

N° 5644

CHAMBRE DES DEPUTES

Session ordinaire 2006-2007

PROJET DE LOI

**portant approbation de l'Accord instituant le Laboratoire Européen
de Biologie Moléculaire, fait à Genève, le 10 mai 1973**

* * *

*(Dépôt: le 1.12.2006)***SOMMAIRE:**

	<i>page</i>
1) Arrêté Grand-Ducal de dépôt (20.11.2006).....	1
2) Texte du projet de loi.....	2
3) Exposé des motifs.....	2
4) Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire.....	20

*

ARRETE GRAND-DUCAL DE DEPOT

Nous HENRI, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau,

Sur le rapport de Notre Ministre des Affaires étrangères et de l'Immigration et après délibération du Gouvernement en Conseil;

Arrêtons:

Article unique.— Notre Ministre des Affaires étrangères et de l'Immigration est autorisé à déposer en Notre nom à la Chambre des Députés le projet de loi portant approbation de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, fait à Genève, le 10 mai 1973.

Palais de Luxembourg, le 20 novembre 2006

*Le Ministre des Affaires étrangères
et de l'Immigration,*
Jean ASSELBORN

HENRI

*

TEXTE DU PROJET DE LOI

Article unique.— Est approuvé l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, fait à Genève, le 10 mai 1973.

*

EXPOSE DES MOTIFS

1. CONFERENCE EUROPEENNE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET LABORATOIRE EUROPEEN DE BIOLOGIE MOLECULAIRE: HISTORIQUE ET MISSIONS

1.1 Historique

Dans les années 1960, des scientifiques de toute l'Europe ont manifesté la volonté de créer un laboratoire international pour la biologie moléculaire; il leur est également apparu qu'il était urgent d'accroître la formation internationale et de multiplier les échanges scientifiques entre les pays. L'Organisation Européenne de Biologie Moléculaire (*European Molecular Biology Organization, EMBO*) a été créée en 1964 afin de répondre à ces besoins et de renforcer la recherche en biologie moléculaire en Europe. Les activités initiales de l'EMBO consistaient à offrir des bourses pour les scientifiques européens et à préparer le terrain pour un laboratoire européen. La Conférence Européenne de Biologie Moléculaire (*European Molecular Biology Conference, EMBC*) a été créée cinq ans plus tard sous la forme d'une organisation intergouvernementale destinée à obtenir un financement stable de la part des gouvernements européens pour les programmes de bourses et de formation de l'EMBO. Leurs efforts cumulés ont mené en 1974 à la signature d'un traité intergouvernemental instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire (*European Molecular Biology Laboratory, EMBL*).

1.2 La Conférence Européenne de Biologie Moléculaire (EMBC)

L'Accord instituant la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire a été signé en 1969 et prévoit que la Conférence qui siège à Heidelberg atteindra les buts qu'elle s'est fixés en finançant le programme général de l'Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO), une société savante qui rassemble, sur base individuelle, l'élite des biologistes moléculaires européens.

L'EMBC est constituée des vingt-cinq pays membres suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Israël, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède, Suisse, République Tchèque, Turquie.

L'EMBC a pour vocation de favoriser le développement de la recherche en biologie moléculaire en Europe en promouvant l'éducation et la formation des chercheurs et en encourageant l'échange d'information entre scientifiques européens.

Avec les ressources mises à sa disposition par l'EMBC, l'EMBO gère un programme de bourses à court terme et de bourses à long terme et elle organise, dans les pays membres de la Conférence, des cours, des ateliers et des congrès scientifiques. Les bourses sont destinées à financer des séjours allant de quelques mois („short-term fellowships“) à deux ans dans les laboratoires européens pour des jeunes chercheurs qui viennent de terminer leur doctorat („postdoctoral fellowships“). La forte demande et l'attribution très sélective font de ces bourses une distinction scientifique pour ceux et celles qui les reçoivent. L'EMBO a complété ces activités par un nouveau programme destiné à soutenir financièrement et à encourager l'interaction entre les jeunes scientifiques européens qui entament une carrière de chercheurs indépendants (EMBO Young Investigator Programme).

La participation à l'EMBC fera profiter les jeunes scientifiques luxembourgeois du programme des bourses de l'EMBO et des autres activités de l'organisation. En outre, les laboratoires luxembourgeois pourront accueillir une jeune main-d'œuvre hautement qualifiée dans le domaine des sciences de la vie.

A noter que la demande du Luxembourg de devenir membre a été acceptée par l'EMBC. Cette adhésion ne devient effective qu'avec la ratification par l'Etat luxembourgeois de l'Accord instituant

la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire. Cette ratification constitue l'objet d'un autre projet de loi (projet de loi portant approbation de l'Accord instituant la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire), déposé ensemble avec le présent projet de loi.

1.3 Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire (EMBL)

Le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire a été créé en 1974 par onze pays européens et Israël, à la suite d'une idée lancée par Victor Weisskopf, alors directeur du CERN, et Leo Slizard, deux physiciens nucléaires d'origine européenne pour:

- améliorer la qualité de la recherche européenne en biologie moléculaire,
- offrir des installations de recherche non disponibles dans les Etats membres,
- faire de la recherche de base en biologie moléculaire,
- dispenser un enseignement avancé à tous les niveaux, et
- promouvoir les développements technologiques importants pour les sciences de la vie.

Un quart de siècle plus tard, ces buts sont atteints mais ils restent au coeur de la mission de l'EMBL, alors que celui-ci réoriente ses activités vers la génomique fonctionnelle et la médecine moléculaire en mettant davantage l'accent sur le transfert de technologies.

Le laboratoire compte aujourd'hui dix-neuf pays membres: Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Irlande, Islande, Israël, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède, Suisse.

L'EMBL encourage la coopération européenne dans le domaine des sciences de la vie et plus particulièrement dans le domaine de la recherche fondamentale en biologie moléculaire. Ses chercheurs qui sont des biologistes, des informaticiens, des physiciens, des chimistes, des mathématiciens, en provenance de toute l'Europe, mettent en oeuvre des activités de recherche de pointe et permettent ainsi à l'EMBL de jouer un rôle de premier plan dans la recherche mondiale. Ils participent au développement d'une instrumentation avancée pour les sciences de la vie et facilitent l'accès des scientifiques des pays membres à cette instrumentation et à certaines grandes infrastructures européennes de recherche sur les différents sites de l'EMBL.

Enfin, grâce à un programme de visiteurs, à un programme international de doctorat et à l'organisation de nombreux cours et ateliers, l'EMBL contribue fortement à la formation dans le domaine des sciences de la vie de scientifiques européens d'aujourd'hui et de demain.

L'EMBL comprend cinq sites:

- Le laboratoire principal de *Heidelberg* où les activités de recherche sont réalisées par des groupes indépendants, organisés de manière souple en programmes thématiques qui regroupent environ 300 chercheurs. Chaque programme est composé en moyenne d'une dizaine de groupes. Les travaux couvrent un large spectre en biologie fondamentale allant de l'étude des molécules à l'émergence des composants cellulaires et des formes au cours du développement embryonnaire. L'originalité de cette structure vient de l'interdisciplinarité, de la fluidité des interactions entre groupes et programmes et des technologies de pointe développées en collaboration entre des biologistes, des physiciens et des ingénieurs.
- Deux antennes de l'EMBL se trouvent sur des sites où sont installés des synchrotrons, à savoir à *Hambourg* (au DESY, Deutsches Elektronen-Synchrotron) et à *Grenoble* (à l'ESRF, European Synchrotron Radiation Facility et à l'ILL, Institut von Laue-Langevin). L'EMBL est actuellement engagé grâce à ces antennes dans la mise en place d'un projet de collaboration européen de grande envergure visant à développer la „biologie structurale à haut débit“ en Europe.
- Les travaux d'une autre antenne située à *Monterotondo*, près de Rome, se concentrent sur la fonction des gènes au niveau cellulaire et de l'organisme en utilisant la souris comme système modèle. Cette antenne est localisée sur le site du Centre Européen d'Archivage des Souris Mutantes (EMMA).
- Enfin, le Centre de bio-informatique de l'EMBL (European Bioinformatics Institute, EBI) est installé sur le campus du Centre de Séquençage du Génome Humain à *Hinxton*, près de Cambridge (Royaume-Uni). L'EBI accueille des groupes de recherche en bio-informatique et héberge les bases de données de séquences d'ADN et de protéines, ainsi que des structures protéiques. Les informations fournies par les biopuces sont également stockées à l'EBI. Ces bases de données comptent parmi les plus importantes au monde.

Tous ces sites travaillent en collaboration étroite et le fonctionnement de l'ensemble des travaux se fait sous la responsabilité du Directeur Général de l'EMBL qui assure la gestion scientifique avec les coordinateurs de programme et les directeurs d'antennes.

Par le nombre, la qualité et l'impact de ses travaux, l'EMBL s'est imposé comme un des tout premiers laboratoires de biologie moléculaire du monde. Une étude comparative à l'échelle mondiale réalisée par l'„Institute for Scientific Information“ montre que l'EMBL arrive en tête des institutions européennes de recherche par sa production scientifique, mesurée par l'impact des publications dans le domaine des sciences de la vie au cours des années 1992 à 2002.

Ses prestations de service en faveur des chercheurs européens sont unanimement reconnues comme un élément essentiel du maintien d'une recherche de haut niveau dans le domaine des sciences de la vie. Enfin, sa vocation de formation et d'éducation se traduit par une présence importante d'anciens de l'EMBL dans les laboratoires de recherche publics et privés européens.

L'EMBL est par ailleurs activement occupé à développer ses découvertes pour en faire bénéficier la société. EMBL Enterprise Management Technology Transfer GmbH (EMBLEM) est une filiale et, en quelque sorte, le bras commercial du laboratoire de biologie moléculaire européen. EMBLEM, établi en 1999, identifie, protège et commercialise la propriété intellectuelle développée dans le cadre de l'EMBL, par des alumni de l'EMBL et par des tiers.

EMBLEM facilite et accélère le transfert à l'industrie de technologie innovatrice issue de la recherche fondamentale en travaillant étroitement avec les partenaires industriels des domaines pharmaceutique, biotechnologique ainsi que des technologies de l'information et des communications en vue de développer de nouveaux diagnostics, médicaments, thérapies, machines et dispositifs.

Rappelons que l'adhésion du Luxembourg à l'EMBL constitue une priorité pour la communauté scientifique du domaine des sciences du vivant du Luxembourg, et en particulier pour l'Université du Luxembourg.

Il est rappelé à cet égard qu'aux termes de l'article XV(3)a de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire selon lequel „*Tout Etat membre de la CEBM¹ non signataire du présent Accord peut y adhérer à tout moment ultérieur*“, le droit d'adhésion à l'EMBL est réservé aux seuls membres effectifs de l'EMBC. Or, cette qualité de membre de l'EMBC s'acquiert par l'accomplissement de la procédure de ratification de l'adhésion à l'EMBC, la conclusion de cette procédure est donc une précondition à l'adhésion à l'EMBL.

En raison de cette disposition, la procédure de ratification des deux Accords devra se faire en deux étapes, mises en oeuvre par le vote de deux lois distinctes, chacune portant approbation d'un de ces Accords; la ratification de l'Accord instituant la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire devra précéder la ratification de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, afin de répondre aux dispositions de l'article XV(3)a précité de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire.

Malgré cette séparation formelle il y a lieu de considérer comme un ensemble les deux projets de loi portant approbation de l'Accord instituant la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire respectivement de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire.

