platform *per se*. The following table summarizes the distribution of imaging performed on the PRIME platform in 2008.

activity	%
EIMO research onco	17
EIMO research inflammation	39
internal collaboration	5
external collaboration	24
PF activities	15

Publications are largely made in collaboration with a number of academic laboratories. The most recent ones are distributed as follows with respect to our own research lines versus internal (CEA-SHFJ) or external (non CEA-SHFJ) collaborations

EIMO research

- N. Van Camp, R. Boisgard, F. Dollé, B. Thézé, M.C. Gregoire, F. Chauveau, H. Boutin, B. Kuhnast, A. Katsifis, B. Tavitian. The challenge for new and better TSPO (18kDa) tracers: a comparative study between 18F-PBR111, 11C-CLINME and 11C-PK11195 in a rodent model of acute neuroinflammation. Submitted to *Glia*
- Martin, R. Boisgard, F. Dollé, N. Van Camp, B. Thezé, M. Kassiou and B. Tavitian. Evaluation of the TSPO (18kDa)/PBR radioligand [18F] DPA-714 in a rat model of focal cerebral ischemia (in preparation, abstract submitted to ESMI)
- Alberini JL, Boisgard R, Guillermet S, Siquier K, Jego B, Theze B, Rezaï K, Menet E, Maroy R, Dolle F, Kuhnast B, Tavitian B. Multimodal imaging for the assessment of response to chemotherapy in a transgenic mouse model of breast cancer (in preparation, abstract submitted to ESMI)
- Viel T, Dransart E, Nemati F, Henry E, Thézé B, Decaudin D, Lewandowski D, Boisgard R, Johannes L, Tavitian B. In vivo tumor targeting by the B-subunit of shiga toxin. *Mol Imaging*. 2008 Nov-Dec;7(6):239-47.
- Viel T, Boisgard R, Kuhnast B, Jego B, Siquier-Pernet K, Hinnen F, Dolle F, Tavitian B Molecular Imaging Study on In Vivo Distribution and Pharmacokinetics of Modified Small Interfering RNAs (siRNAs).. *Oligonucleotides*. 2008 Aug 27
- T. Viel, B. Kuhnast, F. Hinnen, R. Boisgard, B. Tavitian and F. Dolle. Fluorine-18 labelling of small interfering RNAs (siRNAs) for PET imaging. *JLCR* 2007 50: (13) 1159-1168.

External collaborations:

- R. Boisgard, B. Kuhnast, B. Jego, K. Siquier, F. Hinnen, F. Dollé, Matthias Fribe, Sandra Borkowski; B. Tavitian. In vivo tumour imaging by PET with an aptamer targeting tenascin-C (in revision)
- P.Chafey, L. Finzi, R. Boisgard, M. Caüzac, G. Clary, C. Broussard, J. Pégrier, F. Guillonneau, P. Mayeux, L. Camoin, B. Tavitian, Sabine Colnot, Christine Perret. Proteomic analysis of beta-catenin activation in mouse liver by DIGE analysis identifies glucose metabolism as a new target of the Wnt pathway (to be submitted)
- J. Hervé, A. S. Cunha, B. Liu, Y. Valogne, M. Longuet, R. Boisgard, O. Brégerie, J. Roux, C. Guettier, P. Calès, B. Tavitian, D. Samuel, J. Clerc, C. Bréchot, and J. Faivre Internal radiotherapy of liver cancer with rat Hepatocarcinoma-Intestine Pancreas gene as a liver tumor-specific promoter. *Human Gene Therapy* 2008 Aug 29 (in press)
- Idbaih A, Burlet A, Adle-Biassette H, Boisgard R, Coulon C, Paris S, Marie Y, Donadieu J, Hoang-Xuan K, Ribeiro MJ. Altered cerebral glucose metabolism in an animal model of diabetes insipidus: A micro-PET study. *Brain Res*. 2007 May 21
- Liu B, Herve J, Bioulac-Sage P, Valogne Y, Roux J, Yilmaz F, Boisgard R, Guettier C, Cales P, Tavitian B, Samuel D, Clerc J, Brechet C, Faivre J. Sodium Iodide Symporter Is Expressed at the Preneoplastic Stages of Liver Carcinogenesis and in Human Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2007 Jan 26;
- Janssen KP, Vignjevic D, Boisgard R, Falquieres T, Bousquet G, Decaudin D, Dolle F, Louvard D, Tavitian B, Robine S, Johannes L. In vivo tumor targeting using a novel intestinal pathogen -based delivery approach. *Cancer Res*. 2006 Jul 15;66(14):7230-6.
- R. Boisgard, B. Kuhnast, S. Vonhoff, C. Younes, F. Hinnen, JM. Verbavatz, B. Rousseau, JP. Fürste, B. Wlotzka, F. Dollé, S. Klussmann, B. Tavitian. In vivo biodistribution and pharmacokinetics of fluorine-18-labeled Spiegelmers: a new class of oligonucleotidic radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Apr;32(4):470-7. Epub 2004 Dec 22.

