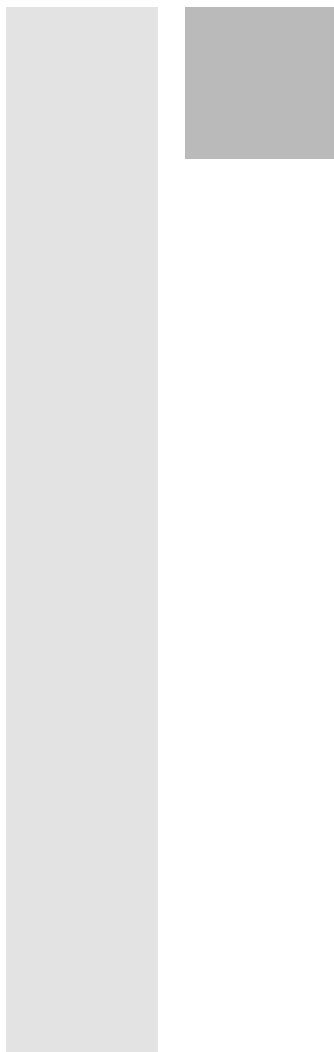


PAUL SCHERRER INSTITUT



Santé humaine

Recherches à l'Institut Paul Scherrer



Table des matières

- 4 **Au service de la santé**
 - 4 Protéines et traitement du cancer
 - 4 Nouvelle technologie, nouvelles perspectives
 - 4 Les sciences de la vie au PSI en chiffres
- 6 **Etudier les structures de la vie et développer de nouveaux médicaments**
- 8 **Les machines du vivant**
 - 8 Comprendre les protéines, développer des médicaments
 - 9 Des protéines partout
- 10 **Une révolution biotechnologique**
- 12 **Des médicaments qui rayonnent**
 - 13 Lutte ciblée contre le cancer de la thyroïde
 - 13 En plein dans le noyau cellulaire
 - 13 Voir à l'intérieur de l'organisme
 - 13 Approvisionnement des hôpitaux argoviens
- 14 **Une technologie ultramoderne au service de la recherche et des traitements**
- 16 **De grands engins pour visualiser l'infiniment petit**
 - 16 Elucider les structures du vivant à l'accélérateur de particules
 - 17 Des développements issus du PSI ouvrent de nouvelles perspectives
- 18 **L'approche suisse: un haut niveau de qualité**
- 20 **Ouvrir différentes perspectives sur les structures du vivant**
 - 20 Dynamique des alvéoles pulmonaires
 - 21 Des biopolymères pour l'industrie alimentaire
 - 21 Voir l'intérieur de la cellule
- 22 **Protonthérapie: une belle réussite**
 - 22 Le premier patient a été traité il y a plus de 30 ans
 - 23 Traitement des patients et recherche, main dans la main
- 24 **De la recherche à l'économie privée: collaboration entre industrie et spin-off**
- 26 **Avec l'industrie, main dans la main**
 - 27 Médicaments issus de la recherche au PSI
 - 27 Radiologie améliorée
 - 27 Spécialiste technique pour la protonthérapie
- 28 **Utiliser les innovations pour fonder des entreprises**
 - 28 Développer et tester des médicaments
 - 28 Soutien du Founder Fellowship du PSI
 - 28 Pour de meilleures mammographies
 - 28 Epauler les utilisateurs de l'industrie
- 31 **Le PSI en bref**
 - 31 Impressum
 - 31 Contacts

Au service de la santé

De nos jours, quand des chercheurs de l'industrie pharmaceutiques développent de nouveaux médicaments, ils s'appuient sur des connaissances scientifiques détaillées relatives aux causes de chaque maladie. Le PSI contribue de différentes manières à ce savoir. D'un côté, ses chercheurs étudient les structures fondamentales du vivant et développent sur cette base des approches pour de nouvelles méthodes thérapeutiques. Par ailleurs, ils mettent au point des produits radiopharmaceutiques, c'est-à-dire des médicaments radioactifs qui permettent de localiser certaines tumeurs et de les détruire de manière précise.

En même temps, les grandes installations du PSI, uniques en Suisse, sont ouvertes aux chercheurs des hautes écoles et de l'industrie pour qu'ils puissent y étudier les structures de biomolécules vitales et de principes actifs médicamenteux. Autrement dit, il y a aussi un peu de PSI dans de nombreux résultats de recherche et de nombreux traitements proposés par des tiers.

Au-delà, nombre de patientes et patients profitent aussi très directement du travail du PSI: ces personnes atteintes de certaines maladies cancéreuses sont traitées directement sur le site de l'institut par protonthérapie, une méthode précise et qui ménage le reste de l'organisme.

Protéines et traitement du cancer

Une classe de composants biologiques fondamentaux joue un rôle de premier plan dans la recherche fondamentale au PSI: les protéines. Ces biomolécules hautement complexes contrôlent et exécutent pratiquement l'ensemble des processus métaboliques et la division cellulaire dans toutes les formes de la vie. Chez l'être humain et l'animal, elles forment aussi l'armature interne des cellules et

acheminent les substances au cœur de ces dernières. Les chercheurs du PSI suscitent régulièrement l'attention dans les cercles spécialisés, car ils décrivent les protéines avec un détail inégalé et élucident ainsi leur mode de fonctionnement. Les protéines qui ont été intensément étudiées au PSI sont notamment celles qui contrôlent le processus de la vision et la division cellulaire.

Le développement de produits radiopharmaceutiques représente un autre point fort de la recherche au PSI. La plupart du temps, ces médicaments combinent une biomolécule avec un isotope radioactif qui s'enrichit dans le tissu tumoral. Ils sont utilisés dans les hôpitaux à des fins diagnostiques et pour le traitement du cancer.

Nouvelle technologie, nouvelles perspectives

Mais la contribution du PSI à la compréhension des processus vitaux va au-delà de la recherche menée sur le site: de nombreux experts externes (biologistes et biochimistes) conduisent en effet leurs expériences aux grandes installations de recherche du PSI. Ces spécialistes sont des chercheurs d'universités, mais aussi des scientifiques qui travaillent pour de grandes firmes pharmaceutiques et de jeunes biotechs, dont certaines ont été fondées directement au PSI.

L'interaction entre recherche originale et art de l'ingénierie permet aux experts du PSI de faire avancer le développement de ces installations, et ainsi d'assurer le progrès médical à l'avenir également. Le nouveau laser à rayons X SwissFEL offre la possibilité de réaliser des images fixes de protéines, mais aussi de mesurer les modifications ultrarapides des protéines après leur activation pour ainsi tourner un film sur l'activation de protéines – et ce avec une résolution telle qu'il est pos-

sible de visualiser chaque atome de ces protéines.

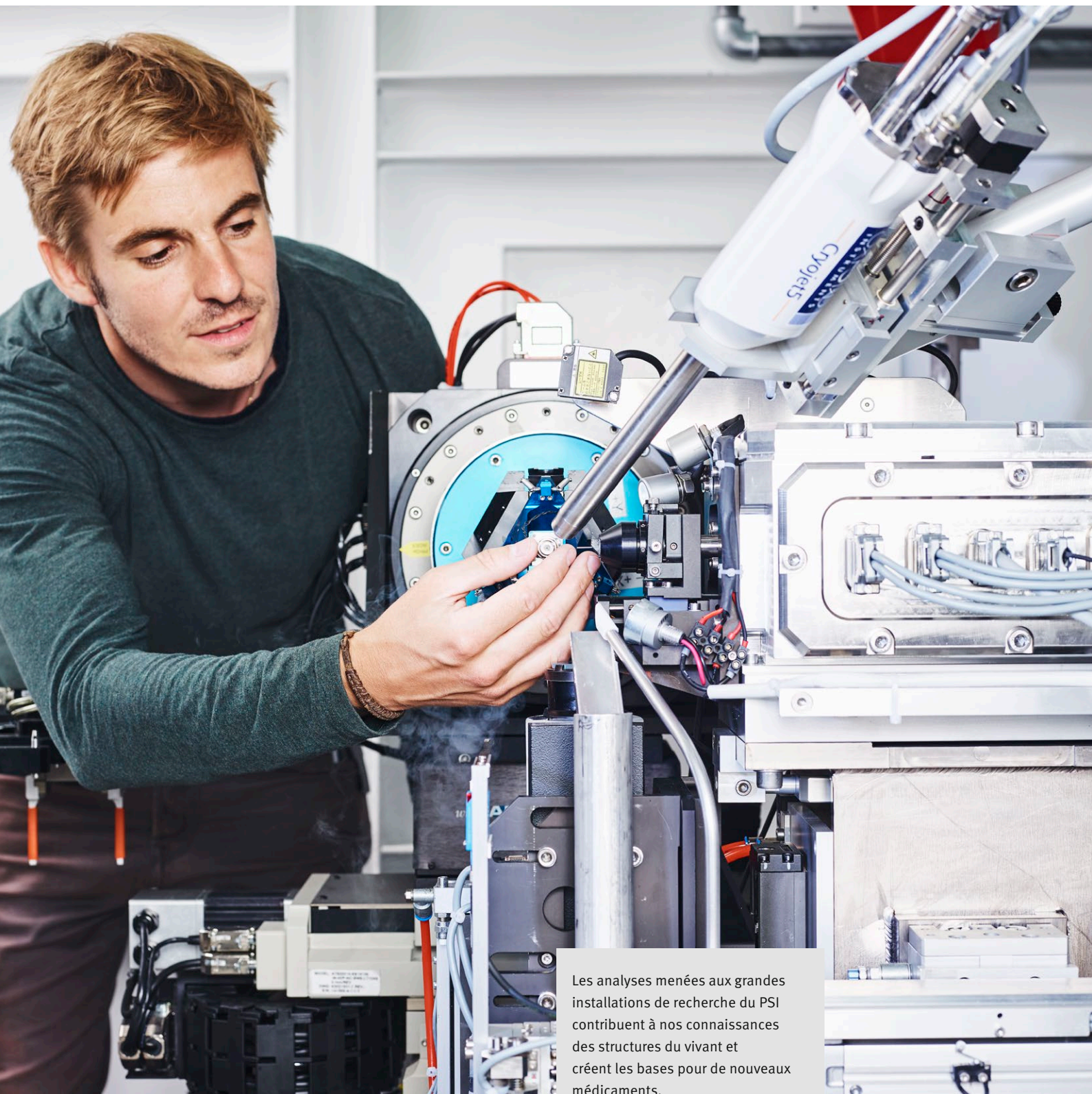
Le cas de la protonthérapie illustre bien à quel point la recherche fondamentale menée dans d'autres disciplines peut contribuer de manière étonnante au progrès de la médecine. Lorsque cette méthode thérapeutique a été développée dans les années 1980, le PSI était le seul centre de Suisse à disposer d'un accélérateur de protons adéquat. Or ce dernier avait été construit à des fins de recherche dans le domaine de la physique. Un centre de traitement y a été accolé et c'est ainsi que l'on a commencé à traiter à l'aide de protons des malades atteints du cancer sur le site du PSI. Aujourd'hui, chaque année, des centaines de patientes et de patients, dont de nombreux enfants, y sont pris en charge. Le PSI reste par ailleurs leader en matière de développements de cette thérapie novatrice. Au fil des pages suivantes, vous en apprendrez davantage sur les secrets de la vie qui ont été élucidés au PSI, ainsi que sur l'utilité de cette recherche pour certaines applications pionnières dans le domaine de la médecine.