*

2. ACTIVITES DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DES SCIENCES DU VIVANT DANS LE SECTEUR PUBLIC AU LUXEMBOURG

Depuis le vote de la loi du 9 mars 1987 ayant pour objet: 1) l'organisation de la recherche et du développement technologique dans le secteur public; 2) le transfert de technologie et la coopération scientifique et technique entre les entreprises et le secteur public et en particulier suite à la création du CRP-Santé en 1988, les activités nationales de recherche dans le domaine du vivant se sont développées rapidement et atteignent aujourd'hui un niveau, à la fois en termes de volume et en termes de qualité, qui non seulement justifie l'adhésion à l'EMBC et à l'EMBL, mais qui pose également cette adhésion dans la perspective d'une dynamique renforcée pour ces activités.

¹ Abréviation en français de Conférence Européenne de Biologie Moléculaire; dans le corps du texte du présent exposé des motifs l'abréviation anglaise beaucoup plus usuelle est utilisée.

2.1 Le Centre de Recherche Public Santé (CRP-Santé)

Comptant plus de 150 employés, le CRP-Santé a trois missions essentielles:

- Fonction de support pour le secteur de la santé publique
- Recherche fondamentale dans le domaine biomédical
- Transfert de connaissances et de technologies vers le secteur clinique

Etroitement liées aux activités cliniques du Centre Hospitalier de Luxembourg-Ville, les activités de recherche des sept laboratoires du CRP-Santé portent sur les pathologies les plus importantes au niveau de la santé publique au Grand-Duché:

- Maladies cardio-vasculaires
- Cancers du sang et cancers dérivés de tissus solides, neuro-oncologie
- Maladies infectieuses chroniques
- Immuno-allergologie

Disséquant les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces pathologies, avec le but ultime de développer des outils diagnostiques et stratégies thérapeutiques nouveaux, les travaux des équipes du CRP-Santé ciblent les processus biologiques suivants:

- Plasticité et homéostasie du tissu cardiaque et neuronal
- Etablissement et maintenance des épithéliums polarisés
- Mise en place, activation et modulation de la réponse immunitaire
- Entrée, propagation des pathogènes viraux dans les cellules humaines et résistance aux traitements

Une attention particulière est portée à l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la différenciation, prolifération, migration cellulaires et l'apoptose.

Ces phénomènes biologiques sont étudiés dans des modèles cellulaires *in vitro* et dans l'animal par des approches complémentaires et interdisciplinaires, notamment la biologie moléculaire et cellulaire, la biochimie, la génomique et la protéomique. Les données biologiques complexes sont interprétées et explorées par des approches de bio-informatique et de modélisation mathématique.

En support de ces activités de recherche fondamentale, appliquée et clinique, le CRP-Santé a mis en place des plates-formes technologiques performantes: puces à ADN, microscopie confocale pour l'imagerie des cellules vivantes, cytométrie de flux, trieur de cellules, laboratoire de sécurité P3, séquenceurs de protéines et d'ADN, système d'analyse par résonance plasmodique de surface (BIACORE), animalerie.

Les chercheurs du CRP-Santé participent aux formations des étudiants en master et en doctorat ainsi qu'aux activités d'enseignement de l'Université du Luxembourg. Plusieurs des équipes du CRP-Santé sont des structures d'accueil pour les étudiants affiliés aux écoles doctorales Vie et Santé de l'Université Louis Pasteur (Strasbourg) et Henri Poincaré (Nancy).

2.1.1 Laboratoire d'Hémo-Cancérologie Expérimentale (LHCE)

Personnel: 3 docteurs, 1 ingénieur et 4 techniciens

Les objectifs de travail du laboratoire LHCE sont principalement basés sur deux thématiques. Le premier est de mieux comprendre l'apoptose c'est-à-dire la mort cellulaire programmée, dans un modèle de leucémie lymphoïde chronique. Une étude a été effectuée sur des cellules de différents patients après traitement par des agents anticancéreux ou par immuno-thérapie. L'équipe essaie de déterminer les raisons pour lesquelles ces cellules deviennent résistantes aux différents traitements. La seconde thématique est basée sur l'induction d'une réponse immunitaire dirigée spécifiquement contre la leucémie chez des patients. Actuellement, cette étude de vaccination a été effectuée *in vitro* montrant des résultats intéressants. Dans un futur proche, l'équipe a l'intention de poursuivre ce travail grâce à une étude clinique en collaboration avec des collègues internationaux.

En parallèle à ces deux thématiques, d'autres projets variés sont en cours d'étude comme celui d'utiliser l'approche de micro-array afin de détecter l'expression variée de gènes des cellules sensibles ou résistantes aux traitements conventionnels. Après une étape d'optimisation de cette technique, les

échantillons de patients peuvent être maintenant analysés. Un autre projet important pour le laboratoire en commun avec le laboratoire de cardiologie est la réalisation d'un projet de thérapie cellulaire.

Au cours de l'année 2004, le LHCE a aussi mis en place une plate-forme de cytométrie en flux, disponible pour les membres du CRP-Santé et d'autres institutions.

2.1.2 Laboratoire de Biologie Moléculaire, de Génomique et de Modélisation (LBMAGM)

Personnel: 4 chercheurs, 3 ingénieurs de recherche, 2 techniciens, 3 étudiants en thèse, 1 étudiante en master

Le LBMAGM poursuit des travaux de recherche fondamentale à visée biomédicale: morphogénèse et migration cellulaire, invasion des cellules cancéreuses, assemblage du cytosquelette d'actine, modélisation mathématique.

Le laboratoire assure la responsabilité de la plate-forme puces à ADN et de l'unité bio-informatique du CRP-Santé.

Il peut se prévaloir d'une expertise confirmée en biologie moléculaire de la cellule: culture cellulaire, microscopie à épifluorescence, microscopie confocale de cellules vivantes, essais de migration cellulaire, essais de transfection cellulaires, ARNi. Biochimie: résonance plasmodique de surface (Biacore), puces à protéines, chromatographie des protéines, production de protéines recombinantes. Biologie moléculaire, génie génétique, analyse transcriptomique par puce à ADN. Bio-informatique, biostatistique, modélisation stochastique et déterminative, simulation de Monte Carlo.

Le laboratoire est structure d'accueil pour les écoles doctorales de l'Université Henri Poincaré (Nancy) et Louis Pasteur (Strasbourg) et contribue aux activités d'enseignement de l'Université du Luxembourg.

Le LBMAGM participe à des projets du Fonds National de la Recherche impliquant quatre institutions de recherche nationales et à un projet international de la Human Frontier Science Organisation. Le LBMAGM est actif dans les domaines prioritaires de l'EMBC et l'EMBL, notamment la biologie moléculaire de la cellule, la génomique, la bio-informatique et la modélisation mathématique des systèmes complexes.

Ces activités seront renforcées dans le futur:

- Génomique fonctionnelle des processus cellulaires liés au cancer, modélisation de ces processus (collaborations: IGBMC, Strasbourg; Université de l'Etat, Minsk, Biélorussie)
- Biologie moléculaire de la cellule et biophysique du cytosquelette d'actine, thématiques prioritaires de l'EMBL (collaborations: Institut Curie, Paris; Université de Gand, EMBL Heidelberg).

A noter que plusieurs chercheurs du LBMAGM, ressortissants d'autres Etats membres de l'EMBL, ont travaillé à l'EMBL au cours de leurs formations, permettant ainsi au CRP-Santé de profiter des compétences acquises lors de ces séjours. Dans le souci du développement des activités de recherche au Luxembourg, il s'agira de faire profiter désormais également les ressortissants luxembourgeois de ces opportunités de formation de haut niveau.

2.1.3 Laboratoire d'Immunogénétique-Allergologie (LIA)

Equipe de base: 1 MD/PhD, 2 PhD, 2 tech.

Personnel sur projets: 2 post-docs, 1 ing., 2 tech.

Etudiants: 1 doctorant, 1 étud. master, 1 stag. tech.

Après des débuts en immunogénétique, le laboratoire a acquis au courant des dernières années un savoir-faire solide en matière de clonage d'allergènes mais aussi en matière de cultures cellulaires. Plus récemment le laboratoire a développé de nouvelles compétences dans la maturation in vitro de cellules dendritiques d'origine hématopoïétique, dans la définition in vitro d'épitopes T d'origine humaine et murine, ainsi que dans l'analyse des cellules T régulatrices naturelles.

Pendant les prochaines années le laboratoire va centrer ses efforts sur deux axes:

- La détection d'allergènes d'origine animale et leur expression recombinante, ainsi qu'un projet voisin de sécurité alimentaire dans lequel des allergènes résistants à la chaleur et à la digestion seront utilisés

au niveau protéique et ADN pour des besoins de détection allergénique et de traçabilité alimentaire. Cet axe de recherche a des potentialités diagnostiques mais aussi d'applications biotechnologiques.

- Dans le domaine de l'immunologie fonctionnelle et cellulaire le laboratoire va développer davantage ses activités de recherche en étudiant les interactions entre cellules dendritiques et cellules T régulatrices, essentiellement dans le domaine de la sensibilisation et de la tolérance aux allergènes. Le laboratoire vient d'entreprendre des activités de recherche étudiant les interactions entre cellules NK et cellules T régulatrices ainsi que l'effet des neurotrophines sur ces cellules. Bien que de nature plus fondamentale ce domaine de recherche n'est pas dénué de potentiel translation dans les domaines de l'allergie, des affections auto-immunes et des maladies cancéreuses.

Au niveau national le LIA a des collaborations avec la plupart des laboratoires du CRP-Santé. Sur le plan international le laboratoire a plusieurs filières de collaboration avec l'Université Louis Pasteur de Strasbourg.

2.1.4 Institut d'Immunologie (II) LNS / CRP-Santé

Personnel: 7 scientifiques, 10 doctorants, 7 techniciens de laboratoire, 2 visiteurs scientifiques, 2 étudiants en DESS

L'Institut d'Immunologie est renommé pour son travail dans le domaine de (i) l'immunologie de maladies virales (OMS Centre Collaborateur de la Rougeole, OMS Centre Européen et Centre de Référence pour la Rubéole et la Rougeole), (le responsable du laboratoire est membre du Comité de Direction de la Rougeole de l'OMS), (ii) le développement de nouvelles stratégies de vaccinations génériques contre des virus et carcinogènes, (iii) l'interaction entre les récepteurs nucléaires et cytokines.

Plus de 130 publications scientifiques ont été publiées dans ces domaines. Sur le plan académique, l'Institut fait partie de l'Ecole Graduée de Psychobiologie de l'Université de Trèves, Allemagne. L'Institut est associé à l'Ecole Doctorale de l'Université de Nancy, France et à l'Université d'Homberg, Allemagne. 20 M.D., 20 doctorants (Ph.D.) ont été promus en cotutelle à l'Institut d'Immunologie et 10 doctorats sont en cours. Les prix et distinctions comprennent le Prix Sabin en Vaccinologie 1993/1994 (Fondation Sabin, CT, USA et SmithKline Beecham, Rixensart, Belgique), le prix scientifique de la „Deutsche Bank“ en 1996 et le prix de l'Innovation/Network par les Ministres et Présidents du 7e Sommet de la Région SaarLorLux, Rhénanie-Palatinat et Wallonie en 2003.

L'équipe compte 25-30 scientifiques expérimentés. L'Institut d'Immunologie comprend des laboratoires équipés pour la biologie moléculaire (système d'expression procaryote et eucaryote, séquenceur ADN, real-time PCR, PCR); un synthétiseur multiple de peptides, HPLC, laboratoires de cultures cellulaires avec un séparateur de cellules par cytométrie de flux, technologies des hybridomes, études radioactives, production de phages et de virus; laboratoire d'élevage d'animaux à l'abri de pathogènes spécifiques; plate-forme protéomique MALDI-TOF; laboratoire de virologie.