Internal collaborations:

- Reymond JM, Guez D, Kerhoas S, Mangeot P, Boisgard R, Jan S, Tavitian B, Trebossen R. Development of an instrument for time activity curve measurements during PET imaging of rodents. *Nuclear Instrument Method A*, in press
- Maroy R, Boisgard R, Comtat C, Frouin V, Cathier P, Duchesnay E, Dollé F, Nielsen P, Trébossen R, Tavitian B An unsupervised method for segmentation of Rodent Whole-Body Dynamic PET Images based on voxel dynamics. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008 Mar;27(3):342-54.
- Rogers KL, Picaud S, Roncali E, Boisgard R, Colasante C, Stinnakre J, Tavitian B, Brûlet P. Non-invasive in vivo imaging of calcium signaling in mice. *PLoS ONE*. 2007 Oct 3;2(10):e974
- Josserand V, Pelerin H, de Bruin B, Jego B, Kuhnast B, Hinnen F, Duconge F, Boisgard R, Beuvon F, Chassoux F, Daumas-Duport C, Ezan E, Dolle F, Mabondzo A, Tavitian B. Evaluation of drug penetration into the brain: a double study by in vivo imaging with positron emission tomography and using an in vitro model of the human blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Jan;316(1):79-86. Epub 2005 Oct 6
- de Bruin B, Kuhnast B, Hinnen F, Yaouancq L, Amessou M, Johannes L, Samson A, Boisgard R, Tavitian B, Dolle F. 1-[3-(2-[18F]fluoropyridin-3-yloxy)propyl]pyrrole-2,5-dione: design, synthesis, and radiosynthesis of a new [18F]fluoropyridine-based maleimide reagent for the labeling of peptides and proteins. *Bioconjug Chem*. 2005 Mar-Apr;16(2):406-20.

ANTARTIC team

Concerning the ANTARTIC team, the number of researchers with permanent positions is limited to one person (Frédéric Ducongé) and not three as mentioned in the evaluation report. The two

other permanent staff members are a research engineer (Carine Pestourie) and a technician (Karine Gombert). We appreciated the recognition by the committee for the high risk of our research which led our group to successfully develop and patent cell-based SELEX methods. Accordingly, we assume that these applications are not "negative" although we agree that our first *in vivo* trials are not fully successful. Furthermore, we would like to stress that *in vivo* imaging methodologies developed during these trials are essential for the design of our future research. We also appreciated that the committee judges premature to conclude on the potential applications of the aptamers and encouraged us to keep going with our research in this direction. For that reason, based on our experience, we decided to develop new aptamers against cell surface biomarkers of tumoural blood vessels that are more easily accessible *in vivo*. In that respect, we propose to work with animal models of glioblastoma (brain tumours) for the following reasons:

- 1- Alexandra Winkeler has a high knowledge in image-guided therapy in this model which was acquired in the Max-Planck-Institute for neurological Research in Cologne.
- 2- Furthermore, angiogenesis is particularly relevant to glioblastoma development.
- 3- Nude mice, bearing either subcutaneous or orthotopic xenografts of human gliomas, can be used. The subcutaneous xenograft model has the advantage of being easier to establish and access whereas intracranial xenograft models are closer to the clinical situation
- 4- We are located in the Frédéric Joliot Hospital Service which has a high experience in brain imaging and is involved in numerous clinical protocols related to brain diseases. Thus, if any compound shows promising results, we would have the possibility to ask for clinician support to translate our research to human application.