Les sciences de la vie au PSI en chiffres

Depuis 1984, plus de **8000** personnes atteintes d'un cancer, dont **500** enfants, ont été traités au PSI par protonthérapie, bénéficiant ainsi d'un traitement ultraprécis.

La part des sciences de la vie représente **24%** du budget du PSI.

Depuis 2002, plus de **5600** structures de protéines ont été élucidées au PSI.



Les analyses menées aux grandes installations de recherche du PSI contribuent à nos connaissances des structures du vivant et créent les bases pour de nouveaux médicaments.

Etudier les structures de la vie et développer de nouveaux médicaments



Aujourd'hui encore, les chercheurs en sciences de la vie passent la majeure partie de leur temps en laboratoire.



Les machines du vivant

Les protéines sont les composants fondamentaux de tout système vivant. A l'instar de minuscules machines hautement spécialisées, elles assument de nombreuses tâches dans l'organisme: elles décomposent certaines substances et en fabriquent d'autres, elles forment l'armature interne de nos cellules, acheminent les informations dans l'organisme et veillent à ce que l'énergie soit stockée et à nouveau disponible au besoin. Même si elles sont toutes construites selon le même principe – une chaîne de composants «standardisés» appelés acides aminés – elles peuvent présenter une inimaginable variété de formes. Au PSI, les chercheurs étudient la structure et la fonction des protéines les plus diverses. Cela leur permet de mieux comprendre les processus du vivant. Avec ce savoir, ils contribuent aussi au développement de nouveaux médicaments.

Les protéines contrôlent pratiquement l'ensemble des processus qui se jouent dans notre corps. On peut se représenter ces biomolécules complexes comme de minuscules machines qui assument les tâches les plus diverses dans notre organisme. Elles nous permettent de voir, d'entendre et de goûter. Elles assurent aussi la communication et la coordination entre les différentes parties de notre corps. Tous les nutriments comme le sucre, les graisses et les vitamines sont assemblés ou décomposés par des protéines, de même que tous les composants de la cellule, c'est-à-dire l'ADN, l'ARN ou les protéines elles-mêmes. Toutes les maladies impliquent des protéines: les gens peuvent tomber malades lorsque certaines protéines dans leur corps sont mal formées ou si l'organisme est attaqué par des micro-organismes, qui sont eux-mêmes constitués avant tout de protéines. Par conséquent, il n'est

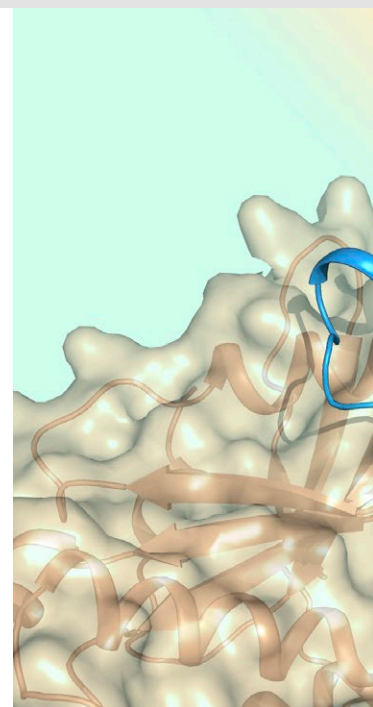
guère étonnant que, la plupart du temps, les traitements médicamenteux ciblent des protéines.

Chaque protéine est constituée d'une chaîne de molécules plus petites, les acides aminés. Pour chaque protéine, l'agencement de ces acides aminés est enregistré dans l'ADN. Mais il n'y a pas que l'ordre des acides aminés qui compte. Il est important également que cette chaîne se plie correctement et forme sa structure en 3D typique, avec ses différents prolongements et renflements. Par ailleurs, presque toutes les protéines changent de forme quand elles travaillent; elles ont donc plus qu'une seule structure. C'est seulement lorsqu'on connaît la structure en 3D d'une protéine et qu'on connaît aussi la manière dont elle se transforme que l'on peut véritablement comprendre sa fonction.

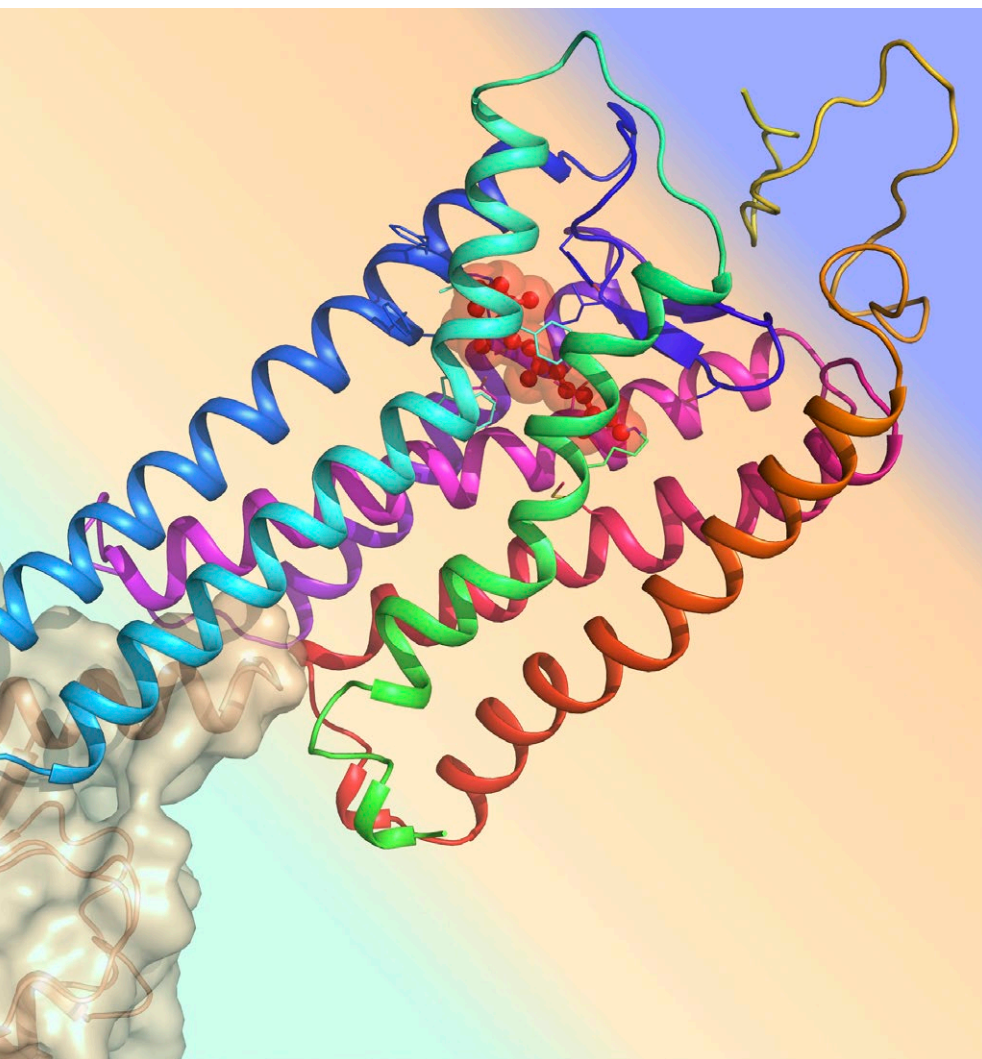
Comprendre les protéines, développer des médicaments

Au PSI, plusieurs groupes de recherche étudient la structure et la fonction des protéines. Les récepteurs couplés à ce qu'on appelle les protéines G constituent l'un des points forts de cette recherche. Ces protéines se situent au niveau de la membrane de la cellule et assurent le passage des informations de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Les récepteurs bêta du muscle cardiaque sont un exemple bien connu. Lorsque des molécules d'adrénaline atteignent ces récepteurs, les cellules musculaires sont excitées pour qu'elles intensifient leur battement. Si l'on cherche à réduire cet effet de manière artificielle, on peut bloquer les récepteurs à l'aide d'un médicament, appelé bêta-bloquant. Dans l'ensemble, plus de 30% des nouveaux médicaments ciblent des protéines de cette famille. Des spécialistes de biologie structurale du PSI ont déterminé les mo-

La rhodopsine est un récepteur avec sept structures en spirales. Elle se trouve dans la membrane cellulaire (fond jaune). Entre les spirales, on aperçoit le rétinol, en forme de panicule. Le rétinol est photosensible. Lorsqu'il est atteint par la lumière, il change de forme et déplace alors légèrement plusieurs spirales. Une protéine G (structure gris-beige) peut ainsi se lier à la rhodopsine (récepteur) depuis l'intérieur de la cellule (fond turquoise). La protéine G initie un processus qui permet de transmettre le signal lumineux aux cellules nerveuses et pour finir au cerveau. Ce processus, qui se répète sans cesse à toute vitesse, permet à nos yeux d'identifier instantanément les changements qui surviennent dans notre environnement.



difications structurales induites par la lumière dans un autre récepteur couplé aux protéines G: la rhodopsine. Ce pigment photosensible est responsable de la «traduction» de l'information physique «lumière» en signal biochimique susceptible d'être acheminé jusqu'aux neurones dans le cerveau. Les chercheurs du PSI s'efforcent d'élucider les détails précis de ce processus au niveau moléculaire: les éléments de connaissance qu'ils obtiennent fournissent, entre autres, des informations importantes pour de nouveaux médicaments permettant de traiter



certaines maladies des yeux qui provoquent la cécité.

La tubuline est un autre exemple. Cette protéine forme de longues fibres qui assument différentes fonctions dans les cellules. Ces fibres servent de rails sur lesquels certaines substances sont transportées à l'intérieur de la cellule. Elles forment aussi une importante partie du squelette (cytosquelette) qui maintient la forme de la cellule et coordonne la machinerie de la division cellulaire. Lors de cette dernière, les fibres de la tubuline séparent les nouveaux chromosomes les

uns des autres et les répartissent entre les deux nouvelles cellules. Ce mécanisme est exploité dans le domaine de la chimiothérapie, où l'on perturbe le processus avec des principes actifs qui se lient à la tubuline. On stoppe ainsi la division des cellules cancéreuses. L'élucidation au PSI de la structure de la tubuline en interaction avec différents principes actifs permet de continuer à développer ces agents chimiothérapeutiques, respectivement d'en développer de nouveaux. Les tubulines forment par ailleurs la base de minuscules cils extrê-

mement mobiles qui permettent aux unicellulaires de se mouvoir, mais que l'on retrouve aussi à la surface de certains tissus, par exemple dans les poumons où ils assurent l'évacuation du mucus.

Des protéines partout

Les protéines jouent aussi un rôle décisif dans le développements de produits radiopharmaceutiques. En effet, ces médicaments s'arriment de manière ciblée à certaines protéines qui se trouvent à la surface des cellules tumorales et détruisent ces dernières par le biais de leur rayonnement.

Les installations de recherche du PSI sont aussi ouvertes aux chercheurs du monde entier et aux entreprises du secteur industriel. Certaines d'entre elles offrent des possibilités tout à fait uniques pour déterminer la structure et la fonction de protéines. Des collaborateurs du PSI prennent en charge les utilisatrices et utilisateurs externes pendant leurs expériences. Les enseignements qu'ils tirent de ces dernières leur permettent d'assurer en continu le développement des installations.