2.1.5 Laboratoire pour la recherche en Neurosciences/Neuro-oncologie (NorLux)

Personnel à Luxembourg: 1 scientifique senior, 1 postdoc, 1 MD, 2 techniciens

Personnel à Bergen: environ 20 collaborateurs

NORLUX est un laboratoire de recherche dans le domaine de la neuro-oncologie localisé à l'Université de Bergen en Norvège et au CRP-Santé à Luxembourg. En 2003 un accord stratégique a été établi entre le CRP-Santé à Luxembourg et la Faculté de Biomédecine de l'Université de Bergen pour mettre en place les laboratoires NorLux, un réseau de recherche travaillant dans les trois grands domaines de la recherche médicale (science fondamentale, recherche translationnelle et clinique). La recherche proprement dite de NorLux au Luxembourg a débuté en 2005. NorLux tire avantage des infrastructures avancées et des systèmes modèles hautement développés pour révéler les mécanismes à l'origine de l'initiation et de la progression des tumeurs du cerveau.

L'objectif du laboratoire NORLUX est de déterminer les mécanismes biologiques étant à l'origine du développement des tumeurs du cerveau et d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques qui bloquent ou réduisent la progression des tumeurs. En particulier, le laboratoire vise à identifier et à caractériser les cellules à l'origine des tumeurs du cerveau (hypothèse des cellules souches cancéreuses) et à étudier les propriétés invasives et angiogéniques des tumeurs du cerveau. Le but à long terme est

de développer et de valider des thérapies moléculaires et cellulaires pour les tumeurs du cerveau en général et pour les glioblastomes en particulier.

Les travaux de recherche portent notamment sur les thématiques suivantes:

- Technologies de cultures cellulaires et de vecteurs viraux.
- Culture de biopsies humaines et établissement d'une banque de tumeurs cérébrales.
- Techniques standards de biologie moléculaire.
- Microscopie à fluorescence.
- Développement de vecteurs d'ADN pour l'ingénierie des lignées cellulaires pour produire des substances thérapeutiques.
- Encapsulation des cellules productrices dans un biopolymère (alginate).
- Etablissement d'un modèle de xénotransplantation d'une tumeur du cerveau humain dans des rats/souris immunodéficients.
- Analyses protéomiques utilisant l'électrophorèse 2D et autres approches.
- Souris/rat immunodéficient et transgénique pour l'EGFP.

NORLUX est de par sa structure un laboratoire international de recherche avec des collaborations multiples en Europe et aux Etats-Unis. Récemment, des collaborations nationales et régionales ont été établies (Luxembourg et Grande Région).

2.1.6 Laboratoire de rétrovirologie (LRTV)

Personnel: 6 techniciens, 2 ingénieurs, 2 PhD, 1 MD/PhD, 2 étudiants PhD, 1 spécialiste de bases de données

Le laboratoire de rétrovirologie possède une longue expérience dans le domaine des maladies infectieuses et de la virologie, notamment l'infection par Human Immunodeficiency Virus (HIV) et par le virus de l'hépatite C (HCV). Depuis sa création, le laboratoire a obtenu une reconnaissance nationale et internationale pour son expertise dans les domaines de l'épidémiologie moléculaire, de la recherche clinique, du testing de résistance aux antiviraux et du screening de nouvelles molécules anti-HIV. Ceci se reflète aussi dans de nombreuses publications scientifiques.

La collaboration étroite entre le laboratoire et le Service National des Maladies Infectieuses au Centre Hospitalier de Luxembourg est un élément essentiel du succès du laboratoire. Les technologies développées au laboratoire et les résultats de la recherche sont transférés directement en clinique où ils bénéficient aux soins des patients, illustrant ainsi le concept de „translational research“.

Les compétences en place comportent sur le plan scientifique: virologie et technologie virologique, techniques du phage display, bio-informatiques et management de bases de données complexes ainsi que sur le plan technologique: plate-forme de séquençage DNA, technologie de la „surface plasmon resonance“, plate-forme de PCR quantitative en temps réel, fluorimétrie/luminométrie, laboratoire de niveau 3 de biosécurité.

2.1.7 Laboratoire de Biologie Moléculaire Végétale (LPMB)

Personnel: 6 PhD, 1 technicienne, 1 étudiante en thèse

Les travaux de recherche du LPMB portent sur les thèmes suivants:

- Le cytosquelette d'actine de plantes: Rôle de protéines associées au cytosquelette d'actine dans l'architecture et la dynamique du cytosquelette, avec une attention plus particulière pour les protéines à domaines LIM.

Les plantes possèdent jusqu'à six de ces protéines appartenant à la famille des protéines CRP musculaires animales. Les recherches du LPMB visent à comprendre le rôle des différents membres de cette famille chez les plantes à fleurs et plus spécifiquement le tabac et *Arabidopsis thaliana*. Les travaux récents du LPMB ont montré que ces protéines s'associent au cytosquelette d'actine. Un intérêt particulier sera porté aux protéines LIM de pollen. La croissance du tube pollinique, qui est un événement morphogène actinodépendant, est le seul cas de mouvement cellulaire existant dans les plantes. Les tubes polliniques s'allongent par croissance apicale très rapide et qui nécessite une polymérisation très active de F-actine ainsi qu'un grand nombre de protéines s'associant à cette

dernière afin de la stabiliser et structurer. Il est intéressant de noter que les transcrits codant pour les protéines LIM sont particulièrement abondants dans les grains de pollen. Des mutants d'insertion pour les différents gènes LIM sont disponibles chez *Arabidopsis* et sont actuellement à l'étude dans le LPMB.

- Mécanismes épigénétiques contrôlant le développement des plantes à fleurs

Dans la chromatine les queues flexibles des histones qui émergent du nucléosome sont soumises à de nombreuses modifications posttraductionnelles telles que des acétylations, méthylations, phosphorylations, ubiquitinations, glycosylations, ADP ribosylations, sumoylations et biotinylation. Ces modifications représentent une information supplémentaire présente sur la chromatine et altèrent les propriétés fonctionnelles de l'information génétique sous-jacente, contrôlant ainsi l'expression des gènes et/ou la compaction de la chromatine. Le laboratoire a récemment initié une étude de plusieurs protéines de modification d'histone dans *Arabidopsis*. Le but de cette étude est d'identifier les résidus cibles sur les histones ainsi que la nature de ces modifications, afin de comprendre comment ces modifications affectent l'expression des gènes et le développement des plantes.

Les travaux de recherche appliquée portent sur:

- l'identification d'allergènes de plantes,
- le développement de kits moléculaires permettant la détection d'allergènes ainsi que l'identification d'espèces végétales dans les produits alimentaires.

Des collaborations internationales sont en cours avec l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes (IBMP) Strasbourg ainsi qu'avec l'Université du Massachusetts, Amherst (USA).

Le laboratoire a une longue expérience en biologie moléculaire et cellulaire. Il est responsable de la plate-forme de microscopie confocale au CRP-Santé.

2.1.8 Laboratoire de Recherche Cardio-vasculaire

Personnel: 1 MD/PhD, 2 PhD, 2 techniciens, 1 post-doctorant, 2 étudiants

Le domaine de recherche du laboratoire est l'insuffisance cardiaque, qui représente une cause majeure de mortalité et de morbidité (979 décès au Luxembourg en 2003). En terme de recherche fondamentale, le laboratoire étudie les mécanismes du remodelage ventriculaire, une des principales causes d'insuffisance cardiaque. De façon plus précise, le laboratoire étudie l'effet de l'adénosine, un agent cardioprotecteur, sur la production des métalloprotéinases matricielles, une famille d'enzymes impliquées dans le remodelage ventriculaire. Au niveau clinique, le laboratoire est impliqué en collaboration avec l'Université de Francfort dans le traitement par cellules souches de patients atteints d'une insuffisance cardiaque à un stade très avancé. A ce jour, 11 patients ont été traités par infusion intracoronaire de cellules souches venant de la moelle osseuse, et nos résultats sont positifs en termes de qualité de vie alors que leur fonction cardiaque s'est améliorée.

2.2 Centre de Recherche Public Gabriel Lippmann

Le CRP-Gabriel Lippmann est un établissement public ayant pour vocation la recherche appliquée et le développement de technologies, ainsi que le transfert de technologies et la formation continue de haut niveau. Le Centre de Recherche Public - Gabriel Lippmann a focalisé ses principales activités en 3 axes:

- l'analyse des matériaux au niveau du nanomètre; les techniques de traitement de surfaces; les nanomatériaux; le développement instrumental;
- la gestion durable des écosystèmes terrestres et aquatiques; l'application des biotechnologies dans les secteurs de la production agricole, horticole et forestière; la gestion durable du territoire; la sécurité alimentaire, l'agro-alimentaire et la santé humaine;
- l'assistance informatique au travail coopératif; la gestion des connaissances; l'ingénierie linguistique; le volet informatique et organisationnel de l'e-business et de l'e-government.

Afin de remplir ses différentes activités, le CRP-Gabriel Lippmann peut compter sur plus de 100 chercheurs comprenant des chercheurs enseignants, des étudiants doctorants, et des étudiants en fin de cycle.

2.2.1 Le Département „Environnement et Agro-Biotechnologies“ (EVA)

Faisant partie d'un organisme de recherche public, à l'écoute de l'évolution de la société et de ses demandes, le Département EVA inscrit résolument son action dans les enjeux planétaires en mettant au point avec ses partenaires des outils de gestion des ressources naturelles et des risques dans une optique de développement durable. Ce dernier est en effet devenu, depuis la Conférence de Rio des Nations Unies sur l'environnement et le développement (1992), une des aspirations les plus fondamentales du 21^{ème} siècle, face aux problèmes majeurs que représentent notamment la croissance démographique et les changements globaux pour le fonctionnement des écosystèmes naturels (aquatiques comme terrestres) ou anthropisés (agro-écosystèmes, forêts, écosystèmes urbains), et finalement donc pour le bien-être de l'homme.

Enjeu capital pour ce siècle, la gestion durable des ressources naturelles exige un important effort scientifique et technologique, effort qui ne peut être réalisé que par une approche scientifique pluridisciplinaire. Il ne s'agit en effet pas moins d'appréhender les mécanismes complexes du fonctionnement des écosystèmes naturels ou anthropiques, d'évaluer les moyens de sauvegarder les ressources et d'en protéger la qualité. Dans ce contexte, l'évaluation et la gestion du risque revêtent une importance croissante pour nos sociétés, qu'il s'agisse de risques naturels qui viennent causer des dégâts importants aux infrastructures, de risques liés à des avancées biotechnologiques ou de risques liés à l'alimentation qui ont un impact potentiel sur la santé humaine.

De nos jours, le développement des connaissances dans ce secteur passe obligatoirement par la synergie entre plusieurs démarches relevant des sciences du vivant, du milieu et de l'humain. Les défis auxquels est confrontée la société sont devenus très vastes et très complexes: il ne s'agit plus seulement de produire plus, mais aussi de produire mieux, différemment et dans le respect des ressources naturelles et de l'environnement économique et socioculturel. Cette approche pluridisciplinaire et intégrée de la géosphère, de la biosphère et de l'anthroposphère qui fait appel aux sciences de la terre et du vivant permet de mener une recherche visant une production agricole de haute qualité dans le cadre d'une gestion durable des éléments sol et eau, ainsi que de l'utilisation harmonieuse des différentes fonctions de la nature et de l'espace. Un tel regroupement thématique se justifie (1) par les interactions évidentes qui existent entre l'agriculture, l'environnement et les implications pour la santé humaine, (2) par le fait qu'il correspond à une demande croissante de la société à la recherche d'un nouveau modèle intégrant mieux l'activité humaine et le respect de la nature afin d'offrir à l'homme une meilleure qualité de vie. Il convient ainsi de développer de nouvelles technologies qui, dans le domaine de l'environnement et du vivant, sont un marché porteur d'activités économiques et d'emplois.