Hence, we did not understand why the committee reported that preclinical studies are not included in our future program. Concerning the computer modelling of aptamer structures, there was probably some misunderstanding we are not developing structure modelling of our aptamers, we are just using basic structure prediction model developed by the Zuker's lab. Concerning the chemistry, we agree that we are understaffed and this is the reason for which we have centered our work on simple coupling reactions for the functionalization of nanoparticles, with either commercial dyes or home-made oligonucleotides. All other chemistry developments are done in collaboration with other labs: ESPCI (Paris) for quantum dots, LCB (Strasbourg) for nanorings and SCBM (CEA Saclay) for polymerized micelles. Finally, we were surprised that the Optical Imaging activities of our team were not mentioned although they concern the use of novel quantitative methods that could be very important for preclinical studies and represent an important part of our work in collaboration with a company (Mauna Kea Technologies, Paris) and several leading groups in that field, including LETI (CEA, Grenoble), IESL-FORTH (Heraklion, Crete) and HMGU (Munich, Germany).



Monsieur Pierre GLORIEUX

Directeur de la Section des Unités
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Saclay le 3 avril 2009

Objet : Réponse du CEA au rapport d'évaluation du groupe d'imagerie in-vivo de l'expression des gènes, U803
(Référence : EVAL-0911101C-S2100015192-UR-RPRELIM)

N/Réf. : DPG/AN/np/2009-108

Monsieur le Directeur,

L'évaluation par l'AERES du groupe d'imagerie in-vivo de l'expression des gènes indique clairement que cette équipe constitue une référence internationale dans le domaine de l'imagerie moléculaire. Le CEA remercie le Comité mandaté par l'AERES de cette conclusion. Les éléments de réponse que le CEA souhaite porter à votre connaissance a pour objectifs (i) d'apporter des précisions sur les ambitions et sur les applications des travaux de l'unité, (ii) de commenter les remarques sur le nombre des projets de l'unité et (iii) sur les suggestions de réorganisation de l'unité.

Ambitions et aspects applicatifs

Le rapport suggère à deux reprises de focaliser l'unité sur des projets ayant des débouchés précliniques et cliniques. La perception par le comité d'experts d'un déficit applicatif dans les recherches de l'unité, ne correspond pas à la vision de la direction générale du CEA dans la mesure où une très grande part des recherches conduites dans cette unité est d'ordre méthodologique à finalité d'applications médicales.

Ainsi, plusieurs résultats sont d'ores et déjà en phase d'application clinique et/ou industrielle. Quelques exemples, développés en annexe, en attestent :

- Les nouveaux ligands PBR développés dans l'unité font l'objet de deux protocoles cliniques.
- La méthode de segmentation dynamique brevetée et publiée par l'unité est en cours de validation clinique.
- Le développement du principal modèle animal pour l'oncologie est dédié à l'un des axes majeurs du développement de la TEP clinique.

- Les co-développements instrumentaux avec Biospace Lab, outre des brevets et articles en commun, sont à la base du positionnement commercial de leur PhotonImager.

L'unité conduit par ailleurs naturellement une part de recherche « purement » cognitive ou méthodologique sans finalité d'application immédiate.