En raison du rôle central qu'elles jouent pour l'efficacité de nombreux médicaments, les protéines revêtent également une grande importance en termes économiques. Nombre de grandes sociétés pharmaceutiques exploitent les connaissances sur la structure de protéines qui ont été obtenues au PSI pour développer de nouveaux médicaments. L'environnement de la recherche sur les protéines au PSI a par ailleurs permis l'éclosion d'une série de spin-off qui développent des principes actifs médicaux, par exemple, ou encore qui épaulent les utilisateurs venus de l'industrie lors de leurs recherches au PSI.

Une révolution biotechnologique

Gebhard Schertler est directeur de la division de recherche Biologie et Chimie au PSI et professeur de Biologie structurale à l'ETH Zurich. Dans cet entretien, il évoque la recherche menée au PSI dans le domaine de la biologie et l'avenir du développement de médicaments.

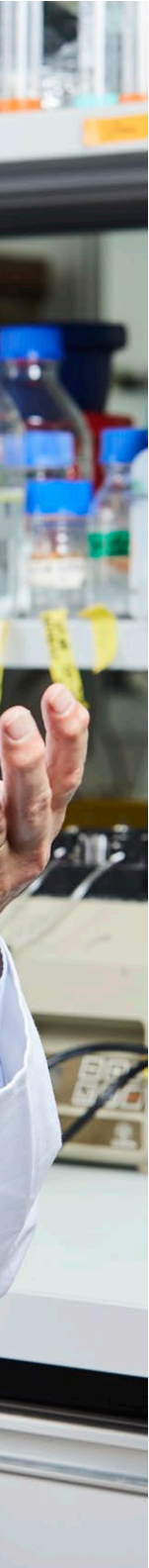
Gebhard Schertler, l'élucidation de structures de protéines est l'une des compétences clés du PSI. En quoi les protéines sont-elles si intéressantes?

En biologie, les protéines représentent les fondements de la vie. Elles sont les composants structuraux, ou encore les outils actifs qui transforment les substances et transmettent les signaux. Elles sont donc au cœur de notre approche qui vise à comprendre les processus de la vie. Il y a cette jolie phrase qui dit: La chimie est le langage de la vie. Eh bien, un grand nombre de protéines sont les catalyseurs qui rendent cette chimie possible ou qui la régulent.

Quelle importance la recherche sur les protéines revêt-elle pour notre quotidien?

La biologie fondamentale revêt une importance croissante dans le développement de nouvelles options thérapeutiques contre certaines maladies. Les connaissances que nous générons sur la structure des protéines nous permettent de développer de meilleurs médicaments, par exemple contre le cancer ou certaines maladies de l'œil. Mais le potentiel est encore plus important: nous sommes à l'aube d'une révolution technologique que l'on pourrait appeler l'ingénierie systémique biologique. L'idée est d'utiliser les protéines comme composants dans de nouveaux circuits de régulation biologiques. Par exemple, on réfléchit aujourd'hui à des médicaments susceptibles d'être activés et désactivés par l'action de la lumière. Pour le





moment, ce n'est possible qu'en partie, mais ce sera très important à l'avenir. Le PSI met à disposition l'infrastructure nécessaire à ces recherches.

Lorsqu'on évoque l'avenir diagnostique et thérapeutique, il est sans cesse question de médecine personnalisée. Qu'entend-on par-là?

La médecine personnalisée revêt différents aspects. D'un côté, l'expression désigne un traitement taillé sur mesure pour un individu particulier: cela peut commencer par un test génétique, mais aussi par l'anamnèse et l'imagerie, par exemple lorsqu'on définit précisément la zone 3D autour d'une tumeur qui doit être traitée par protonthérapie au PSI. De l'autre, on cherche à analyser chez une personne l'ensemble des gènes et des facteurs environnementaux, si possible, afin d'identifier si les cellules cancéreuses qu'elle porte vont réagir ou non à un traitement hormonal spécifique. Pour moi, le cœur de la définition réside dans l'analyse précise d'un patient en tant qu'individu, et ce dans le but, à terme, de lui offrir un traitement optimal.

Et quelle est la contribution des chercheurs du PSI à la médecine personnalisée?

Dans le cadre de notre recherche fondamentale, nous cherchons à savoir comment les protéines interagissent. Il s'agit de déterminer par une analyse la protéine qui joue un rôle central dans une maladie: cette molécule est alors appelée molécule cible, car c'est elle qui va constituer le point d'attaque pour le traitement médical. Chez nous, au PSI, les chercheurs jouent souvent un rôle important lorsque la molécule cible a déjà été identifiée et qu'il s'agit ensuite d'étudier plus précisément ses caractéristiques structurales, biophysiques ou cinétiques. Les résultats de ces analyses fournissent alors des indications sur les médicaments qui sont les plus adéquats pour le traitement.

Dans ce contexte, que signifie le développement rationnel de médicaments? Et quelle serait l'alternative?

Par le passé, on essayait d'étudier simultanément des milliers de liaisons chimiques dans le cadre d'une large procédure de test – qu'il fallait le plus souvent développer spécifiquement pour chaque test – afin d'identifier par hasard une liaison unique montrant l'effet désiré. Or cette démarche non rationnelle n'a pas fait ses preuves. Des millions ont été investis, mais au bout du compte, le succès a été faible. Aujourd'hui, il n'y a plus d'autre alternative que le développement rationnel de médicaments, où l'on part d'une molécule cible pour développer le principe actif ou agent lui correspondant. Nous obtenons de bons résultats avec les agents biologiques, par exemple certains anticorps. En effet, une fois que l'on a identifié de manière rationnelle une molécule cible comme cause d'une maladie, il est possible de l'activer ou de la désactiver au moyen de certains anticorps. Les inconvénients des anticorps sont les suivants: il faut les injecter, le plus souvent, et ils peuvent induire des réactions immunologiques. C'est la raison pour laquelle une grande partie des chercheurs de la pharma sont à la recherche de substances solubles qui pourraient être administrées sous forme de comprimés à avaler. Là aussi, de gros progrès ont été faits, d'un côté grâce à la biologie structurale, et de l'autre grâce à la modélisation de protéines sur ordinateur. C'est en combinant l'expérience et la théorie que l'on obtient les meilleurs résultats.

Le PSI développe-t-il encore une médecine personnalisée dans d'autres domaines?

Il faut encore citer la radiopharmacie, où l'on développe des produits radiopharmaceutiques en étroite collaboration avec des hôpitaux. Les produits radiopharmaceutiques sont des principes

actifs marqués radioactivement. Ces produits sont surtout utilisés pour le diagnostic de certains cancers, mais on les utilise aussi de plus en plus souvent à des fins thérapeutiques.

Au-delà, quelles stratégies appliquez-vous au PSI dans le domaine de la recherche en sciences du vivant? Avez-vous une vision qui vous montre la voie?

Au niveau stratégique, en ce moment, nous avons beaucoup concentré nos efforts pour apporter une contribution à la médecine personnalisée. En même temps, outre les questions relevant de la biologie structurale, nous allons continuer à privilégier certaines thématiques qui revêtent une grande importance pour l'industrie pharmaceutique et nous allons renforcer nos collaborations avec les hôpitaux. Il est important de comprendre que les formes de connaissance changent. Jusqu'ici, il était possible d'obtenir de grandes percées en se servant uniquement de méthodes expérimentales isolées. A l'avenir, il sera de plus en plus important d'identifier des combinaisons de plusieurs méthodes adéquates pour résoudre un problème spécifique et permettre l'émergence de nouvelles connaissances. Nous investissons donc dans un large éventail de méthodes. D'un côté, au cours des dernières années, le PSI a construit le laser à rayons X à électrons libres SwissFEL, qui permet pour ainsi dire de visualiser le mouvement des protéines sous forme de films moléculaires. Par ailleurs, l'analyse structurale au moyen de faisceaux d'électrons revêt de plus en plus d'importance et, là aussi, nous travaillons à mettre au point de nouveaux appareils. Un objectif important pour l'avenir est de réussir à déterminer la structure de protéines dans leur environnement naturel, au cœur des cellules.

Des médicaments qui rayonnent



Les médicaments radioactifs peuvent aider beaucoup de patients cancéreux. Des chercheurs du PSI travaillent dans un laboratoire de haute sécurité à la mise au point de nouvelles préparations.

Ils représentent parfois le dernier espoir en cas de cancer. «Ils», ce sont des agents radioactifs, qui trouvent d'eux-mêmes le chemin qui mène aux cellules tumorales pour combattre le cancer à l'intérieur du corps. D'autres médicaments de ce type ont fait leurs preuves dans le domaine du diagnostic: ce sont eux, par exemple, qui permettent de voir si un cerveau fonctionne normalement par PET scan interposé. Au PSI, plus de 25 chercheurs sont impliqués dans ce domaine. Ils développent de nouveaux produits radiopharmaceutiques et les produisent à l'attention des hôpitaux.

Même si la médecine moderne ne peut plus se passer des produits radiopharmaceutiques, le plus souvent, le public ignore leur existence. Ces produits sont des médicaments dans lesquels une substance radioactive a été introduite. Une fois dans le corps, celle-ci se désintègre et émet un rayonnement. Les produits radiopharmaceutiques peuvent être utilisés de deux manières: soit la substance radioactive libère beaucoup d'énergie dans un espace étroitement délimité et peut donc être utilisée pour détruire une tumeur. Soit les produits radiopharmaceutiques rayonnent faible-

ment, mais avec une grande portée. Leurs signaux peuvent alors être captés par des instruments de mesure depuis l'extérieur du corps et fournir des informations sur certaines structures et certains processus dans l'organisme. Le vecteur de la substance radioactive est le plus souvent une biomolécule complexe, qui atteint de manière ciblée certaines molécules spécifiques situées sur les cellules tumorales. Or comme a plupart du temps, les molécules cibles sont des protéines, les travaux du domaine de la radiopharmacie s'insèrent eux aussi dans la recherche sur les protéines au PSI.



A l'Institut Paul Scherrer, on étudie, on développe et on fabrique des produits radiopharmaceutiques. Cinq groupes de travail collaborent de manière interdisciplinaire au Centre des sciences radiopharmaceutiques, que le PSI exploite conjointement avec l'ETH Zurich et l'Hôpital universitaire de Zurich. Car lorsqu'il s'agit de fabriquer à une heure prévue un médicament spécifiquement conçu pour une application et un patient particuliers, il faut prendre en compte à part égale les aspects physiques, chimiques, biologiques, pharmaceutiques et médicaux. Le travail avec la radioactivité implique de respecter des standards de sécurité très élevés. Par ailleurs, il faut toujours avoir à l'esprit la courte demi-vie de ces médicaments en raison de la désintégration radioactive.

Lutte ciblée contre le cancer de la thyroïde

Réussir à développer suffisamment un médicament pour qu'il puisse être utilisé dans le cadre d'essais cliniques prend de nombreuses années. Le ¹⁷⁷Lu-PSIG-2 est un bon exemple de développement réussi. Ce produit radiopharmaceutique a été mis au point au PSI. Il cible un cancer bien particulier de la thyroïde et ses métastases. Ce cancer se développe à partir de ce qu'on appelle les cellules C de la thyroïde. Or, dans son cas, le traitement à l'iode radioactif n'est d'aucune aide. Le ¹⁷⁷Lu-PSIG-2 est testé dans le cadre d'essais cliniques à l'Hôpital universitaire de Bâle, depuis fin 2016. Il est composé d'une petite protéine qui ressemble à une hormone produite par l'organisme et d'une substance radioactive, le lutétium 177. La petite protéine cible les récepteurs situés à la surface des cellules tumorales et s'y arrime. La substance radioactive, appelée radionucléide, se désintègre alors à cet endroit et détruit le cancer.