Dans ce contexte, le Département EVA a développé au cours des années un pôle de compétence pluridisciplinaire dans le secteur environnement et agro-biotechnologies, suivant trois axes stratégiques de développement et d'innovation:

- les sciences de la Terre et de l'environnement naturel et anthropisé,
- les biotechnologies animales et végétales et ses applications en agro-foresterie,
- la sécurité alimentaire, l'agro-alimentaire et la santé humaine.

Le Département EVA a acquis une réputation internationale et, par exemple, a participé à 4 projets du 5^e programme-cadre communautaire de recherche et participe actuellement à plusieurs actions COST et projets INTERREG. L'écologie, la taxonomie, la microbiologie, la parasitologie, la biochimie, la biologie végétale, la protéomique, la nutriginomique, l'hydrologie, la météorologie, la climatologie, la géochimie, les systèmes d'informations géographiques et la pollution de l'air font partie des aptitudes des quelque 55 personnes qui composent les équipes.

Le Département EVA est structuré en 4 unités de recherche:

2.2.1.1 L'unité de recherche „Biotechnologies forestière et agricole“

Personnel: 3 docteurs, 1 ingénieur, 2 scientifiques, 2 techniciens, 4 étudiants doctorants, 1 étudiant en Master

Cette unité de recherche a une démarche de biologie intégrative dans le domaine végétal, en associant des données allant du génome à la plante entière en vue d'applications à finalité forestière ou agronomique. Quatre thématiques sont traitées: 1. Adaptation et réponse des végétaux aux contraintes externes; 2. Amélioration des productions végétales dans le cadre d'une agriculture intégrée; 3. Connaissance,

conservation et utilisation des ressources génétiques végétales dans le cadre de l'agriculture, de la viticulture, de l'horticulture et de la sylviculture; 4. Identification et mise en valeur de processus ou molécules biologiques présentant un potentiel d'applications dans les secteurs agro-alimentaires ou biomédicaux.

L'unité „Biotechnologies forestière et agricole“ travaille dans le domaine de la biologie végétale ensemble avec l'Administration des Services Techniques de l'Agriculture (ASTA) et l'Institut vitivinicole (IVV), pour élaborer des modèles de prévision du développement de phytopathogènes, pour améliorer les systèmes de diagnostic de maladies (notamment de virus), pour comprendre les mécanismes adaptatifs et de résistance aux champignons pathogènes attaquant le blé et la pomme de terre, pour améliorer l'utilisation de plantes énergétiques en vue de leur utilisation comme énergie renouvelable, pour appréhender la cinétique d'apparition sur les grappes de raisin des micro-organismes responsables de l'apparition du goût moisi-terreux, pour moduler la compacité des grappes de raisin au cours de leur développement et donc d'éviter ou de retarder l'apparition des micro-organismes responsables du défaut aromatique.

Au niveau technologique, les points forts se situent en:

- métabolomique: suivi de marqueurs de stress et l'étude du métabolisme carboné,
- génomique: identification, isolement et caractérisation de gènes de résistance,
- protéomique: étude de l'évolution des patrons protéiques et recherche de familles de protéines impliquées dans les processus d'adaptation,
- physiologie: intégration, à partir des différentes approches, des mécanismes généraux de tolérance aux contraintes environnementales,
- agronomie: application des connaissances obtenues à grande échelle et en conditions de production réelles.

2.2.1.2 L'unité de recherche „Ecosystèmes aquatiques et terrestres“

Personnel: 5 docteurs, 6 scientifiques, 3 techniciens, 1 étudiant doctorant

Cette unité de recherche mène des projets de recherche et développement en relation avec la gestion des ressources naturelles et la santé des écosystèmes aquatiques et terrestres. Elle développe une approche multidisciplinaire faisant intervenir des compétences en écologie, en taxonomie, en toxicologie, en microbiologie et en biologie moléculaire. Cinq thématiques scientifiques principales peuvent être distinguées: 1. Etude de la biodiversité, de sa conservation et de son utilisation comme indicateur de la santé des écosystèmes; 2. Analyse écotoxicologique de l'impact des activités humaines sur les écosystèmes; 3. Analyse du fonctionnement des communautés microbiennes dans les écosystèmes naturels et artificiels (stations d'épuration, fermenteurs, ...); 4. Développement et analyse de procédés de valorisation technologiques de ressources naturelles; 5. Développement et analyse de procédés de lutte biologique contre les ravageurs. Ces différentes thématiques font intervenir des techniques de biologie moléculaire entre autres pour la détermination de l'affiliation taxonomique, le suivi de gènes impliqués dans la production de toxines ou encore la recherche de marqueurs précoces de viabilité ou de caractère infectieux chez les pathogènes aquatiques.

2.2.1.3 L'unité de recherche „Géo-hydrosystèmes et Aménagement du Territoire“

Personnel: 2 docteurs, 4 ingénieurs, 5 scientifiques, 2 techniciens, 5 étudiants doctorants

Cette unité regroupe les activités de recherche portant à la fois sur les aspects quantitatifs et qualitatifs de la gestion des ressources eau et sol. L'étude des processus en jeu dans le cycle de l'eau revêt un double intérêt, dans le sens où ils génèrent les flux d'eau au niveau de l'interface sol-atmosphère et dans le sens où ces mêmes flux constituent un vecteur pour toutes sortes de composantes du monde minéral (poussières, polluants, etc.) et végétal (pollens, phytopathogènes, etc.).

Au sein de cette unité, les activités sont articulées autour de trois groupes de travail complémentaires: 1. Activités de terrain et gestion de bases de données; 2. Etude des processus hydro-climatologiques et hydro-géochimiques; 3. Modélisations et télédétection.

Au niveau biomédical, cette unité de recherche s'intéresse d'une part à l'impact du climat (p. ex. été très chaud) sur la santé humaine et d'autre part à la problématique de la pollution de l'air.

2.2.1.4 L'unité de recherche „Nutrition, Sécurité alimentaire et Toxicologie“

Personnel: 3 docteurs, 3 scientifiques, 1 technicien

Notre alimentation est directement issue du monde vivant. Cette matière est éminemment instable et vulnérable: sensible au chaud ou au froid, aux maladies, au processus de vieillissement. Le rôle de la recherche est de produire des connaissances et des outils permettant de piloter de plus en plus finement les systèmes biologiques pour assurer la régularité de la production en terme de quantité et de qualité. Seule, la qualité des produits ne suffit pas à une alimentation équilibrée. Devant l'augmentation des cas d'obésité, de maladies cardio-vasculaires ... liés à de mauvaises habitudes de consommation, la recherche a également un rôle essentiel à jouer dans le domaine de la nutrition.

Vu l'importance de ces thématiques émergentes, le Département EVA est en train de mettre en place une nouvelle unité de recherche traitant de la sécurité alimentaire et de l'alimentation humaine, avec comme but de garantir la santé et le bien-être des citoyens grâce à une meilleure compréhension de l'influence de l'alimentation et des facteurs environnementaux sur la santé humaine, et de leur offrir des denrées alimentaires plus sûres, de qualité et saines, en s'appuyant sur des systèmes de production intégrés et parfaitement contrôlés.

Les domaines de recherche qui intéressent particulièrement cette unité sont:

- la qualité chimique et microbiologique des aliments: l'objectif est de contribuer au développement, à l'amélioration et à la validation de mesures fiables et efficaces permettant de contrôler l'innocuité des denrées alimentaires, de déceler l'utilisation frauduleuse de substances lors de l'élevage ou lors de la fabrication des aliments, de produire des données précises pour l'analyse des risques sur base d'une meilleure connaissance des contaminants dans l'environnement et les chaînes de production alimentaire, et de développer des méthodes de production plus sûres;
- le développement de techniques d'évaluation toxicologique (génomique, protéomique, signature biologique, biomarqueurs, ...) au niveau de la cellule, du modèle animal et de l'humain afin de permettre une meilleure évaluation des risques pour la population.

L'infrastructure du Département EVA inclut des laboratoires dédiés à la chimie générale, à la microscopie photonique, à épifluorescence et laser confocale, à la microbiologie (laboratoire de niveau de sécurité biologique L2), aux applications utilisant des radioéléments, à la culture in vitro des plantes et de micro-organismes, à la culture végétale en environnement contrôlé dans un ensemble de 6 phytotrons, à la biochimie et la physiologie, à la biologie moléculaire, à la protéomique, à la culture d'organismes génétiquement modifiés (micro-organismes et plantes), à la culture cellulaire.

La plate-forme protéomique établie récemment comporte:

- différents systèmes d'électrophorèse en une ou deux dimensions, ainsi que des systèmes de transfert pour le western-blotting,
- un système de capture d'image par laser (fluorescence) et pour la lumière visible,
- plusieurs logiciels d'analyse d'image pour les gels en une et deux dimensions,
- un robot de traitement automatique des protéines pour le prélèvement, la digestion et l'extraction de peptides après digestion,
- un spectromètre de masse pour l'identification couplé à un système de séparation par chromatographie liquide (2D nanoLC-MS).

2.3 Université du Luxembourg

L'Université du Luxembourg est un établissement public ayant pour mission d'assurer des formations d'enseignement supérieur et une activité de recherche, fondamentale et appliquée. En ce sens, l'Université est structurée en unités de recherche rassemblant une masse critique de chercheurs et d'étudiants de second et troisième cycles (master et doctorat).

2.3.1 Unité de recherche „Sciences de la Vie“

Personnel académique: 7 professeurs et 1 assistant-professeur, 1 recrutement supplémentaire prévu en 2006

Assistants-chercheurs (post-docs): 9, Doctorants/assistants: 6, Etudiants en master: 4, Ingénieurs: 1, Techniciens: 4

Les objectifs généraux des travaux de recherche peuvent être résumés comme suit:

- *Transduction du signal*

L'objectif de ce programme de recherche générique „Mécanismes moléculaires de la signalisation intracellulaire“ est de permettre de mieux comprendre les éléments fondamentaux des événements de la transduction du signal. Les méthodes d'investigation incluent la biochimie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, et si nécessaire la bio-informatique. Les questions relevées les plus importantes sont:

1. Quelles sont les modifications posttraductionnelles (par ex. phosphorylation) qui modifient l'activité d'une protéine?
2. Comment s'assemblent certains complexes protéines-protéines déterminants dans la transduction (ligand, récepteur et protéine de transduction)?
3. La modification ou compartimentation de protéines de transduction a-t-elle une importance dans certaines physiopathologies (inflammation, cancer)?
4. Peut-on cibler, en terme thérapeutique, les systèmes de transduction du signal inter- ou intracellulaire?

- *Inflammation*

Programme „Neutrophile“

L'objectif de ce programme est de caractériser les déterminants fondamentaux qui sous-tendent les déficiences ou les dysrégulations des mécanismes contrôlant la réponse inflammatoire. Les méthodes utilisées sont la biologie moléculaire et cellulaire, la biochimie, la physiologie in vitro et in vivo.

Un premier volet s'attache à caractériser la physiologie cellulaire et moléculaire du neutrophile, cellule capable de générer des ions superoxydes dont le rôle microbicide est essentiel. Bien que les recherches menées jusqu'ici aient montré le rôle essentiel du calcium dans ce phénomène, les éléments transductionnels sont encore inconnus:

1. Peut-on identifier une cible thérapeutique liée à la physiologie calcique pour réduire l'inflammation pathologique (asthme, athérosclérose)?
2. Quels sont les éléments transductionnels intracellulaires qui gouvernent la sécrétion des ions superoxydes délétères?
3. Quelles sont les protéines de transduction liant le calcium qui sont déterminantes dans l'activation de la NADPH oxydase, principal système générateur d'ions superoxydes?

L'approche est intégrée et vise à réconcilier des voies de régulation biochimiques avec l'observation d'une réponse biologique effectivement mesurable.