Il faut rappeler ici que le transfert vers des applications cliniques ou industrielles n'est pas un processus rapide. Ainsi, la collaboration entre l'unité et Aventis ayant abouti à un brevet fin 2008 a commencé en 2003. L'idée initiale de la segmentation dynamique a fait l'objet de recherches de preuve de concept en amont dès fin 1998. Les travaux de l'unité sur le radiomarquage et l'imagerie des acides nucléiques ont débuté en 1996 ; il n'y a pas à ce jour d'application clinique en imagerie. On est ici dans les durées de la recherche pharmacologique, aux temps de développement longs, voire très longs. A titre de comparaison, les anticorps monoclonaux ont mis 26 ans avant d'être exploités médicalement ; auparavant ils ont été considérés comme outils de recherche biomédicale et de diagnostic *in vitro*. Les recherches de l'unité sur les aptamères sont à un stade d'applications biotechnologiques proche de celui où se trouvaient les monoclonaux il y a 15 ans, comme le montrent les contrats de l'unité avec des industriels français ou allemands qui les exploitent dans des procédés de fabrication de biomolécules.

Nombre de projets de l'unité

Le nombre élevé de projets de l'unité relevé par le comité de visite résulte du mode de présentation détaillée (par "segment élémentaire") choisi par l'unité pour présenter son activité et son projet. Plusieurs "segments élémentaires" s'articulant au sein d'un seul et même programme de recherche ne doivent pas être décomptés comme des programmes ou projets indépendants. Une attention particulière aux remarques du Comité sera portée afin de donner à l'avenir toute leur lisibilité aux programmes.

Organisation de l'U803

Les remarques du Comité ont retenu l'attention du CEA. Entre le dépôt du projet d'unité fin septembre 2008 et aujourd'hui, il convient de préciser que l'environnement de l'unité a fortement évolué avec, en particulier, une restructuration du SHFJ dans laquelle radiochimie et instrumentation (en pratique l'équipe BIM) ont été dissociées de l'unité pour devenir des plateformes communes au service de toutes les équipes du SHFJ. Le CEA a conscience que l'équipe « Neuro-oncologie » ne s'est pas encore suffisamment étoffée. Dans ces conditions, nous proposons de mettre en œuvre la suggestion du comité d'experts de l'AERES de recentrer l'organisation de l'unité autour des deux équipes ANTARTIC et EIMO, cette dernière incluant l'ensemble des activités en neuro-oncologie.

Je vous prie d'agrérer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes meilleures salutations.

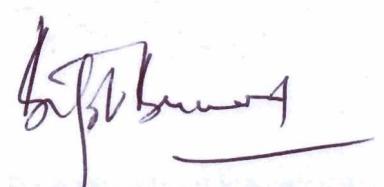


Bernard BIGOT

ANNEXE

Quelques exemples de résultats en phase d'application clinique (et/ou industrielle comme l'indique le portfolio de brevets de l'unité)

- les nouveaux ligands PBR développés dans l'unité font l'objet de deux protocoles cliniques : (a) dans la sclérose en plaques par l'équipe de neuropharmacologie du SHFJ en collaboration avec l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière ; (b) dans la maladie de Parkinson par l'équipe MIRCEN CEA-CNRS associée à une équipe de neurologie de l'hôpital Henri Mondor. D'autres travaux dans ce domaine ont été co-brevetés avec la société Sanofi-Aventis en novembre 2008, ouvrant des perspectives d'exploitation industrielle.
- la méthode de segmentation dynamique brevetée et publiée par l'unité est en cours de validation clinique par une équipe clinique du SHFJ pour mesurer la fonction d'entrée en neuro-TEP clinique. Elle va être licenciée à une société de logiciels pour imagerie pour exploitation commerciale.
- Le principal modèle animal pour l'oncologie en développement dans l'unité est un modèle de carcinome mammaire pour l'évaluation de la capacité de l'imagerie moléculaire à mesurer précocement une réponse thérapeutique : c'est un des axes majeurs du développement de la TEP clinique. L'unité collabore sur ce sujet avec les équipes de l'Institut Curie pour évaluer la réponse thérapeutique de la chimiothérapie (projet retenu par Innabiosanté).
- Les co-développements instrumentaux avec Biospace Lab, outre des brevets et articles en commun, sont à la base du positionnement commercial de leur PhotonImager (700 k€ de chiffre d'affaires en 2008 sur un marché encombré) et sont soutenus par MEDICEN.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Jean-Pierre Bruneau". Below the signature is a horizontal line.