Si le principe est simple, la voie qui a mené au médicament a été très ardue. Il a fallu surmonter de nombreux défis: les effets indésirables que provoquait au

début cette protéine imitatrice d'hormone; le fait que le produit radiopharmaceutique s'accumulait dans les tissus sains; ou encore l'optimisation du processus de fabrication, qui s'est avérée nécessaire.

En plein dans le noyau cellulaire

La démarche d'un autre groupe de recherche au PSI, quant à elle, reste pour l'instant de la musique d'avenir: l'objectif est d'introduire des médicaments radioactifs directement dans le noyau de la cellule cancéreuse. La substance radioactive pourrait alors atteindre directement le matériel génétique et empêcher la cellule cancéreuse de se diviser. Ce serait un principe général, à l'instar de celui qui est appliqué aujourd'hui en chimiothérapie, mais plus précis et avec moins d'effets indésirables. Avec le terbium 161, les chercheurs ont déjà trouvé un radionucléide adéquat. Son rayonnement a une portée extrêmement courte, qui se solde par une importante émission d'énergie. Ce qu'il faut encore, c'est coupler ce radionucléide à une protéine idoine pour lui ouvrir la voie à travers l'enveloppe du noyau cellulaire.

Voir à l'intérieur de l'organisme

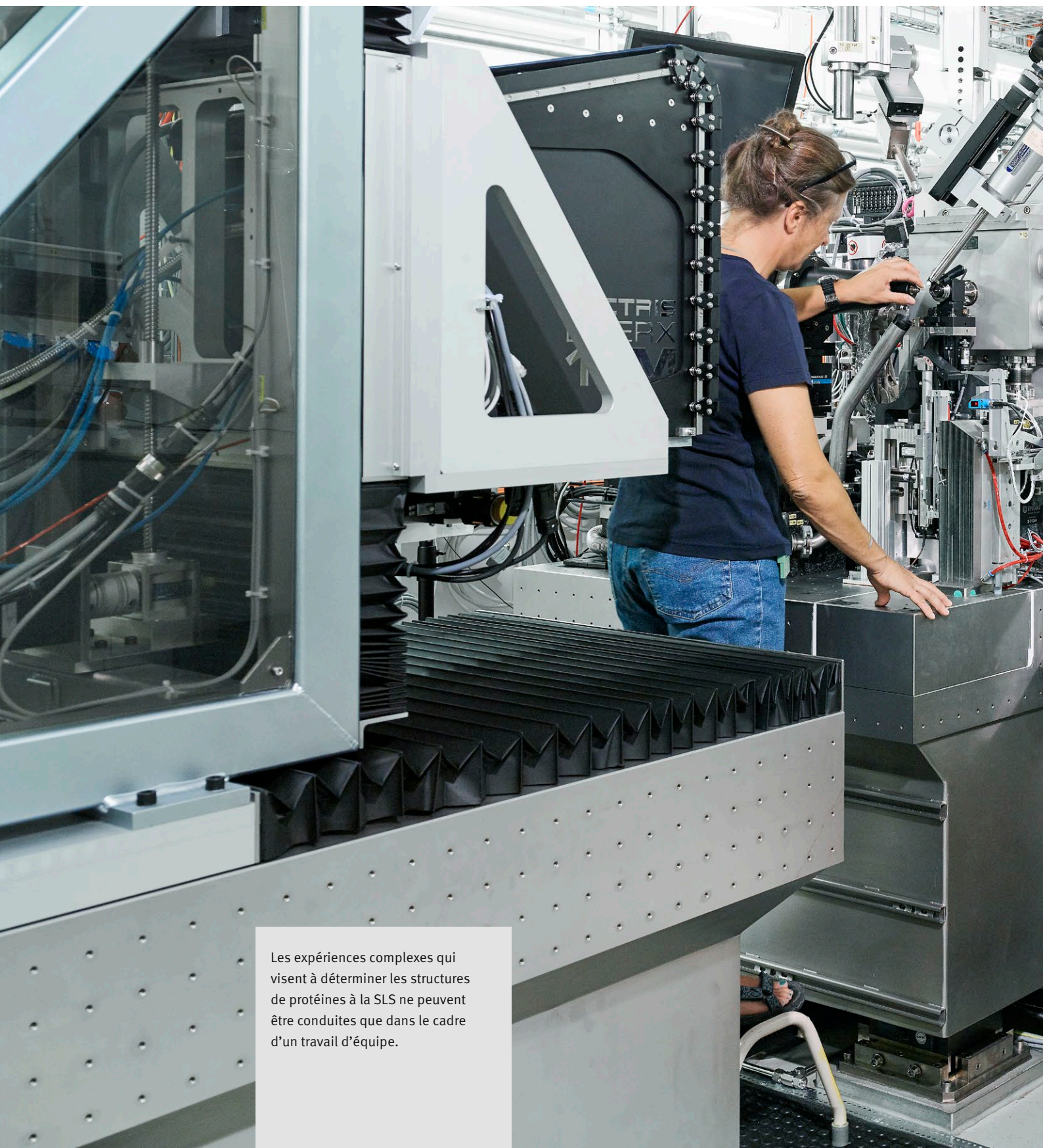
C'est un radionucléide doté de propriétés tout à fait différentes sur lequel les radiochimistes du PSI cherchent à mettre la main. Leur objectif est d'améliorer la disponibilité des produits radiopharmaceutiques pour la tomographie à émission de positrons – une technologie aussi appelée PET scan. Un PET scan permet de réaliser des images en 3D de l'intérieur du corps et de visualiser certains processus biochimiques qui se jouent dans l'organisme, notamment pour diagnostiquer des tumeurs et des métastases, mais aussi pour mettre en évidence certaines altérations pathologiques dans le cerveau.

Pour pouvoir être utilisé avec un PET scan, le radionucléide doit émettre des particules spécifiques appelées positrons. Par ailleurs, il doit se désintégrer plus lentement que les radionucléides utilisés actuellement. Car c'est la durée de désintégration extrêmement courte de ces médicaments qui limite leur distribution, même dans un petit pays comme la Suisse. Les scientifiques du PSI testent donc à présent un nouveau candidat qui remplit les deux conditions: le scandium 44. Ils fabriquent la substance radioactive en bombardant pendant 90 minutes du calcium 44 non-radioactif avec des protons en utilisant un accélérateur de protons au PSI. L'infrastructure spéciale de l'institut ouvre ainsi potentiellement la voie à un nouveau radionucléide susceptible d'être distribué dans l'ensemble des hôpitaux de Suisse équipés d'un PET scan.

Approvisionnement des hôpitaux argoviens

Pour pouvoir développer de nouveaux produits radiopharmaceutiques, le PSI a construit une infrastructure de laboratoire unique en son genre dans le canton d'Argovie et au-delà. L'institut remplit ainsi les conditions pour fabriquer le produit radiopharmaceutique ⁶⁸Ga-PSMA qui a été développé ailleurs. Depuis peu, le PSI fournit aux hôpitaux cantonaux de Baden et d'Aarau ce produit qui permet aux médecins de diagnostiquer précocement les métastases du cancer de la prostate et ainsi de démarrer un traitement à temps. En raison de la demi-vie de l'isotope gallium 68 utilisé, la durée d'utilisation du ⁶⁸Ga-PSMA est limitée à seulement trois heures. Il doit donc être produit à proximité de son lieu d'utilisation. En assurant cette tâche, le PSI permet donc de résoudre un important problème de pénurie au niveau de l'approvisionnement en médicaments dans le canton d'Argovie.

Une technologie ultramoderne au service de la recherche et des traitements



Les expériences complexes qui visent à déterminer les structures de protéines à la SLS ne peuvent être conduites que dans le cadre d'un travail d'équipe.



CATS
irelec-alcen.com

ABUS 1t

REMEMBER TO CLOSE!

EC
LCEN
.COM

De grands engins pour visualiser l'infiniment petit

Les scientifiques utilisent les grandes installations de recherche du PSI pour visualiser les structures de biomolécules et de tissus biologiques. Ils contribuent ainsi à une meilleure compréhension des processus qui se jouent dans l'organisme et mettent en place les bases pour le développement de nouveaux médicaments. Physiciens et ingénieurs travaillent sans relâche à améliorer les méthodes de mesure, afin de permettre aux chercheurs de se pencher sur des questions de plus en plus complexes.

Les protéines sont des biomolécules hautement complexes. Elles revêtent une fonction centrale pour l'ensemble des processus qui se jouent dans l'organisme humain. Pour le développement de médicaments modernes, il est souvent décisif de comprendre la structure des protéines impliquées. Mais comme elles ne mesurent que quelques millièmes de millimètres, les protéines sont trop petites pour être examinées au moyen d'un microscope optique. A l'heure actuelle, le plus souvent, seule une puissante lumière de type rayons X permet d'élucider leur structure.

Pendant l'expérience, les protéines sont radiographiées avec de la lumière de type rayons X: cette lumière entre donc par un endroit et ressort par un autre. La protéine dévie une partie de la lumière de sa trajectoire rectiligne. La déviation est enregistrée par un détecteur. Grâce à cette information et des programmes informatiques complexes, il devient possible de déterminer la structure des protéines. Pour l'instant, on n'a pas les moyens d'analyser une biomolécule isolée. Il faut disposer d'un cristal de protéines où un grand nombre de biomolécules identiques sont alignées suivant un schéma en 3D régulier. La fabrication de ces cristaux est un art en soi que les chercheurs ont perfectionné dans un laboratoire spécial du PSI.

Elucider les structures du vivant à l'accélérateur de particules

Seules de grandes installations de recherche complexes permettent de produire la lumière de type rayons X nécessaire à ces expériences. Le PSI exploite deux installations de ce genre. Sa Source de Lumière Suisse (SLS) a été mise en service en 2001. A trois postes de mesure

les chercheurs peuvent déterminer en détail les structures de protéines. Quant au laser à rayons X à électrons libres SwissFEL, il a été inauguré en 2016: cette installation offre aux chercheurs la possibilité d'observer les protéines en train de changer de forme et donc de mieux comprendre leur fonction. Le SwissFEL est un représentant d'un nouveau type d'installation de recherche, dont il n'existe pour l'instant que quatre exemplaires au monde.



Le principe fondamental qui sous-tend le SwissFEL et la SLS est similaire: les deux installations exploitent le fait que les électrons rapides émettent de la lumière lorsqu'ils sont contraints sur une trajectoire courbe. Dans les deux installations, un accélérateur de particules porte d'abord les électrons à une vitesse proche de celle de la lumière. A la SLS, l'accélérateur a une forme à peu près circulaire, avec une circonférence de 288 mètres, alors qu'au SwissFEL, l'accélérateur est linéaire et s'étire sur environ 300 mètres. Les électrons sont alors contraints par un agencement régulier de toute une série d'aimants sur une trajectoire en slalom, ce qui les amène à produire de la lumière. Les propriétés de la lumière dépendent des détails de l'installation. Ainsi, la SLS produit


le plus souvent un faisceau de lumière continu, alors que le SwissFEL émet des impulsions ultra-courtes de lumière extrêmement intense.