Programme „Neuroinflammation“

Ce programme vise à découvrir les processus de transduction contrôlant la différenciation terminale des cellules gliales du système nerveux central; une attention particulière est portée aux conditions physiopathologiques rencontrées au cours de maladies neurodégénératives mais aussi lors de l'établissement d'une sensibilité nociceptive anormalement élevée (douleur chronique). Un point important de ce programme est l'analyse de la réponse biologique (migration cellulaire, sécrétion, phagocytose) induite par le processus de différenciation cellulaire ainsi que son impact sur l'environnement tissulaire immédiat. L'approche retenue est intégrée (cellules et organismes, aspects comportementaux). Une approche de ciblage pharmacochimique est également réalisée pour définir un nouveau pharmacophore susceptible d'être actif sur ces réponses biologiques.

- *Processus moléculaire régulant l'adhésion cellulaire et la migration cellulaire*

L'étude des mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'adhésion et la migration cellulaire est un sujet phare en biologie cellulaire. Les objectifs principaux de ce programme sont:

1. d'étudier les interactions protéines-protéines qui lient les récepteurs aux intégrines avec les fonctionnalités du cytosquelette, in vivo sur cellules isolées ou chez l'animal entier (knock-in autofluo-

rescent chez *C. elegans* ou chez la souris) et in vitro par approche biochimique comme la structure-activité des domaines fonctionnels identifiés par cristallographie ou par résonance magnétique nucléaire,

2. la compréhension des cascades de signalisation qui contrôlent la migration cellulaire,
3. la découverte de nouvelles cibles pour le développement d'agents thérapeutiques pouvant interférer avec la migration cellulaire dans des états pathologiques comme les métastases de cellules cancéreuses.

- *Computational Biology (programme interdisciplinaire, informatique)*

L'objectif est de découvrir et d'implanter de nouveaux algorithmes qui doivent faciliter la compréhension des processus biologiques. Une première approche systémique est la description de données biologiques et de ressources informationnelles (structure de données et algorithmes, intelligence artificielle) afin de mieux caractériser les interactions génomiques et transductionnelles chez le vivant; cette approche demandera également une forte implication des groupes de recherche en informatique de l'Université du Luxembourg. Parallèlement, une partie de cette activité de recherche sera appliquée à la mise en place de nouveaux concepts informatiques inspirés par la biologie (systèmes neuronaux, automates cellulaires ...).

Un second objectif est le développement de nouveaux outils informatiques pour l'aide à l'identification d'interactions moléculaires, de relations structure-fonction, de réseaux de régulation biologique durant le développement, les maladies ou le vieillissement.

Dans une troisième approche, le génome humain fera l'objet d'un screening in silico pour identifier des sites de liaisons de facteurs de transcription avec une concentration sur les récepteurs nucléaires. Sur la base de modèles expérimentaux de gènes, de nouveaux algorithmes seront développés qui permettront de prédire la fonctionnalité de sites de fixation dans la chromatine pour ces facteurs de transcription, en tenant compte de la variété des tissus humains. Finalement, il sera possible de savoir quels gènes répondront à des stimuli externes ou internes en termes de niveau de transcription. Par itération et en combinaison avec une validation par puces à ADN, une description de la cellule in silico sera développée par mise en équations et modélisation. L'affinement de cette approche se fera en conjonction avec des données protéomiques, métabolomiques et physiologiques.

A côté d'un enseignement initial en Sciences de la Vie (Bachelor en Sciences de la Vie, médecine, pharmacie et chimie) en partenariat (Strasbourg, Paris-Sud/Orsay, Louvain, Liège), l'unité de recherche assure la mise en place d'un nouveau master en biologie intégrée des systèmes. Une première avancée s'est traduite par la création d'une filière de spécialisation (Bio-informatics & Computational Biology) dans le cadre du nouveau master „Information and Computer Sciences“. De plus, après avoir formé plus de 20 doctorants, master ou équivalents, une école doctorale en Sciences de la Vie devrait ouvrir prochainement avec la collaboration de tous les acteurs de ce domaine à Luxembourg, en partie avec des universités partenaires (Strasbourg, Nancy, Paris-Sud/Orsay, Bruxelles, Louvain).

2.4 Fondation de Recherche Cancer et Sang

2.4.1 Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer (LBMCC)

Personnel: 4 doctorants, 3 PhD, 1 technicien et 1 bio-informaticien

Le LBMCC étudie l'effet du TNF alpha sur la différenciation érythroïde et l'expression de gènes spécifiques induits par les anthracyclines et d'autres inducteurs chimiques de la différenciation. Les résultats identifient le facteur de transcription GATA-1 comme une cible importante de l'inhibition de la différenciation érythroïde.

Un deuxième projet vise à utiliser des agents chemopréventifs naturels en tant qu'inhibiteurs des mécanismes de résistance des cellules leucémiques aux agents chimiothérapeutiques. Les travaux ont récemment démontré que la curcumine, un agent naturel extrait de la racine de *Curcuma Longa*, est capable d'induire l'apoptose tout en inhibant la glutathion S-transférase PI-1 via l'inhibition des facteurs de transcription AP-1 et NF-kB. Les études ont été étendues envers d'autres substances naturelles et d'autres lignées leucémiques telles que K562 et U937. Cette étude souligne l'effet différentiel de substances chemopréventives en tant qu'agents thérapeutiques.

2.5 Autres institutions actives dans le domaine des sciences du vivant

2.5.1 *Le Centre de Ressources des Technologies pour la Santé (CR SANTEC) du CRP Henri Tudor*

Les compétences-clés du CR-SANTEC peuvent être résumées comme suit:

- informatique avancée pour la santé (systèmes hospitaliers et médicaux, applications départementales, dossier patient informatisé (parties administrative, médicale et soins), systèmes experts cliniques et d'aide à la décision, sécurisation des systèmes et des données, bases de données médicales);
- communication (réseaux, Intranet, Extranet, télémédecine et soins à domicile, informatique mobile et sans fil, interfaçage et communication entre applications);
- ingénierie clinique (équipements médicaux, logistique et organisation, assurance qualité, systèmes de codification, clinical pathways);
- santé publique (études de marché, études de besoins, analyses coûts/bénéfices, analyses des avantages et désavantages pour la société ainsi qu'analyses sur l'utilité et l'efficacité de nouveaux systèmes et/ou de nouvelles méthodes);
- traitement d'images médicales et biomédicales.

2.5.2 *L'institut viti-vinicole (IVV)*

L'Institut viti-vinicole a comme mission principale de promouvoir le progrès technique et économique dans tous les domaines de la viticulture, de l'oenologie et de la vinification, par l'application des méthodes appropriées de l'information, de la vulgarisation, de la démonstration, de la recherche, de la formation professionnelle ainsi que par l'application de méthodes appropriées et respectueuses de l'environnement, du paysage et de l'espace naturel.

Toutefois, il ne s'agit pas d'un institut de recherche proprement dit. L'institut poursuit plutôt des activités d'essais pratiques permettant d'évaluer l'utilité pour la région viticole luxembourgeoise des techniques viticoles et oenologiques utilisées à l'étranger.

C'est surtout par l'intermédiaire d'instituts ou d'universités, nationaux ou étrangers, que l'IVV réalise des projets de recherches ponctuels intéressant surtout le secteur viticole luxembourgeois.

Dans ce cadre, nous avons souscrit actuellement à 3 projets de recherche:

- La classification climatique des parcelles viticoles luxembourgeoises.

Ce projet permet de mettre en évidence le vrai potentiel qualitatif d'une parcelle. L'idée est, à l'image des grandes régions viticoles de France, de procéder à une classification de type „Grand Cru“. Ce projet est réalisé par le Deutscher Wetterdienst (DWD).

- Lutte contre la pourriture de la grappe.

Un projet de recherche vise à mettre au point des moyens d'actions contre les moisissures de *Penicillium* dans les grappes de raisins à structure serrée. Ce champignon pose un danger pour la qualité des raisins et connaît, suite au réchauffement climatique constaté pour les mois de septembre et octobre, une expansion non négligeable dans le vignoble luxembourgeois. Ce projet est réalisé par le CRP-Gabriel Lippmann.

- Etude sur l'effet bénéfique du vin luxembourgeois sur la santé humaine.

L'IVV a chargé l'Université de Strasbourg à analyser les vins blancs et rosés luxembourgeois pour évaluer leur effet bénéfique sur la santé humaine.

2.6 Le Fonds National de la Recherche (FNR)

Le Fonds National de la Recherche a été créé par la loi du 31 mai 1999 dans l'intention de donner une impulsion supplémentaire aux activités de recherche au Luxembourg et plus particulièrement afin de:

- favoriser la création de nouvelles compétences,
- renforcer les compétences en place et

- développer des synergies nationales et internationales, afin de rendre le site du Luxembourg encore plus attrayant en matière scientifique et économique.

Dans le domaine des sciences du vivant, le Fonds National de la Recherche a élaboré deux programmes pluriannuels de recherche en santé et biotechnologie et en sécurité alimentaire.

2.6.1 Programme Santé et Biotechnologie (BIOSAN)

Durée: 2002-2008

Budget total: 6.000.000 €

1er appel en 2001: 7 projets sélectionnés (6.000.000 €)

Les causes de décès les plus fréquentes dans les pays développés découlent des maladies cardio- et cérébrovasculaires et du cancer. Des études statistiques, conduites par la Direction de la Santé sur les causes primaires de la mortalité au Luxembourg, confirment ces observations internationales. Ainsi une proportion très importante de la population la plus active est touchée par ces maladies, et cette morbidité, voire cette mortalité prématurée, entraîne des répercussions importantes sur le plan socio-économique. Pour la santé publique, la recherche biomédicale visant l'amélioration de la prévention, du diagnostic et de la thérapie de ces maladies reste de ce fait une priorité absolue.

Le „Programme de Recherche Biotechnologie et Santé“ s'articule autour de trois axes principaux: le cancer, les maladies cardio- et cérébrovasculaires et l'intervention immunologique.

Son but est de contribuer à l'amélioration qualitative de la prévention, de la détection et du traitement du cancer et des maladies du coeur et des vaisseaux ainsi qu'au développement de nouvelles stratégies pour la modulation spécifique du système immunitaire. La mobilisation et la compétitivité de la recherche biomédicale luxembourgeoise tant sur le plan fondamental et clinique que sur le plan des biotechnologies nouvelles au service de la santé s'en trouveront renforcées.

Le programme s'oriente suivant six axes prioritaires:

- Cancer
- Maladies cardio- et cérébrovasculaires
- Nouvelles stratégies d'intervention immunologique
- Développement de bibliothèques d'expression pour le ciblage fonctionnel et topographique de systèmes biologiques complexes
- Epidémiologie
- Environnements informatiques intelligents dans le domaine de la santé

En 2004 des comités de pilotage ont eu lieu en vue d'évaluer les programmes pluriannuels en cours. Les experts du comité de pilotage du programme BIOSAN ont souligné que les projets BIOSAN en cours s'avèrent compétitifs au niveau international.

En 2003 le programme BIOSAN a été étendu par un axe de recherche supplémentaire concernant les „Maladies liées aux Processus de vieillissement (PROVIE)“ (2004-2008, budget: 2.500.000 €). L'extension PROVIE vise à recenser les aspects médico-épidémiologiques, psychosociaux et biologiques des maladies neurodégénératives liées aux processus de vieillissement au Luxembourg et de les situer dans un cadre plus large à l'échelle européenne. La pathophysiologie est abordée de façon horizontale, intégrant des approches de recherche fondamentale et clinique. La priorité sera donnée aux projets pluridisciplinaires et interactifs entre des acteurs de différentes formations.