Depuis son lancement, la SLS a permis d'élucider la structure de 5600 protéines. Parmi elles figure la rhodopsine, un pigment impliqué dans la vision qui agit comme un capteur de lumière dans nos yeux. La structure du ribosome a elle aussi été élucidée, entre autres grâce à des mesures conduites à la SLS: il s'agit d'une grande biomolécule extrêmement complexe, responsable de l'assemblage d'autres protéines à l'intérieur de la cellule. Cette prouesse a valu en 2009 le prix Nobel de chimie à Venkatraman Ramakrishnan, spécialiste de biologie structurale à Cambridge.

Des développements issus du PSI ouvrent de nouvelles perspectives

Pour pouvoir répondre aux exigences croissantes des scientifiques, le PSI œuvre sans relâche au développement de ses appareils de mesure. Les détecteurs développés au PSI, qui enregistrent la déviation du faisceau lorsque ce dernier pénètre dans le cristal de protéines, sont ainsi devenus de plus en plus rapides et précis.

Les chercheurs du PSI ont également continué à développer la méthode de cristallographie sérielle pour pouvoir observer les protéines en mouvement et jouent un rôle leader dans le développement de ce qu'on appelle la cristallographie sérielle résolue en temps. Le procédé consiste à radiographier successivement un grand nombre de petits cristaux de la même protéine au moyen des impulsions extrêmement courtes et intenses du SwissFEL. Juste avant la mesure, la protéine est activée avec de la lumière à des intervalles légèrement différents. Dans chaque cristal, la protéine se trouve alors dans une autre phase de son mouvement. Une fois assemblées, les différentes images produites donnent le «film» désiré. Une équipe internationale emmenée par des chercheurs du PSI a ainsi pu produire en 2018 un film en 3D qui a révélé des informations importantes dans l'un des processus les plus rapides parmi ceux que connaît la biologie. Les chercheurs ont réussi à montrer comment les différents composants de la bactériorhodopsine interagissaient et rendaient le processus particulièrement efficace. La bactériorhodopsine est une molécule qui est activée par la lumière, comme le pigment visuel humain. Comme le SwissFEL n'était pas encore prêt au moment voulu, les mesures ont été menées à une installation comparable aux Etats-Unis. Les structures de protéines ne sont pas le seul domaine des sciences de la vie à être étudié aux grands instruments de recherche au PSI. La SLS et la source de neutrons de spallation SINQ permettent aussi d'étudier la structure et le mode de fonctionnement de composants cellulaires, de tissus biologiques et d'organes entiers, mais aussi de médicaments.



Pour que les grandes installations de recherche puissent déployer leur potentiel, des chercheurs développent et testent des appareils supplémentaires qui sont exploités aux différentes stations d'expérimentation.

L'approche suisse: un haut niveau de qualité

Oliver Bunk, directeur du Laboratoire de macromolécules et bio-imagerie à l'Institut Paul Scherrer, explique pourquoi les chercheurs du domaine des sciences de la vie sont si nombreux à privilégier le PSI pour conduire leurs expériences.

Oliver Bunk, votre domaine de compétence s'intitule «Macromolécules et bio-imagerie». Pouvez-vous expliquer quelles sont les méthodes au PSI qui permettent de visualiser des structures biologiques?

Ces méthodes sont nombreuses. En sciences de la vie, il existe des phénomènes intéressants à tous les niveaux: cela va des atomes, qui se regroupent

pour former des molécules complexes, aux phénomènes visibles comme les mouvements de la main et de la bouche. Au niveau des grosses molécules, la cristallographie aux rayons X représente une méthode importante. Elle révèle les structures des protéines qui sont impliquées dans tous les processus de la vie. Elle est importante pour la recherche fondamentale, mais aussi pour l'industrie pharmaceutique. Pour un travail à plus grande échelle, on peut aussi venir chez nous pour examiner des échantillons de tissus, ou encore mener des examens sur des souris vivantes, qui permettent de comprendre et de minimiser les conséquences néfastes de la respiration artificielle chez des bébés nés prématurément.

A la SLS, vous radiographiez des molécules avec de la lumière très intense de type rayons X. Pour les chercheurs en sciences de la vie – biologistes, médecins et pharmaciens – cela suppose de devoir collaborer étroitement avec des physiciens et des ingénieurs. Comment cette collaboration est-elle organisée au PSI?

Dans mon équipe à la SLS, nous avons beaucoup de physiciennes et de physiciens, car ces scientifiques excellent dans le domaine de la construction d'instruments. Mais pour l'application proprement dite, ils doivent ensuite discuter avec le collègue spécialiste de son questionnement et réaliser des structures particulières: souvent, par exemple, il



faut refroidir les échantillons biologiques pour empêcher les dégâts dus au rayonnement. Ou alors les échantillons doivent rester humides. Monter les meilleures expériences implique donc la nécessité de discuter de manière transdisciplinaire. En règle générale, pour notre part, nous avons des équipes mixtes de physiciens et de biologistes sur place, à ce qu'on appelle la ligne de faisceau. Ce sont des experts de cette méthode d'analyse et ce sont eux qui ont monté l'expérience. Comme ils sont rattachés au service utilisateurs du PSI, ils collaborent étroitement avec les chercheurs du PSI ou de l'extérieur qui ont déposé chez nous une demande de temps de faisceau afin de résoudre leurs questionnements.

Quelles sont selon vous les caractéristiques des chercheurs qui utilisent la SLS pour leurs expériences dans le domaine des sciences de la vie? De quels horizons viennent-ils? Avec quelles questions s'adressent-ils à vous?

Nombre d'entre eux se sont spécialisés dans la biologie structurale et viennent du monde académique, par exemple de l'ETH Zurich et de l'EPFL. Mais une bonne moitié des chercheurs sont issus de hautes écoles de l'étranger et de l'industrie pharmaceutique. Pour ces scientifiques, la cristallographie de protéines aux rayons X représente une importante partie de leur recherche et ils maîtrisent très bien la technique. Nous avons aussi des projets passionnants dans le domaine de la recherche sur le cerveau, qui touchent aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson, par exemple. Là, les chercheurs sont encore nombreux à tout ignorer de la méthode radiologique. Mais les premiers pionniers viennent nous trouver, tout comme des scientifiques que nous avons rendus attentifs à nos méthodes.

Quelles sont les prestations particulières que le PSI offre à ses utilisatrices et uti-

lisateurs externes, en comparaison avec les installations similaires dans le monde? Pourquoi des chercheurs choisissent-ils précisément le PSI?

A la SLS, nous n'offrons pas toutes les méthodes, mais ce que nous faisons, nous nous efforçons de le faire très bien. Nous nous concentrons plus sur la qualité que sur la quantité. Nous ne sommes pas juste bons dans le développements d'instruments, notre force réside aussi dans la qualité de la prise en charge des utilisateurs et son caractère collaboratif. Dans les pays anglo-saxons, on n'offre souvent qu'un soutien technique, la recherche est laissée aux utilisateurs. Nous, en revanche, nous engageons au service utilisateur des chercheurs qui ont déjà l'expérience des installations, de leur optimisation, et qui sont désireux de coopérer avec les meilleurs chercheurs du monde pour faire avancer la science. Leur motivation personnelle est importante. Cela se traduit aussi dans l'excellence des publications auxquelles ces expériences donnent lieu: elle est supérieure à celle d'installations comparables. Ce haut niveau de qualité, c'est précisément l'approche suisse.

Le temps de mesure aux grandes installations du PSI est limité, mais très demandé. Comment les décisions d'attribution sont-elles prises?

Nous exploitons les lignes de faisceau 5000 heures par an, 220 jours par année. Lorsque nous sommes en service, nous travaillons six jours par semaine, 24 heures sur 24. Car une fois que les expériences ont démarré, on ne peut pas les interrompre, sans quoi il faudrait compter beaucoup de temps de redémarrage. Or ce sont des machines coûteuses, qu'il faut exploiter le mieux. Il n'empêche que nous avons nettement plus de demandes que ce que nous pouvons satisfaire. Il faut donc réglementer et choisir ceux qui peuvent venir effectuer ses mesures.

Nous menons cette sélection par le biais d'un comité international: deux fois par an, les utilisateurs académiques peuvent déposer des demandes. Ils doivent décrire sur deux à trois pages l'expérience qu'ils planifient. Le comité – composé d'experts indépendants – examine les demandes et établit un classement. Ce sont alors les meilleurs qui obtiennent du temps de mesure à nos installations.

Et combien est-ce que cela coûte?

Les utilisateurs académiques ne doivent rien payer. En revanche, ils doivent publier ensuite leurs résultats, et ce de sorte que ces dernières soient librement accessibles aux spécialistes. Les utilisateurs de l'industrie qui souhaitent garder leurs résultats pour eux doivent payer. Une heure de temps de mesure coûte environ 1000 francs suisses. Les grandes firmes pharmaceutiques ont la possibilité de réserver d'importants contingents horaires qui sont un peu meilleur marché.

Pouvez-vous illustrer par un exemple comment se prépare et se déroule une expérience typique à la SLS?

De l'idée à la publication, il peut facilement s'écouler deux ans. Lorsque des chercheurs ont une idée qui nécessitera probablement une transformation de l'installation, un entretien préalable a lieu sur place. Sinon, la personne rédige simplement sa demande et, en cas de succès, elle se voit attribuer du temps de faisceau au cours du semestre suivant ainsi qu'un interlocuteur sur place, avec lequel elle s'entretient d'abord au téléphone. Ensuite, elle conduit l'expérience, ce qui peut durer entre huit heures et une semaine entière suivant la technologie et le degré de difficulté de l'expérience. Puis vient l'analyse des données. Souvent, des mesures ou des analyses de laboratoire complémentaires sont nécessaires avant que les résultats ne puissent être publiés.



Ouvrir différentes perspectives sur les structures du vivant

Déterminer la structure et la fonction de protéines est l'objectif de la plupart des chercheurs qui étudient les structures du vivant aux grandes installations de recherche du PSI. Mais les laboratoires du PSI offrent encore beaucoup d'autres possibilités pour les analyses dans le domaine des sciences de la vie. La lumière de type rayons X permet aussi, par exemple, de réaliser des images en 3D des structures de tissus, ou encore de visualiser les processus qui se jouent dans les organes. Quant aux neutrons, ils permettent de mettre en évidence la structure de minces couches organiques. Cela pourrait un jour représenter une possibilité pour doser correctement les médicaments dans l'organisme.

Les médecins rêvent depuis longtemps d'une méthode qui permettrait de générer des images en 3D des structures des tissus avec une précision de l'ordre du nanomètre. On pourrait ainsi, par exemple, visualiser dans les tissus cérébraux les amas de protéines typiques de maladies dégénératives comme la maladie de Parkinson. Les analyses aux microscopes modernes fournissent des informations importantes à ce sujet, mais nécessitent de préparer les échantillons. Or cette préparation dénature leurs structures. Si l'on veut les analyser au microscope optique, par exemple, il faut les colorer; quant au microscope électronique, il ne permet d'étudier que de très fines tranches de tissus.