L'extension PROVIE couvre les objectifs suivants:

- l'augmentation des compétences de la communauté biomédicale au Luxembourg et du transfert des connaissances dans le domaine des maladies liées au vieillissement cérébral
- l'amélioration de la prévention des accidents vasculaires cérébraux
- l'acquisition de techniques de dépistage novatrices en ce qui concerne les maladies neurodégénératives, la dépression, les troubles du sommeil ainsi que la douleur chronique chez les personnes âgées
- de nouvelles stratégies de traitement spécifiques pour ces mêmes pathologies
- l'amélioration de la prise en charge des patients et de leurs familles
- le développement de nouvelles thérapies.

A travers ces objectifs, il s'agit de se placer à un niveau de compétence médical et scientifique reconnu au niveau international ainsi que d'établir des convergences avec d'autres projets nationaux et internationaux.

2.6.2 Programme Sécurité Alimentaire (SECAL)

Durée: 2003-2009

Budget total: 6.000.000 €

1er appel en 2003: 6 projets sélectionnés (5.881.533 €)

L'objectif de ce programme est de développer au Luxembourg une compétence scientifique en sécurité alimentaire au service de l'ensemble des acteurs qui interviennent dans l'analyse des risques, afin d'étendre la base des connaissances scientifiques et de développer de nouvelles techniques de surveillance et de prévention du risque.

Les domaines de recherche suivants, qui vont ainsi de l'évaluation des risques à l'étude des stratégies de prévention, ont été retenus comme prioritaires:

- Traçabilité des aliments (y compris les organismes génétiquement modifiés, OGM);
- Qualité chimique et microbiologique des aliments (y compris l'eau potable);
- Impact sur la santé humaine et protection du consommateur.

Une approche intégrée de la sécurité alimentaire „de la fourchette à la fourche“ axée sur l'utilisateur final requiert des investissements en recherche et en développement afin d'étendre la base des connaissances scientifiques concernant la sécurité alimentaire et de contribuer ainsi à l'établissement d'une base scientifique solide destinée à l'élaboration de politiques et de réglementations. Les actions de recherche doivent ainsi porter sur des méthodes plus sûres de production et de distribution des denrées alimentaires, sur de nouvelles méthodes d'évaluation en matière de contamination, de risques chimiques et d'exposition à des produits chimiques, et sur le contrôle de l'alimentation. Le programme a une orientation de recherche fondamentale et appliquée, utilisable directement au niveau des organismes de contrôle, au niveau des utilisateurs ou au niveau industriel. Lors du 1er appel à propositions de projets du programme SECAL, six des neuf propositions soumises ont été acceptées pour financement.

*

3. ADHESION DU LUXEMBOURG A L'EMBL

3.1 Bénéfices attendus pour la recherche nationale

La recherche nationale dans le domaine du vivant étant relativement jeune, il importe maintenant de la renforcer et de la consolider pour accroître sa compétitivité et sa visibilité au niveau international. Dans ce contexte, l'adhésion à l'EMBC et à l'EMBL sera particulièrement bénéfique. Ces deux institutions offrent une large panoplie de services et d'opportunités de formation et d'information aptes à soutenir le développement des activités de recherche et d'innovation au Luxembourg dans le domaine du vivant.

Par la participation à l'EMBL, les chercheurs et étudiants luxembourgeois auront accès:

- aux infrastructures de cette institution de recherche. Ils auront l'opportunité d'y réaliser des stages de formation R&D dans les domaines de la biologie moléculaire et cellulaire, des nouvelles technologies et disciplines comme, par exemple, la génomique et la bio-informatique,
- aux plates-formes technologiques et à des services (imagerie, criblage à haut débit de molécules à activité pharmacologique, etc.),
- à des formations de courte durée pour apprendre des nouvelles méthodologies qui sont à la base de la recherche appliquée dans des domaines du biomédical, de l'agro-alimentaire ou de l'environnement.

Une des priorités de l'EMBC et de l'EMBL est la structuration de la recherche fondamentale sur le plan européen par la formation de réseaux scientifiques auxquels les chercheurs luxembourgeois auront accès.

La réalisation d'un stage doctoral ou postdoctoral à l'EMBL permettra aux jeunes chercheurs de nouer des contacts de longue durée avec des chercheurs de haut niveau. Après leur retour dans leur

pays d'origine, ils seront capables d'y attirer des chercheurs de qualité qui contribueront à l'excellence de la recherche nationale, aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale qu'appliquée.

Le transfert de connaissances et compétences nouvelles vers le Luxembourg contribuera à la consolidation et l'extension du savoir-faire déjà existant dans le domaine de la biologie moléculaire qui est indispensable à la mise en place d'activités à vocation biotechnologique et industrielle.

Il y a lieu de noter par ailleurs que les domaines de recherche visés par les activités nationales actuelles correspondent largement aux priorités scientifiques de l'EMBC et l'EMBL:

- Médecine moléculaire, biologie moléculaire de la cellule, génomique fonctionnelle, bio-informatique, modélisation, imagerie du vivant (CRP-Santé)
- Biologie moléculaire des plantes, génomique fonctionnelle, protéomique, bio-informatique, microscopie (CRP-Gabriel Lippmann)
- Biologie moléculaire et cellulaire, communication cellulaire, neurobiologie, physiologie. Axe à développer dans le futur: bio-informatique, biologie intégrative des systèmes (Université du Luxembourg).

Essentielle pour développer ces domaines et les enseignements y associés, l'adhésion du Grand-Duché à l'EMBC et l'EMBL est une priorité pour l'Université du Luxembourg.

- Immunologie et épidémiologie moléculaire des virus, vaccinologie, étude de l'interaction entre le système neuroendocrinien et le système immunologique (Laboratoire National de Santé)

Dans le cadre des programmes pluriannuels du Fonds National de la Recherche (FNR), le dispositif national de recherche a été considérablement renforcé, et compte à ce jour, des plates-formes technologiques performantes: génomique (CRP-Santé), protéomique (CRP-Gabriel Lippmann), microscopie confocale (CRP-Santé) et microscopie électronique (CRP-Gabriel Lippmann). L'EMBL offre un support logistique et scientifique pour le développement de ces technologies.

Les thématiques développées par l'EMBC/EMBL sont en concordance avec celles de plusieurs propositions de programmes pluriannuels que le CRP-Santé et le CRP-Gabriel Lippmann ont déposées, ensemble avec les autres institutions de recherche, auprès du FNR suite à son appel aux idées pour de nouveaux programmes mobilisateurs. Fédérant la communauté scientifique des sciences du vivant et de la biomédecine, ces programmes interdisciplinaires portent sur le développement de thérapies cellulaires et moléculaires pour le traitement des pathologies prioritaires à Luxembourg d'une part, et d'autre part, sur l'exploitation génomique et postgénomique des plantes.

Il s'avère également intéressant d'entendre en leurs avis d'autres Etats ayant récemment joint l'EMBL. Ainsi, le Dr. Lucy Cusack², du Forfás, le Conseil national irlandais de politique d'entreprise, de commerce, de recherche, de technologie et d'innovation affirme: „*Since January 2004, Ireland has been a member of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Ireland's membership of EMBL complements Ireland's significant investment in the biotechnology area in terms of presenting opportunities for research training, networking and enhanced international collaborations. Ireland's membership of EMBL will enable researchers across a range of disciplines, in both public and private research, to have access to the facilities and opportunities afforded by this world-class facility. Membership should significantly contribute to Ireland's strategic research goal of building a science base for the biotechnology industry, as identified in Technology Foresight and implemented through Science Foundation Ireland programmes and other instruments, including the Higher Education Authority's Programme for Research in Third Level Institutions (PRTL). It will also complement Ireland's significant investment in the biotechnology area in terms of presenting opportunities for research training, networking and enhanced international collaborations.*“

L'Islande a rejoint l'EMBL avec effet au 1er janvier 2005 comme 18e Etat membre. A cette occasion la ministre irlandaise de l'Education et de la Recherche s'est réjouie de cette adhésion: „*Since the mid 1980s Iceland has invested quite considerably in biotechnology and become particularly prominent in the field of human genomics. Iceland hopes to contribute to EMBL activities and derive the many benefits from participating in such a distinguished organisation. It is of great importance for the future of science in a small nation such as Iceland to be a part of a world-class center of excellence such as the EMBL.*“

² Dr Lucy Cusack, Forfás in: The Irish Scientist, Yearbook 2003

3.2 Impact financier

L'adhésion à l'EMBL requerra à la fois le paiement d'une contribution unique („entrance fee“) et le paiement d'une contribution annuelle. A l'instar de l'EMBC, cette contribution est calculée à l'aide d'une clé de contribution établie sur la base des statistiques officielles de l'OCDE relatives à la force économique des Etats membres considérés. Pour le Luxembourg cette clé s'établit à 0,21%; ce même taux est d'ailleurs également appliqué pour l'établissement de notre contribution à l'Agence Spatiale Européenne.

La contribution unique d'entrée à l'EMBL s'établit ainsi à environ 130.000 € représentant la participation du Luxembourg à l'actif de l'organisation. Le paiement de cette contribution pourra être étalé sur trois années.

Comme pour l'EMBC, les contributions annuelles à l'EMBL sont déterminées en fonction des programmes d'activités décidés et du cadre budgétaire qui en découle.

Sur la base des prévisions budgétaires provisoires de l'EMBL l'impact financier de l'adhésion pour les années à venir peut être estimé comme suit (en €):

<i>Année</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>
Contribution unique EMBL	43.300	43.300	43.300	–	–
Contribution annuelle EMBL	108.200	116.200	125.000	187.500	190.000
Contribution totale	151.500	159.500	168.300	187.500	190.000

En tant que nouvel Etat membre, le Luxembourg pourra demander la réduction de 30% de sa contribution annuelle à l'EMBL pendant les 3 premières années de son adhésion (incluse dans le tableau précédent).

3.3 Procédure d'adhésion

Rappelons qu'en raison des dispositions statutaires de l'EMBL, l'accomplissement de la procédure de ratification de l'adhésion à l'EMBC est une précondition à l'adhésion à l'EMBL.

Rappelons également que la demande du Luxembourg de devenir membre de l'EMBC a déjà été acceptée par cette organisation. Toutefois, cette adhésion ne deviendra effective qu'avec la ratification par l'Etat luxembourgeois de l'Accord instituant la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire, cette procédure étant clôturée par le dépôt des instruments de ratification afférents auprès du Gouvernement suisse. Il est rappelé que la ratification de cet Accord fait l'objet d'un autre projet de loi déposé ensemble avec le présent projet de loi.

Afin de répondre aux dispositions de l'article XV(3)a) précité de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, la procédure de ratification des deux Accords devra se faire en deux étapes, mises en oeuvre par le vote de deux lois distinctes, chacune portant approbation d'un de ces Accords, tout en formant un ensemble cohérent.

Cette procédure sera entamée par la ratification de l'Accord instituant la Conférence Européenne de Biologie Moléculaire, y compris le dépôt des instruments de ratification afférents auprès du Gouvernement suisse. La notification par le Gouvernement suisse au Secrétariat de l'EMBC concernant le dépôt de nos instruments de ratification clôture cette première étape. A partir de ce moment l'adhésion du Luxembourg à l'EMBC est effective et la condition pour l'adhésion à l'EMBL est remplie.

La procédure de ratification pourra alors se poursuivre par la ratification de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire, y compris le dépôt des instruments de ratification afférents auprès du Gouvernement suisse. A l'instar de la procédure pour l'EMBC, l'adhésion à l'EMBL ne deviendra effective qu'avec la notification par le Gouvernement suisse au Secrétariat de l'EMBL concernant le dépôt de nos instruments de ratification.

Il est donc important que les deux actes de ratification se font avec un certain intervalle, de façon à ce que l'adhésion à l'EMBC puisse prendre effet avant la ratification de l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire.