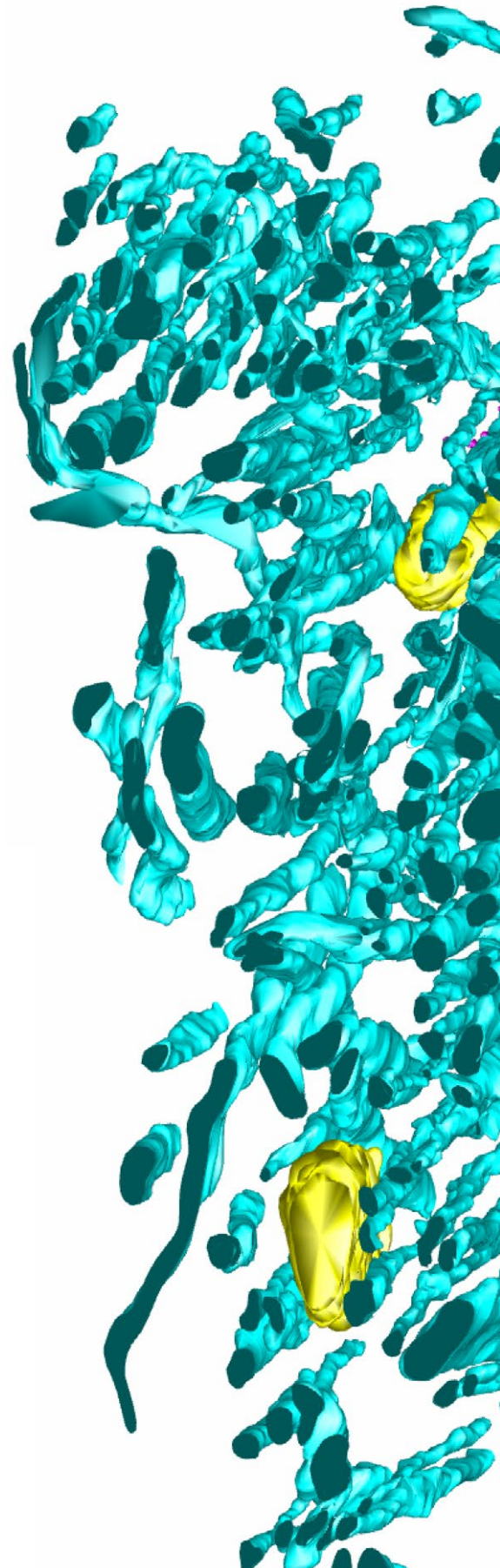
Au cours des dernières années, les scientifiques du PSI ont développé et perfectionné une méthode qui permet de générer des images en 3D détaillées de structures dans un cube de tissu congelé, dont les arêtes mesurent environ un dixième de millimètre. Un faisceau de rayons X de la SLS radiographie l'échantillon en maints endroits. Sur la base des résultats de nombreuses mesures indivi-

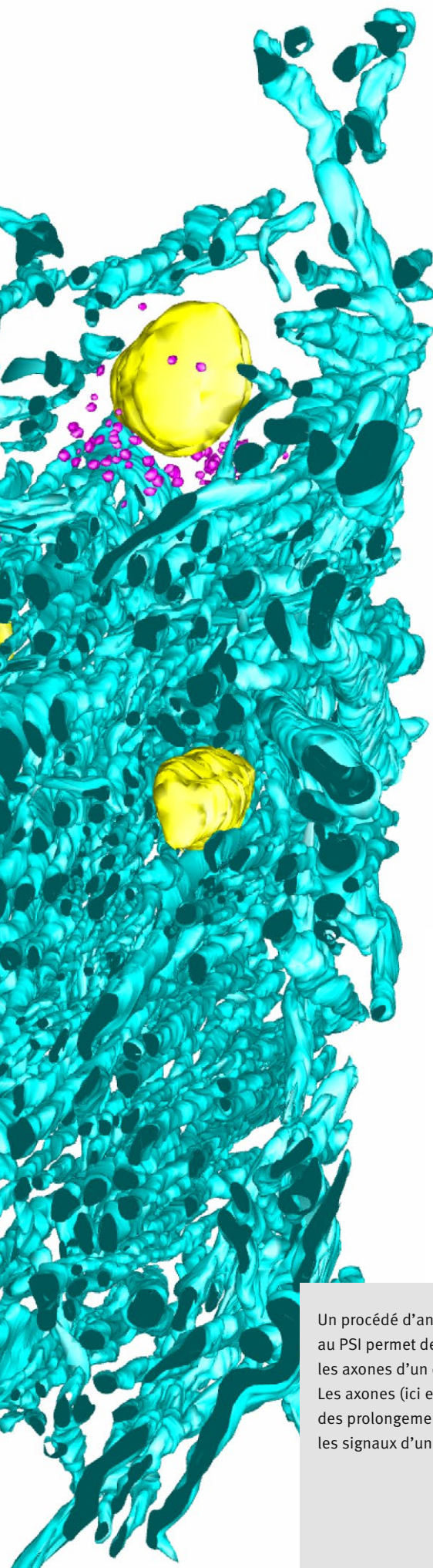
duelles, un programme informatique complexe détermine la structure en 3D des tissus étudiés. Hormis le faisceau spécial de rayons X, il faut également disposer d'une mécanique qui déplace et positionne l'échantillon avec une précision de l'ordre du nanomètre, mais aussi d'une chambre de mesure où les tissus puissent être congelés avant et pendant la mesure, ainsi que du logiciel qui génère les images en 3D. La nouvelle plateforme baptisée OMNY permet d'analyser les types de tissus les plus différents et peut aussi être utilisée, par exemple, pour la recherche sur le cancer. La méthode a déjà démontré sa puissance lors d'analyses de structures osseuses, qui ont fourni des indices pour la recherche sur l'ostéoporose, mais aussi lors d'analyse d'échantillons de cerveau, qui ont permis aux neurosciences d'accéder à de nouvelles informations, notamment pour la recherche sur la maladie de Parkinson.

Dynamique des alvéoles pulmonaires

Les poumons des enfants qui viennent au monde trop tôt sont encore immatures. Ces prématurés doivent donc être mis en couveuses sous respiration artificielle. Mais pour les médecins en néonatalogie, il n'est pas facile de régler correctement la pression du respirateur. Si elle est trop basse ou trop élevée, il existe des risques de lésions pulmonaires persistantes. Les scientifiques sont donc en quête de méthodes qui leur permettraient de simuler la respiration artificielle dans le cadre de l'expérimentation animale. Leur souhait: pouvoir observer les minuscules alvéoles de leurs souris en direct et en mouvement.

Les premiers essais d'observation d'alvéoles pulmonaires viennent d'être menés avec succès à une ligne de faisceau de la SLS, spécialisée dans la production





d'images en 3D détaillées de différents matériaux. Les scientifiques ont réussi à déduire la fréquence cardiaque à l'aide d'un ECG et à déclencher systématiquement la prise de vue avec un flash de rayons X, au moment où le cœur se trouvait au repos relatif. Cela leur a permis d'éviter que l'image du poumon ne soit «floue». En effet, la lumière de type rayons X ne doit pas agir plus d'une à 2 millisecondes, sinon l'image n'est pas nette.

A l'avenir, cette nouvelle microscopie in vivo devrait permettre de mieux optimiser la respiration artificielle. Certaines questions fondamentales de la physiologie des poumons auxquelles on espère trouver une réponse depuis longtemps devraient pouvoir être élucidées également. Tout comme la question de savoir ce qui ne fonctionne pas correctement au niveau des alvéoles pulmonaires en cas de maladies comme l'asthme et la fibrose pulmonaire. Le Service de néonatalogie du CHUV à Lausanne et différents instituts de l'ETH Zurich et de l'Université de Berne officient dans ce domaine de recherche comme partenaires de coopération du PSI.

Des biopolymères pour l'industrie alimentaire

Au PSI, on n'utilise pas seulement des faisceaux de rayons X pour des expériences dans le domaine des sciences de

la vie, mais aussi des faisceaux de neutrons. C'est la source de neutrons de spallation SINQ du PSI qui est exploitée à cet effet. Cette installation sert surtout à mettre en évidence la structure atomique de certains matériaux. Des nutritionnistes de l'ETH Zurich ont des questions qui ne peuvent pas être suffisamment élucidées à l'aide de méthodes d'analyse optiques. Ils cherchent à en savoir plus sur les propriétés de certains biopolymères qui forment une fine couche d'une épaisseur d'une à deux molécules à la surface de l'eau. Des analyses ont déjà été menées à la SINQ pour comprendre la manière dont ces couches se comportaient à différentes températures, à différents degrés d'acidité et sous l'effet d'enzymes digestives.

La cellulose est un exemple de ce genre de biopolymère. Les chercheurs entendent tailler cette fibre de telle sorte qu'il soit possible de s'en servir pour microencapsuler des médicaments qui ne libéreraient leur substance active qu'à température corporelle. L'autre objectif est d'obtenir, lors de l'ingestion d'aliments gras, que ces derniers ne soient pas digérés dans l'estomac, mais dans l'intestin grêle. Cela permettrait de se sentir plus rapidement rassasié et d'ingérer moins de graisse en tout.

Voir l'intérieur de la cellule

Dans le cadre d'un autre projet, des chercheurs du PSI développent et construisent un appareillage innovant, qui devrait permettre pour la première fois d'observer les structures de molécules biologiques à leur emplacement naturel, c'est-à-dire à l'intérieur de la cellule vivante. Cet appareillage est un nouveau type de microscope électronique, auquel il est possible d'étudier certaines structures moléculaires à l'aide de faisceaux d'électrons.

Un procédé d'analyse développé au PSI permet de visualiser en 3D les axones d'un cerveau de souris. Les axones (ici en turquoise) sont des prolongements qui conduisent les signaux d'un neurone à l'autre.

Protonthérapie: une belle réussite

L'irradiation par protons permet de lutter contre certains cancers, tout en ménageant le reste de l'organisme. Le Centre de protonthérapie (CPT) au PSI propose ce traitement depuis 1984, en étroite collaboration avec des cliniques spécialisées. Plus de 8000 personnes, dont 500 enfants, y ont été traités depuis. Outre le traitement des patients, la recherche et le développement constant de méthodes thérapeutiques représentent un important point fort au CPT.

Plus de la moitié des cancers sont aujourd'hui curables et de nombreux patients doivent leur survie à la radiothérapie. A côté de la radiothérapie classique, qui recourt aux rayons X ou aux rayons gamma, il existe un traitement par faisceaux de particules. Ces faisceaux sont souvent des faisceaux de protons. Ils ont pour propriété de frapper la tumeur de manière très précise et donc de nettement mieux ménager les tissus sains environnants que les autres types de radiothérapie. En effet, pour des raisons physiques, les protons libèrent leur énergie maximale de manière très précise à un point préalablement défini dans les tissus.

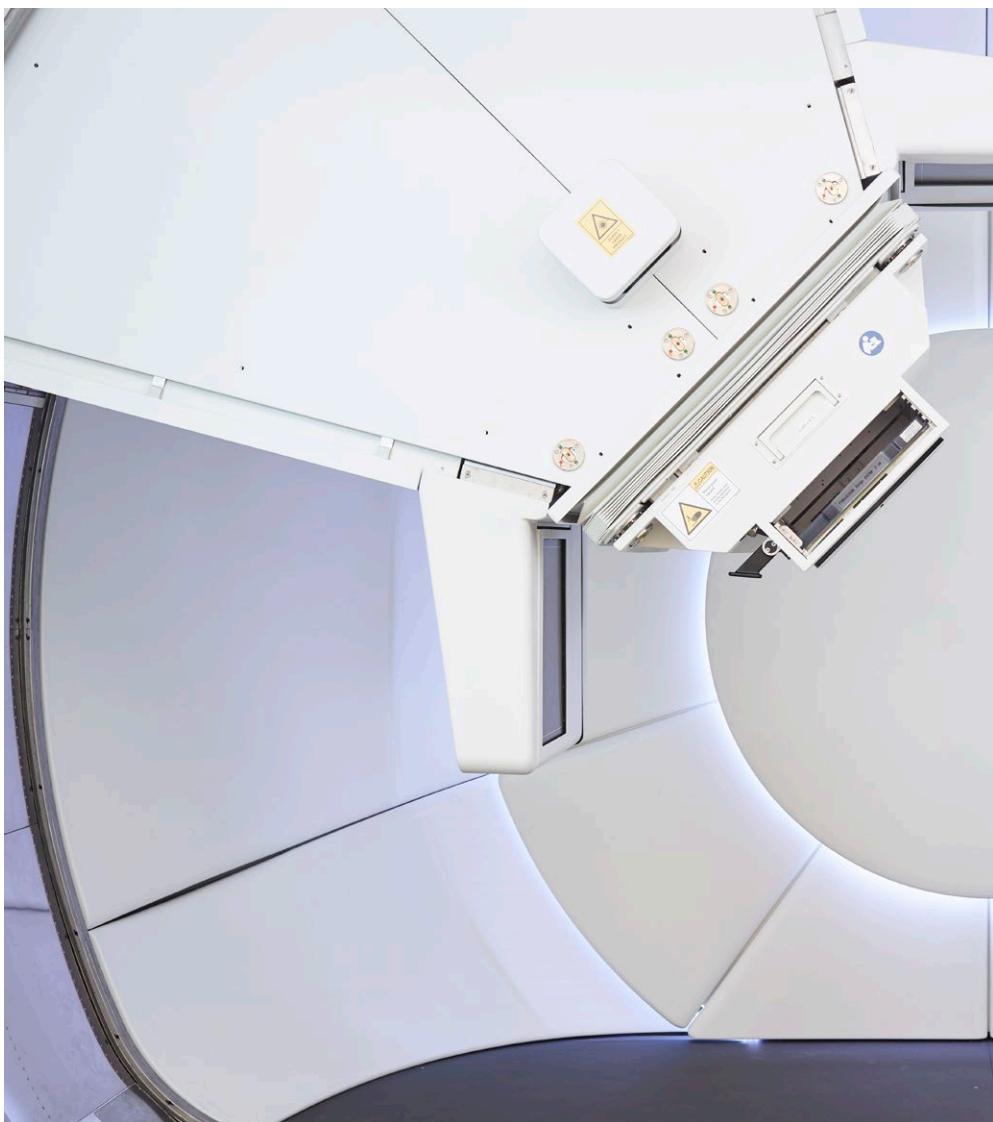
Le fait qu'en Suisse la protonthérapie ne soit pas établie dans un hôpital, mais au PSI, est dû aux années d'expérience qu'a l'institut dans la production de faisceaux de protons rapides. Un accélérateur de protons est en service au PSI depuis 1974. Il était exploité dans le cadre d'expériences en physique et en sciences des matériaux. C'est lui aussi qui, au début, fournissait le faisceau pour le traitement des patients. COMET a pris le relai en 2007: cet accélérateur a été optimisé spécifiquement pour le traitement du cancer et développé conjointement par des chercheurs du PSI et une entreprise privée.

Le premier patient a été traité il y a plus de 30 ans

En 1984, les premiers patients atteints d'une tumeur oculaire ont été traités par protons au PSI. Aujourd'hui, ils sont près de 200 à être pris en charge chaque année pour ce type de cancer au PSI.

Depuis la fin des années 1990, la technologie appelée Spot Scan a beaucoup élargi les possibilités de la protonthérapie. Développée au PSI, cette méthode permet

en effet de traiter des tumeurs logées dans les profondeurs du corps et difficilement accessibles, comme certaines tumeurs cérébrales et des tumeurs situées dans les zones de la tête, du cou, du bassin et de la colonne vertébrale. Les enfants profitent tout particulièrement de cette forme de protonthérapie. Leurs organes sont en effet très sensibles au rayonnement et, comme leur espérance de vie est longue, il est important de minimiser le risque d'effets indésirables de l'irradiation.



Avec la technique *Spot Scan* – appelée aussi *pencil beam scanning* – un faisceau de protons hautement concentré de 5 à 7 millimètres d'épaisseur, aussi fin qu'un crayon, balaie tout le volume de la tumeur, point par point, niveau par niveau. Les tissus qui environnent la tumeur ne sont donc pratiquement pas affectés. Le point décisif de cette méthode réside dans la technique de direction du faisceau de protons qu'abrite une installation d'environ 200 tonnes: la Gantry. Cet engin

colossal peut évoluer autour du patient avec une précision de l'ordre du millimètre. Pendant une décennie, ce procédé n'a été disponible qu'au PSI. Entretiens, il s'est établi dans le monde entier comme standard dans le domaine de la protonthérapie.

Le PSI exploite le seul centre de protonthérapie de Suisse. Mais ce n'est pas tout: ses chercheurs ont aussi développé de manière essentielle la technologie qui rend possible cette méthode thérapeutique.

Avant le démarrage du traitement, il faut déterminer précisément l'emplacement et l'étendue de la tumeur. Pendant l'irradiation, les malades doivent rester immobiles. Pour les adultes, on réalise à cet effet un masque facial avec empreinte dentaire ou un matelas précisément adapté à leur corps. Alors que les petits enfants reçoivent une anesthésie légère afin qu'ils restent tout à fait tranquilles pendant la durée de l'irradiation.

Traitement des patients et recherche, main dans la main

Hormis le traitement de patients, les chercheurs du CPT travaillent à de nombreux projets pour poursuivre le développement de la méthode. Ils contribuent ainsi à rendre la protonthérapie encore plus sûre et plus efficace, et le traitement moins lourd pour les patients. Par ailleurs, ils développent de nouvelles technologies qui devraient élargir le domaine d'application de la protonthérapie avec technique *Spot Scan*. Une nouvelle technique d'irradiation devrait ainsi permettre à l'avenir d'irradier des tumeurs situées dans des organes qui, par nature, sont toujours en mouvement, à l'instar des poumons avec leur mouvement respiratoire.

Les experts qui travaillent au CPT sont nombreux. Différentes équipes s'occupent de la maintenance et de l'entretien des installations thérapeutiques hautement spécialisées. Des contrôles qualité et des examens réguliers conduits par l'Office fédéral de la santé publique assurent le bon fonctionnement et la sécurité de l'exploitation. Le personnel médical qualifié est spécialisé dans ce traitement sophistiqué, mais aussi dans la prise en charge attentive des patientes et des patients. Dans l'encadrement des patients, comme dans la recherche, le PSI entretient d'étroites collaborations avec des cliniques spécialisées de toute la Suisse.



De la recherche à l'économie privée: collaboration entre industrie et spin-off





Avant que les molécules de protéines ne puissent être étudiées à la SLS, elles doivent être combinées en cristaux. La fabrication de ces cristaux est un art que les chercheurs d'un laboratoire spécial du PSI ont perfectionné.

Avec l'industrie, main dans la main



Une technique développée pour certaines expériences à la SLS devrait permettre à l'avenir de réaliser des mammographies grâce auxquelles il sera possible de mieux distinguer les tissus malades des tissus sains qu'avec la méthode actuelle.

Les connaissances qui sont à la base de la plupart des nouveaux médicaments et des nouveaux appareils médicaux émergent dans des centres de recherche financés par des fonds publics, comme le PSI. Les compagnies pharmaceutiques étudient des principes actifs à la SLS ou exploitent les notions acquises au PSI sur certains processus du vivant pour le développement de médicaments. D'autres entreprises profitent du PSI en utilisant et en tirant parti de la technique et du savoir-faire développés à l'institut.

Les personnes atteintes d'un cancer qui sont traitées aujourd'hui avec des médicaments de dernière génération ignorent en règle générale qu'un grand centre de recherche comme le PSI a participé au développement de ces produits. Et pourtant, c'est bien le cas: presque toutes les grandes firmes pharmaceutiques dans le monde et nombre d'entreprises plus petites utilisent la Source de Lumière Suisses SLS pour identifier de nouveaux principes actifs médicamenteux ou optimiser l'efficacité de produits thérapeutiques déjà connus. Car le faisceau concentré de rayons X de la SLS permet d'étudier précisément leur interaction avec des protéines de l'organisme. L'étroite collaboration entre le PSI et l'industrie pharmaceutique va se poursuivre aussi au laser à rayons X à électrons libres SwissFEL. Cette installation permet en effet de suivre les modifications que subissent les molécules durant une interaction de ce genre, et ainsi d'obtenir d'importantes informations pour optimiser les principes actifs.

Tous les clients de l'industrie supportent eux-mêmes les coûts d'utilisation des installations. Les grandes sociétés suisses Roche et Novartis contribuent même au financement de l'une des trois lignes de faisceaux équipées pour l'analyse de protéines à la SLS, et ce depuis 2002. Lors des mesures, de l'évaluation et de l'interprétation des résultats, les chercheurs de

l'industrie pharmaceutique sont épaulés par ceux du PSI ou par deux spin-off spécialisées du PSI. Au point que certains se contentent d'envoyer leurs échantillons et de réceptionner finalement un rapport avec une interprétation détaillée des résultats.

Médicaments issus de la recherche au PSI

Des chercheurs du PSI étudient le contexte moléculaire de différentes maladies et déterminent des classes de substances qui pourraient permettre de traiter ces affections. Grâce à cette recherche fondamentale, ils établissent la base sur laquelle des sociétés pharmaceutiques s'appuieront ensuite pour le développement de médicaments. Ainsi, la coopération entre le PSI et Roche dédiée aux maladies dégénératives de l'œil repose sur des recherches du PSI. Dans ce cadre, les chercheurs ont développé un procédé qui permet d'identifier des candidats pour le traitement de ces affections parmi les principes actifs. L'objectif est de développer des médicaments capables de freiner la progression des maladies, et donc d'aider les malades à conserver plus longtemps leur capacité visuelle.

Radiologie améliorée

La SLS a également inspiré la recherche médicale dans le domaine du dépistage du cancer: En 2000, des physiciens du PSI ont en effet découvert comment transférer sur des appareils de radiologie conventionnels une méthode d'analyse qui était réservée jusque-là aux grandes installations. Cette imagerie en contraste de phase utilise les propriétés de la lumière de type rayons X qui restent inaperçues lors des examens radiologiques conventionnels. Elle permet de délimiter non seulement les structures dures comme les os, mais aussi de distin-

guer les différents tissus mous de l'organisme les uns des autres. Pour ce faire, le faisceau de rayons X doit passer à travers plusieurs grilles très fines qui ont été développées et fabriquées au PSI. La distance entre les «barreaux» de ces grilles n'est que de quelques millièmes de millimètre.

Une collaboration avec l'hôpital cantonal de Baden a permis de prouver en 2011 que la méthode convenait pour réaliser des mammographies, c'est-à-dire des examens radiologique du sein. D'autres recherches cliniques ont montré que l'on pouvait escompter de cette nouvelle méthode une meilleure différenciation entre lésions bénignes et lésions malignes du sein. En collaboration avec l'entreprise d'électronique Philips, le groupe de recherche du PSI vient de construire un premier prototype pour la mammographie qui convient pour une utilisation en clinique ou en cabinet médical.