ACCORD INSTITUANT LE LABORATOIRE EUROPEEN DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

La République fédérale d'Allemagne

La République d'Autriche

Le Royaume de Danemark

La République française

L'Etat d'Israel

La République italienne

Le Royaume des Pays-Bas

Le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Le Royaume de Suède

La Confédération suisse

PARTIES A L'ACCORD instituant la Conférence européenne de biologie moléculaire (ci-après dénommée „la CEBM“) signé à Genève le 13 février 1969;

Considérant que la coopération internationale existant dans le domaine de la biologie moléculaire devrait être étendue par l'institution d'un Laboratoire européen de biologie moléculaire, et prenant acte des propositions soumises à cette fin par l'Organisation européenne de biologie moléculaire (ci-après dénommée „l'OEBM“);

Vu la décision en date du 28 juin 1972 par laquelle la CEBM a approuvé le projet d'un tel Laboratoire conformément au paragraphe 3 de l'Article II dudit Accord, en vertu duquel des Projets Spéciaux peuvent être établis;

Désireux de préciser les clauses et conditions selon lesquelles le Laboratoire est institué et exploité, de telle sorte que lesdites clauses et conditions ne soient pas affectées par une modification quelconque à l'Accord instituant la CEBM;

Prenant acte de l'acceptation par la CEBM des dispositions du présent Accord qui la concernent;

SONT CONVENU de ce qui suit:

Article I

Institution du Laboratoire

(1) Il est institué par le présent Accord un Laboratoire européen de biologie moléculaire, institution intergouvernementale, ci-après dénommé „le Laboratoire“.

(2) Le siège du Laboratoire est à Heidelberg, République fédérale d'Allemagne.

Article II

Buts et moyens

(1) Le Laboratoire encourage la coopération entre Etats européens dans la recherche fondamentale, la mise au point d'une instrumentation moderne et le développement de l'enseignement approfondi en

biologie moléculaire ainsi que dans d'autres domaines de recherches essentiellement connexes; à cette fin, il concentre ses activités sur des tâches qui ne sont ni habituellement ni aisément effectuées dans les institutions nationales. Les résultats des travaux expérimentaux et théoriques du Laboratoire sont publiés ou, de toute autre façon, rendus généralement accessibles.

- (2) Pour l'accomplissement de ses buts, le Laboratoire exécute un programme prévoyant:
- a) l'application des concepts et des méthodes moléculaires à l'investigation des processus biologiques de base;
 - b) le développement et l'utilisation de l'instrumentation et de la technologie nécessaires;
 - c) la fourniture de locaux de travail et d'installations de recherche pour les scientifiques visiteurs;
 - d) une formation et un enseignement approfondis.
- (3) Le Laboratoire peut créer et exploiter les installations nécessaires à son programme. Le Laboratoire comprend:
- a) l'équipement nécessaire à l'exécution du programme poursuivi par le Laboratoire;
 - b) les bâtiments nécessaires pour abriter l'équipement mentionné à l'alinéa a) ci-dessus, héberger l'administration du Laboratoire et assurer l'exécution de ses autres fonctions.
- (4) Le Laboratoire organise et patronne, le plus largement possible, la coopération internationale dans les domaines et le programme d'activités définis aux paragraphes (1) et (2) du présent Article, et en harmonie avec le Programme Général de la CEBM. Cette coopération comprend notamment la promotion de contact et d'échanges entre scientifiques et la diffusion de l'information. Dans le cadre de ses buts, le Laboratoire s'efforce également de coopérer, le plus largement possible, avec d'autres institutions de recherche, par voie de collaboration et de consultation. Le Laboratoire s'efforce d'éviter les doubles emplois avec des travaux exécutés par lesdites institutions.

Article III

Membres

Les Etats parties au présent Accord sont les Etats membres du Laboratoire.

Article IV

Coopération

- (1) Le Laboratoire coopère étroitement avec la CEBM.
- (2) Le Laboratoire peut coopérer officiellement avec des Etats non membres, des organismes nationaux de ces Etats, des institutions internationales gouvernementales ou non gouvernementales. L'établissement, les conditions et modalités de cette coopération sont définis dans chaque cas selon les circonstances par le Conseil à l'unanimité des Etats membres présents et votants.

Article V

Organes

Les organes du Laboratoire sont le Conseil et le Directeur général.

Article VI

Le Conseil

Composition

- (1) Le Conseil est composé de tous les Etats membres du Laboratoire. Chaque Etat membre est représenté par deux délégués au plus, qui peuvent être accompagnés de conseillers.

Le Conseil élit un président et deux vice-présidents qui restent en fonction pendant un an et qui ne peuvent être réélus plus de deux fois consécutives.

Observateurs

- (2) a) Les Etats qui ne sont pas parties au présent Accord peuvent assister aux réunions du Conseil en tant qu'observateurs dans les conditions suivantes:
- i) Membres de la CEBM: de droit;
 - ii) Etats non membres de la CEBM: sur décision du Conseil prise à l'unanimité des Etats membres présents et votants.
- b) L'OEBM et d'autres observateurs peuvent assister aux réunions du Conseil conformément au règlement intérieur adopté par celui-ci aux termes du paragraphe (3) j) du présent Article.

Pouvoirs

- (3) Le Conseil:
- a) détermine la politique du Laboratoire dans les domaines scientifique, technique et administratif, notamment par voie de directives au Directeur général;
 - b) approuve un plan indicatif d'exécution du programme mentionné au paragraphe (2) de l'Article II du présent Accord, et en fixe la durée. En approuvant ce plan, le Conseil détermine, par un vote unanime des Etats membres présents et votants, une période minimum de participation audit programme et le montant maximum d'engagements et de dépenses pour la période précitée. Ni cette période ni ce montant ne peuvent être modifiés par la suite sans une décision du Conseil prise à l'unanimité des Etats membres présents et votants. A l'expiration de la période précitée le Conseil détermine de la même façon le maximum de crédits destinés à une nouvelle période définie par le Conseil;
 - c) adopte le budget annuel à la majorité des deux tiers des Etats membres présents et votants, sous réserve soit que l'ensemble des contributions desdits Etats membres constitue au moins les deux tiers du total des contributions au budget du Laboratoire soit que les Etats membres présents et votants se prononcent favorablement à l'unanimité moins un;
 - d) approuve l'estimation provisoire des dépenses pour les deux années suivantes à la majorité des deux tiers des Etats membres présents et votants;
 - e) adopte le Règlement financier du Laboratoire à la majorité des deux tiers des Etats membres présents et votants;
 - f) approuve et publie les comptes annuels contrôlés;
 - g) approuve le rapport annuel présenté par le Directeur général;
 - h) statue sur les effectifs nécessaires;
 - i) adopte à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres le Statut du Personnel;
 - j) statue sur la création de groupes et d'installations du Laboratoire hors de son siège à la majorité des deux tiers des Etats membres présents et votants;
 - k) adopte son Règlement intérieur;
 - l) possède tous autres pouvoirs et exerce toutes autres fonctions nécessaires à la poursuite des buts du Laboratoire, tels qu'ils sont définis dans le présent Accord.
- (4) Le Conseil peut modifier le programme visé au paragraphe (2) de l'Article II du présent Accord par voie de décision prise à l'unanimité des Etats membres présents et votants.

Sessions

(5) Le Conseil se réunit au moins une fois par an en session ordinaire. Il peut également se réunir en session extraordinaire. Les sessions ont lieu au siège du Laboratoire, sauf décision contraire du Conseil.

Votes

- (6) a) i) Chaque Etat membre dispose d'une voix au Conseil.

- ii) Les Etats qui ont signé le présent Accord mais ne l'ont pas encore ratifié, accepté ou approuvé peuvent se faire représenter aux sessions du Conseil et participer à ses travaux, sans droit de vote, pendant une période de deux ans à compter de l'entrée en vigueur du présent Accord conformément au paragraphe (4) a) de l'Article XV.
 - iii) Un Etat membre en retard dans le paiement de ses contributions n'a pas droit de vote à une session du Conseil au cours de laquelle le Directeur général déclare que le montant de son retard égale ou excède le montant des contributions dues par ledit Etat pour les deux exercices financiers précédents.
- b) Sauf dispositions contraires du présent Accord, les décisions du Conseil sont prises à la majorité des Etats membres présents et votants.
- c) La présence de délégués de la majorité de tous les Etats membres est nécessaire pour constituer le quorum à toute session du Conseil.

Organes subsidiaires

- (7) a) Le Conseil institue, par une décision prise à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres, un Comité consultatif scientifique, un Comité des finances et tout autre organe subsidiaire qui se révélerait nécessaire.
- b) La décision créant le Comité consultatif scientifique contient des dispositions relatives à la composition et au mandat dudit Comité, ainsi qu'à la rotation de ses membres, conformément à l'Article VIII du présent Accord et définit également les conditions de service de ses membres.
- c) La décision créant le Comité des finances et d'autres organes subsidiaires contient des dispositions relatives à la composition et au mandat desdits organes.
- d) Les organes subsidiaires adoptent leur propre règlement intérieur.

Article VII

Directeur général et Personnel

- (1) a) Le Conseil nomme, à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres, un Directeur général pour une période déterminée et peut, à la même majorité, mettre fin à ses fonctions.
- b) Par la suite, en cas de vacance du poste, le Conseil peut différer la nomination du Directeur général pour telle période qu'il estime nécessaire. Le Conseil désigne alors, en lieu de Directeur général, une personne dont il détermine les pouvoirs et responsabilités.
- (2) Le Directeur général est le fonctionnaire exécutif supérieur et le représentant légal du Laboratoire.
- (3) a) Le Directeur général présente au Conseil:
- i) le projet de plan indicatif visé au paragraphe (3) b) de l'Article VI du présent Accord;
 - ii) le budget et l'estimation provisoire visés au paragraphe (3) c) et d) de l'Article VI du présent Accord;
 - iii) les comptes annuels contrôlés et le rapport annuel prévus au paragraphe (3) f) et g) de l'Article VI du présent Accord.
- b) Le Directeur général transmet à la CEBM, pour prise en considération, le rapport annuel approuvé par le Conseil conformément au paragraphe (3) g) de l'Article VI du présent Accord.
- (4) Le Directeur général est assisté du personnel scientifique, technique, administratif et de secrétariat autorisé par le Conseil.
- (5) Le Directeur général nomme et licencie le personnel. Le Conseil approuve la nomination et le licenciement du personnel supérieur défini comme tel par le Statut du personnel. Toute nomination et tout licenciement doivent être faits en conformité avec le Statut du personnel. Toute personne, ne faisant

pas partie du personnel, invitée à travailler au Laboratoire, est soumise à l'autorité du Directeur général et à toutes conditions générales approuvées par le Conseil.

(6) Chaque Etat membre respecte, en ce qui concerne le Laboratoire, le caractère strictement international des responsabilités du Directeur général et du personnel. Dans l'exercice de leurs fonctions, ils ne doivent solliciter ni recevoir d'instructions d'aucun Etat membre, gouvernement ou autre autorité extérieure au Laboratoire.

Article VIII

Comité consultatif scientifique

(1) Le Comité consultatif scientifique créé conformément au paragraphe (7) de l'Article VI du présent Accord donne des avis au Conseil, notamment en ce qui concerne les propositions du Directeur général relatives à l'exécution du programme du Laboratoire.

(2) Le Comité est composé de savants éminents nommés à titre personnel, et non comme représentants d'Etats membres. Les membres du Comité doivent être choisis parmi des scientifiques appartenant à un large éventail de disciplines scientifiques pertinentes, de manière à couvrir dans la mesure du possible et le domaine de la biologie moléculaire et celui d'autres disciplines scientifiques appropriées. Le Directeur général, après avoir dûment consulté notamment le Conseil de l'OEBM et les institutions nationales appropriées, propose au Conseil une liste de candidats que le Conseil prend en considération lors de la nomination des membres du Comité.