Spécialiste technique pour la protonthérapie

La toute nouvelle unité de traitement Gantry 3 a été construite dans le cadre d'une collaboration de recherche avec la société Varian Medical Systems. Les années de travail en équipe entre ce partenaire de l'industrie, avec son savoir-faire, et le PSI, avec son expérience basée sur la recherche fondamentale et appliquée pour la protonthérapie, ont été très formatrices pour les deux partenaires.

En 1993, l'entreprise Schaefer Proton AG de Flaach ZH a construit avec le PSI la première installation de traitement (Gantry 1) recourant à la technique *Spot Scan* développée au PSI pour la protonthérapie. Or depuis quelques années, Schaefer ne fabrique pratiquement plus que des installations et des composants pour la protonthérapie, qu'elle distribue dans le monde entier.

Ainsi, le travail du PSI profite aux entreprises de Suisse et aux malades.

Utiliser les innovations pour fonder des entreprises

De nombreuses découvertes faites au PSI dans le domaine des sciences de la vie recèlent un potentiel: elles pourraient être à la base de nouveaux médicaments ou de nouvelles technologies médicales. Dans certains cas, les chercheurs responsables décident alors de fonder une spin-off: une entreprise qui développe les résultats pour les réaliser dans la pratique et les commercialiser. D'autres spin-off du PSI déchargent les utilisateurs de l'industrie d'une partie essentielle de leur travail lors de leurs expériences aux grandes installations de recherche de l'institut. Le PSI soutient activement ses chercheurs qui fondent leur entreprise.

Développer et tester des médicaments

L'entreprise InterAx combine pharmacologie expérimentale et pharmacologie assistée par ordinateur pour épauler les biotechs et les sociétés pharmaceutiques dans le développement et la sélection des substances susceptibles d'être utilisées à l'avenir à des fins thérapeutiques. Les technologies utilisées reposent sur des résultats de recherche que Martin Ostermaier et Aurélien Rizk – deux des trois fondateurs de l'entreprise – ont obtenus dans le cadre de leurs travaux au PSI.

Les chercheurs d'InterAx commencent par analyser de manière expérimentale l'interaction dans le temps entre la molécule de principe actif potentiel et la molécule cible dans l'organisme. Sur la base des résultats obtenus lors de cette étape, ils sont en mesure de simuler l'effet du principe actif à l'aide d'un programme informatique spécialement développé à cet effet. Ces simulations fournissent des éléments de connaissance qui sont importants pour le développement de principes actifs, et qui ne pourraient être obtenus

par le biais des méthodes expérimentales actuelles. Sous la houlette de ses trois fondateurs, Martin Ostermaier, Luca Zenone et Aurélien Rizk, ainsi que de Maria Waldhoer, responsable de recherche, InterAx est devenue un start-up dynamique qui suscite l'intérêt d'investisseurs, en Suisse comme à l'étranger. L'entreprise leadXpro est l'une des premières à avoir ouvert ses bureaux en 2015 au Park innovaare, le parc de l'innovation situé à proximité immédiate du PSI. L'équipe de leadXpro développe de nouveaux principes actifs taillés sur mesure pour des médicaments qui devraient améliorer nettement le traitement de certaines maladies, comme le cancer et certaines maladies infectieuses. leadXpro apporte avant tout les années d'expérience de ses collaborateurs dans deux domaines. D'un côté, dans la recherche sur les récepteurs couplés aux protéines G, les canaux ioniques et ce qu'on appelle les transporteurs. De l'autre, dans l'utilisation des grandes installations de recherche du PSI, comme la Source de Lumière Suisse SLS et le laser à rayons X à électrons libres SwissFEL. Aujourd'hui, leadXpro travaille avec six partenaires de l'industrie d'Europe et des Etats-Unis dans le cadre de projets commun et développe par ailleurs son propre pipeline de principes actifs.

Soutien du Founder Fellowship du PSI

Araris est l'une des plus jeunes spin-off du PSI. Elle vise à établir des procédés de fabrication innovants qui permettent d'optimiser, de développer et de produire des médicaments très puissants. Ces médicaments sont ce qu'on appelle des conjugués anticorps-médicaments. Ils sont composés d'un anticorps – une biomolécule complexe qui s'arrime de manière extrêmement précise à une molécule

cible particulière – et du principe actif proprement dit. Les anticorps peuvent ainsi acheminer le principe actif de manière ciblée jusqu'aux cellules malades. Les conjugués anticorps-médicaments produits par Araris pourraient permettre à l'avenir de lutter de manière plus efficace, avec moins d'effets indésirables, contre des maladies comme le cancer, mais aussi des maladies inflammatoires et des infections bactériennes. Dans son parcours vers son nouveau statut d'entrepreneur, Philip Spycher, le fondateur d'Araris, a été soutenu par un Founder Fellowship du PSI. Ce nouvel instrument d'encouragement est un subside de 18 mois qui épaula les jeunes chercheurs et les ingénieurs du PSI durant cette phase de leur carrière vers l'entrepreneuriat, aussi bien de manière financière que par du coaching et du conseil. Pendant cette période, les bénéficiaires doivent mettre en évidence le potentiel de commercialisation de leur idée d'affaire et élaborer un business plan.

Pour de meilleures mammographies

La start-up GratXray a été fondée en juillet 2017. Son objectif: développer, fabriquer et commercialiser des appareils qui, grâce à la technologie du contraste de phase (voir pp. 26-27), offrent une méthode de diagnostic du cancer du sein plus précise et moins lourde pour les patientes que la mammographie actuellement utilisée. L'année même de sa fondation, cette entreprise s'est vu décerner le Swiss Technology Award.

Epauler les utilisateurs de l'industrie

Deux spin-off du PSI – Expose et Excelsus Structural Solutions – se sont donnés

De nombreuses sociétés pharmaceutiques analysent des médicaments ou des structures de protéines à la SLS. Deux spin-off spécialisées du PSI les épaulent dans cette tâche: elles conduisent les expériences et fournissent au besoin un rapport détaillé des résultats.



pour but d'épauler des chercheurs de l'industrie lors de leurs analyses à la SLS. Expose a été fondée en 2008 par Joachim Diez, chercheur au PSI. Cette entreprise encadre des chercheurs venus de l'industrie qui souhaitent conduire des analyses à la SLS pour élucider des structures de protéines. Les scientifiques d'Expose se chargent de l'ensemble des tâches qui doivent être effectuées pendant la mesure. Pour les entreprises pharmaceutiques suisses, la collaboration avec Expose signifie qu'elles obtiennent les résultats de mesure nécessaires en très peu de temps et peuvent ainsi faire avancer plus rapidement le développement de médicaments. Pour les entreprises sises dans des régions plus lointaines,

cela signifie qu'elles peuvent faire examiner leurs échantillons à la SLS sans devoir dépêcher de collaborateurs en Suisse. Au besoin, les chercheurs d'Expose évaluent eux-mêmes les résultats de mesure et fournissent au client l'ensemble des informations sur la structure de la molécule étudiée. Expose emploie quatre personnes et collabore aujourd'hui avec 19 partenaires de l'industrie sur 27 sites en Europe, en Amérique du Nord et en Asie.

Excelsus, fondée en 2012 par Fabia Gozzo, chercheuse au PSI, offre aux sociétés pharmaceutiques des analyses conduites avec la méthode de diffraction de poudre à la SLS. Cette méthode permet, entre autres, de déterminer l'agen-

cement des molécules du principe actif dans les médicaments. Ce point est important car un agencement indésirable peut avoir de dangereuses conséquences et doit être évité à tout prix. Il peut par exemple entraîner une dissolution du médicament plus rapide que prévu, ce qui signifie que le patient reçoit une dose beaucoup trop élevée à brève échéance. Les collaborateurs d'Excelsus officient comme partenaires scientifiques de leurs collègues des sociétés pharmaceutiques: ils conduisent les mesures à la SLS, évaluent les résultats et fournissent souvent des propositions de solutions à leurs questions. Excelsus emploie cinq collaborateurs. L'entreprise a ouvert des bureaux au Park innovaare en mai 2016.



Vue aérienne de l'Institut Paul Scherrer PSI. Le bâtiment circulaire situé à l'arrière est la Source de Lumière Suisse SLS, implantée sur la rive ouest de l'Aare. Le SwissFEL, le laser à rayons X à électrons libres suisse, est situé dans la forêt qui se trouve de l'autre côté de la rivière, à gauche sur l'image.

Le PSI en bref

L'Institut Paul Scherrer PSI est un institut de recherche pour les sciences naturelles et les sciences de l'ingénieur. Au PSI nous faisons de la recherche de pointe dans les domaines des technologies d'avenir, énergie et climat, innovation santé ainsi que fondements de la nature. Nous associons recherche fondamentale et recherche appliquée pour élaborer des solutions durables répondant à des questions centrales de la société, de la science et de l'économie. Le PSI développe, construit et exploite des grandes installations de recherche complexes. Chaque année, nous accueillons plus de 2500 chercheurs invités venant de Suisse, mais aussi du monde entier. Tout comme les scientifiques du PSI, ils effectuent sur nos installations uniques des expériences qu'ils ne pourraient effectuer nulle part ailleurs. La formation des générations futures est un souci central du PSI. Pour cette raison, environ un quart de nos collaborateurs sont des postdocs, des doctorants ou des apprentis. Au total, le PSI emploie 2200 personnes, étant ainsi le plus grand institut de recherche de Suisse.

Impressum

Conception/texte

Judith Rauch/Dr Paul Piwnicki

Comité d'édition

Dr Paul Piwnicki, Christian Heid

Photos et illustrations

Toutes les photos Scanderbeg

Sauer Photography, sauf:

page 9: Dr Ching-Ju Tsai

page 18: Kellenberger Kaminski

Photographie

page 20: Dr Sarah Shahmoradian

page 30: Markus Fischer

Design et maquette

Monika Blétry

Impression

Paul Scherrer Institut

Commandes à adresser à

Paul Scherrer Institut

Events et Marketing

Forschungsstrasse 111

5232 Villigen PSI, Suisse

Tél. +41 56 310 21 11

Villigen PSI, mai 2019

Contacts

Directeur de la division de recherche

Biologie et Chimie

Prof. Gebhard Schertler

Tél. +41 56 310 42 65

gebhard.schertler@psi.ch

Directeur du Laboratoire de macromolécules et bio-imagerie

Dr. Oliver Bunk

Tél. +41 56 310 30 77

oliver.bunk@psi.ch

Directeur du Centre de protonthérapie

Prof. Damien C. Weber

Tél. +41 56 310 58 28

damien.weber@psi.ch

Directeur du Centre des sciences radiopharmaceutiques

Prof. Roger Schibli

Tél: +41 56 310 28 37

roger.schibli@psi.ch

Contact pour les entreprises désireuses de mener des analyses aux grandes installations

CEO SLS Techno Trans AG

Stefan Müller

Tél. +41 56 310 54 27

stefan.mueller@psi.ch

Chef du département Communication

Dr. Mirjam van Daalen

Tél. +41 56 310 56 74

mirjam.vandaalen@psi.ch

Paul Scherrer Institut :: 5232 Villigen PSI :: Suisse :: Tél. +41 56 310 21 11 :: www.psi.ch