Article IX

Budget

(1) L'exercice financier du Laboratoire court du 1er janvier au 31 décembre.

(2) Le Directeur général présente, au plus tard le 1er octobre de chaque année, à l'examen et à l'approbation du Conseil un budget faisant apparaître des estimations détaillées des recettes et des dépenses du Laboratoire pour l'exercice financier suivant.

(3) Le Laboratoire est financé par:

- a) les contributions financières des Etats membres;
- b) tout don offert par les Etats membres en sus de leurs contributions financières, à moins que le Conseil ne décide, par un vote à la majorité des deux tiers des Etats membres présents et votants, qu'un tel don est incompatible avec les buts du Laboratoire, et
- c) toute autre ressource, notamment tout don offert par des organisations privées ou des particuliers, sous réserve de son acceptation par le Conseil à la majorité des deux tiers des Etats membres présents et votants.

(4) Le budget du Laboratoire est exprimé en unité de compte représentant un poids de 0,88867088 gramme d'or fin.

Article X

Contributions et vérification des comptes

(1) Chaque Etat membre contribue annuellement aux dépenses en capital et aux dépenses courantes de fonctionnement du Laboratoire par le versement d'une somme globale en devises convertibles selon un barème fixé tous les trois ans par le Conseil à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres, et fondé sur la moyenne du revenu national net au coût des facteurs de chaque Etat membre pendant les trois dernières années civiles pour lesquelles on dispose de statistiques.

(2) Le Conseil peut décider à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres de tenir compte de toutes circonstances spéciales à un Etat membre et de modifier sa contribution en conséquence. Pour

l'application de la présente disposition, on considère notamment qu'il y a „circonstances spéciales“ lorsque le revenu national par habitant d'un Etat membre est inférieur à un montant qui sera déterminé par le Conseil à la majorité des deux tiers, ou est tel qu'un Etat membre est tenu de contribuer pour plus de trente pour cent du montant total des contributions établies par le Conseil conformément au barème mentionné au paragraphe (1) du présent Article.

- (3) a) Les Etats, qui deviennent parties au présent Accord postérieurement au 31 décembre de l'année de son entrée en vigueur, acquittent outre leur contribution aux dépenses futures en capital et aux dépenses courantes de fonctionnement, une contribution spéciale aux dépenses en capital précédemment encourues par le Laboratoire. Le montant de cette contribution spéciale est fixé par le Conseil à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres.
- b) Toute contribution versée conformément aux dispositions de l'alinéa a) du présent paragraphe vient en déduction des contributions des autres Etats membres, sauf décision contraire du Conseil à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres.
- (4) Si, postérieurement à l'entrée en vigueur du présent Accord, un Etat devient partie ou cesse d'être partie audit Accord, le barème des contributions mentionné au paragraphe (1) du présent Article est modifié. Le nouveau barème prend effet au début de l'exercice financier suivant.
- (5) Le Directeur général notifie aux Etats membres le montant de leurs contributions annuelles et, en accord avec le Comité des finances, les dates de versement.
- (6) Le Directeur général tient les comptes exacts de toutes les recettes et dépenses.
- (7) Le Conseil nomme des commissaires aux comptes pour examiner les comptes du Laboratoire. Les commissaires soumettent au Conseil un rapport sur les comptes annuels.
- (8) Le Directeur général procure aux commissaires aux comptes tous renseignements et toute assistance dont ils peuvent avoir besoin dans l'exercice de leurs fonctions.

Article XI

Statut juridique

Le Laboratoire jouit de la personnalité juridique. Il possède notamment la capacité de contracter, d'acquérir et d'aliéner des biens mobiliers et immobiliers, et d'ester en justice. L'Etat sur le territoire duquel le Laboratoire est situé conclut avec ce dernier un accord de siège, soumis à l'approbation du Conseil à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres, et définissant tant le statut du Laboratoire que les privilèges et immunités du Laboratoire lui-même et de son personnel, nécessaires à la poursuite des buts et à l'exercice des fonctions du Laboratoire.

Article XII

Règlement des différends

Tout différend entre deux ou plusieurs Etats membres au sujet de l'interprétation ou de l'application du présent Accord, qui n'est pas réglé par les bons offices du Conseil, est, à la requête de l'une quelconque des parties au différend, soumis à la Cour Internationale de Justice, à moins que les Etats membres intéressés ne conviennent d'un autre mode de règlement dans un délai de trois mois courant à partir de la date à laquelle le Président du Conseil constate que le différend ne peut être réglé par les bons offices du Conseil.

Article XIII

Amendements

- (1) Toute proposition émanant d'un Etat membre tendant à amender le présent Accord est inscrite à l'ordre du jour de la session ordinaire du Conseil qui suit immédiatement le dépôt de la proposition auprès du Directeur général. Une telle proposition peut également faire l'objet d'une session extraordinaire.

(2) Tout amendement à l'Accord exige l'acceptation unanime des Etats membres. Ils notifient leur acceptation par écrit au Gouvernement suisse.

(3) Les amendements entrent en vigueur trente jours après le dépôt de la dernière notification écrite d'acceptation.

Article XIV

Dissolution

Le Laboratoire est dissous si à une époque quelconque il y a moins de trois Etats membres. Sous réserve de tout accord qui pourrait être conclu entre les Etats membres au moment de la dissolution, l'Etat sur le territoire duquel le siège du Laboratoire est situé est chargé de la liquidation. Sauf décision contraire des Etats membres, l'actif est réparti entre les Etats qui sont membres du Laboratoire à l'époque de la dissolution, en proportion des paiements qu'ils ont effectués. S'il existe un passif, celui-ci est pris en charge par lesdits Etats membres au prorata de leurs contributions fixées pour l'exercice financier en cours.

Article XV

Signature, Ratification, Adhésion, Entrée en vigueur

(1) Le présent Accord est ouvert à la signature des Etats membres de la CEBM jusqu'à la date de son entrée en vigueur conformément au paragraphe (4) a) du présent Article.

(2) Le présent Accord est soumis à ratification, acceptation ou approbation. Les instruments appropriés sont déposés auprès du Gouvernement suisse.

(3) a) Tout Etat membre de la CEBM non signataire du présent Accord peut y adhérer à tout moment ultérieur.

b) La cessation de l'Accord instituant la CEBM n'empêche pas d'adhérer au présent Accord un Etat, autrefois partie à l'Accord instituant la CEBM ou à l'égard duquel a été prise, selon le paragraphe (2) de l'Article III de celui-ci, une décision lui permettant d'y adhérer.

c) Les instruments d'adhésion sont déposés auprès du Gouvernement suisse.

(4) a) Le présent Accord entrera en vigueur lorsqu'il aura été ratifié, accepté ou approuvé par la majorité des Etats énumérés au Préambule du présent Accord, y compris l'état sur le territoire duquel est situé le siège du Laboratoire, et sous réserve que l'ensemble des contributions desdits Etats représente au moins soixante-dix pour cent du total des contributions figurant au barème annexé au présent Accord.

b) Après son entrée en vigueur selon le paragraphe (4) a) du présent Article, le présent Accord entrera en vigueur, pour tout Etat signataire qui le ratifie, l'accepte ou l'approuve subséquemment, à la date du dépôt de son instrument de ratification, d'acceptation ou d'approbation.

c) Pour tout Etat adhérent au présent Accord, celui-ci entrera en vigueur à la date du dépôt de son instrument d'adhésion.

d) i) Le présent Accord demeurera initialement en vigueur pour une période de sept ans. Après quoi, il restera en vigueur pour une durée indéterminée à moins que le Conseil, au plus tard un an avant l'expiration de la période de sept ans précitée, ne décide à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres et pourvu que les contributions desdits Etats membres ne constituent pas moins des deux tiers de l'ensemble des contributions au budget du Laboratoire, de prolonger le présent Accord pour une période déterminée ou d'y mettre fin.

ii) La cessation de l'Accord instituant la CEBM n'affecte pas la validité du présent Accord.

*Article XVI****Dénonciation***

(1) Après que le présent Accord aura été en vigueur pendant six ans, tout Etat qui y est partie pourra, sous réserve des dispositions du paragraphe (3) b) de l'Article VI du présent Accord, le dénoncer par notification adressée à cet effet au Gouvernement suisse. Une telle dénonciation prendra effet à la fin de l'exercice financier suivant.

(2) Tout Etat membre qui ne remplit pas ses obligations aux termes du présent Accord peut être privé de sa qualité de membre par décision du Conseil prise à la majorité des deux tiers de tous les Etats membres. Une telle décision est notifiée par les soins du Directeur général aux Etats signataires et adhérents.

*Article XVII****Notifications et Enregistrement***

- (1) Le Gouvernement suisse notifie aux Etats signataires et adhérents:
- a) toutes les signatures;
 - b) le dépôt de tout instrument de ratification, d'acceptation, d'approbation ou d'adhésion;
 - c) l'entrée en vigueur du présent Accord;
 - d) toute acceptation écrite d'amendement notifiée conformément au paragraphe (3) de l'Article XIII du présent Accord;
 - e) l'entrée en vigueur de tout amendement;
 - f) toute dénonciation du présent Accord.
- (2) Lors de l'entrée en vigueur du présent Accord, le Gouvernement suisse le fait enregistrer auprès du Secrétariat des Nations Unies conformément à l'article 102 de la Charte des Nations Unies.

*Article XVIII****Dispositions transitoires***

- (1) Pour la période commençant à la date de l'entrée en vigueur du présent Accord et prenant fin le 31 décembre suivant, le Conseil prend des dispositions budgétaires et les dépenses sont couvertes par des contributions des Etats membres, fixées conformément aux deux paragraphes suivants.
- (2) Les Etats parties au présent Accord à la date de son entrée en vigueur et les Etats qui en seront devenus parties avant le 31 décembre suivant, supporteront ensemble la totalité des dépenses prévues par les arrangements budgétaires que le Conseil pourra adopter conformément au paragraphe (1) du présent Article.
- (3) Les contributions des Etats visés au paragraphe (2) du présent Article sont fixées à titre provisoire, selon les besoins, et conformément aux paragraphes (1) et (2) de l'Article X du présent Accord. A la fin de la période indiquée au paragraphe (1) du présent Article, une répartition définitive des frais entre lesdits Etats intervient sur la base des dépenses effectives. Toute somme versée par un Etat en excédent de sa part définitive ainsi calculée est portée à son crédit.

EN FOI DE QUOI les plénipotentiaires soussignés, dûment autorisés à cet effet, ont signé le présent Accord.

FAIT à Genève, ce 10 mai 1973, en langues allemande, anglaise et française, les trois textes faisant également foi, en un exemplaire original unique qui sera déposé aux archives du Gouvernement suisse, lequel en délivrera des copies certifiées conformes à tous les Etats signataires et adhérents.

Pour la République fédérale d'Allemagne

Pour l'Autriche

Pour le Danemark

Pour l'Espagne

Pour la France

Pour la Grèce

Pour l'Israël

Pour l'Italie

Pour la Norvège

Pour les Pays-Bas

Pour le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Pour la Suède

Pour la Suisse

*

ANNEXE

à l'Accord instituant le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire

**Barème des Contributions calculé sur la base des revenus nationaux moyens,
1968-1970, publiés par l'Organisation des Nations Unies**

Le barème mentionné ici l'est exclusivement aux fins du paragraphe (4) a) de l'Article XV du présent Accord. Il ne préjuge en aucun cas des décisions à prendre par le Conseil selon le paragraphe (1) de l'Article X et relatives aux futurs barèmes des contributions.

	%
République fédérale d'Allemagne	25.926
Autriche	2.063
Danemark	2.282
France	22.585
Israël	0.804
Italie	14.572
Pays-Bas	4.916
Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	18.508
Suède	5.039
Suisse	3.305
	100.000

