

ITMO « Biologie Cellulaire, Développement et Evolution »

INTRODUCTION

La création de l'Alliance des sciences de la vie et de la santé en avril 2009 a organisé les champs scientifiques en dix grandes thématiques sous la forme d'Instituts thématiques multi-organismes ou ITMO. L'ITMO « Biologie Cellulaire, Développement et Evolution » a pour vocation d'établir un état des lieux des recherches dans ces domaines, de proposer des actions concrètes afin d'améliorer les performances et la compétitivité de la recherche française et d'assurer une bonne coordination entre tous les organismes et établissements concernés par ces thématiques. Cet ITMO est animé par une équipe de direction qui comprend André Le Bivic, Directeur de recherches au CNRS (Directeur de l'ITMO), Dominique Daegelen, Directrice de Recherche à l'Inserm (Directrice-Adjointe de l'ITMO) et Christine Lemaitre (Chargée de mission auprès de l'ITMO).

Les domaines de compétences de l'ITMO BCDE sont centrés autour des notions de l'organisation et du fonctionnement des cellules eucaryotes et de leur intégration éventuelle dans un organisme. Il nous est apparu que l'étude du développement des organismes pluricellulaires ne pouvait être déconnectée des connaissances des mécanismes cellulaires car la cellule est la structure de base de la morphogenèse du vivant et de l'organisation des tissus. Un des buts majeurs de l'ITMO BCDE est de promouvoir une vision intégrée du fonctionnement des êtres vivants pluricellulaires et de favoriser les recherches pouvant amener à une étude des mécanismes du niveau des complexes moléculaires à l'organisme entier sans rupture d'observation. Cet enjeu est crucial pour la Biologie du 21^e siècle et aura pour conséquence s'il est atteint de révolutionner notre approche des systèmes vivants et de leur conception naturelle ou artificielle.

2009 a été l'année de la célébration du bicentenaire de la naissance de Charles Darwin et plus de 150 ans après la publication de « l'origine des espèces » il semble important de rappeler que tous ces mécanismes à l'œuvre dans les cellules ont évolués et se sont diversifiés au cours du temps et qu'essayer de retrouver les traces de cette évolution dans les comportements des espèces actuelles est un défi majeur pour la biologie. Au delà de la célébration de la figure centrale de Charles Darwin il convient, à travers le renouveau du concept de l'épigénétique, de rappeler que 2009 a été aussi le bicentenaire de la publication de la « philosophie zoologique » l'ouvrage majeur de Jean-Baptiste de Monet, Chevalier de Lamarck et précurseur dans la lignée des biologistes de l'évolution.

1) Périmètre de l'ITMO BCDE

L'ITMO BCDE a pour vocation de coordonner les recherches dans les champs thématiques suivants:

La Biologie Cellulaire déclinée par les termes suivants :

- Prolifération cellulaire, croissance et division (mitose et méiose) et mort cellulaire
- Cytosquelette, adhésion et migration
- Compartimentation sub-cellulaire et trafic des composants cellulaires
- Signalisation
- Polarité, morphogenèse cellulaire
- Cellules souches, division asymétrique et lignages cellulaires

La Biologie du Développement :

- Mise en place des axes précoces
- Champs et gradients, inductions et patrons d'organisation de l'embryon
- Différenciation et organogenèse
- Reproduction
- Vieillesse

La Biologie de l'Evolution :

- Concepts Evolution-Développement (Evo-Dévo)
- Les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'Evolution

2) Organisation pour la réflexion stratégique

Au delà de ces thématiques qui ont fait l'objet d'un rapport d'analyse et de prospective par les experts de l'ITMO, l'ITMO BCDE a aussi pour vocation d'animer la réflexion et l'organisation de thématiques plus transversales ou technologiques et des groupes de travail ont organisé une réflexion sur les thèmes suivants :

- L'utilisation et le développement de nouvelles technologies d'observation des phénomènes de l'échelle sub-cellulaire à l'échelle de l'organisme modèle (Coordinateur L. Héliot).
- L'utilisation et le développement du modèle souris pour mieux comprendre les mécanismes du développement et des pathologies (Coordinateur Y. Hérault).
- Les relations entre Biologie Cellulaire, Biologie du Développement et les pathologies (Coordinateur D. Ricquier).

Ainsi, depuis une dizaine d'années, la Biologie Cellulaire et la Biologie du Développement forment un champ disciplinaire intégré, transversal par essence, dont les travaux ont des répercussions en biologie fondamentale, en médecine et en agronomie.

L'analyse et la réflexion stratégique des différents sous-comités et du comité principal a mis en évidence plusieurs points importants qui sont résumés ci-dessous et sont

développés plus amplement dans les documents des groupes d'experts spécialisés de l'ITMO consultable sur le site AVIESAN (<http://www.aviesan.fr>).

2) Les enjeux en Biologie cellulaire, Développement et Evolution

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent la morphogenèse et la fonction des tissus et des organismes doit permettre de prédire la génération de la forme et de la taille de l'organisme et de ses organes, leur maintien ou leur transformation. Cette connaissance est le fondement d'une médecine personnalisée qui serait capable de prédire les différences individuelles en termes de développements pathologiques et de réponses thérapeutiques. Cette connaissance est aussi le fondement d'une agriculture qui réponde aux besoins de la société en maîtrisant les processus biologiques garantissant quantité et qualité de la production végétale.

Pour atteindre l'objectif de comprendre et d'utiliser à bon escient la complexité du vivant dans toutes ses formes multicellulaires, il devient indispensable d'avoir des approches multi-échelles et multi-modales et de développer les capacités d'analyses et de représentation de ces approches. On peut cependant distinguer plusieurs niveaux d'organisation et d'étude chez les organismes pluri-cellulaires.

Le premier est la cellule qui est l'unité fondamentale de la vie. Il est essentiel de comprendre comment les cellules sont constituées à partir d'assemblages moléculaires, comment elles croissent, se multiplient, se différencient et se déplacent en réponse aux stimuli de l'environnement et comment elles coopèrent entre elles pour former un organisme multicellulaire. Les objectifs sont de comprendre les mécanismes qui gouvernent d'une part l'organisation cellulaire et, d'autre part, les comportements cellulaires qui contribuent au développement des organismes complexes.

Pour cela les recherches s'appuient sur la caractérisation des différents compartiments de la cellule, de leur agencement, de leur dynamique et de leur fonctionnement. L'objectif est de comprendre l'enchaînement des processus à l'œuvre, de la cellule unique jusqu'aux ensembles cellulaires constituant les organismes, de l'organelle à la molécule. Les biologistes tentent également de comprendre comment des défauts affectant les constituants cellulaires peuvent mettre en jeu la survie de l'organisme. Le même degré de compréhension est attendu pour tout ce qui concerne les conséquences des modifications de l'environnement, induites ou non par l'activité humaine, qui peuvent mettre en péril la survie des espèces animales ou végétales, ainsi que le développement incontrôlé de microorganismes.

Différentes approches – en génétique, biochimie, biologie cellulaire et moléculaire – ont permis une analyse de ces mécanismes. Les développements récents en imagerie photonique et en analyse moléculaire à haut-débit ouvrent de nouvelles perspectives. Les microscopies photoniques permettent désormais l'étude de la dynamique spatiotemporelle des diverses fonctions cellulaires, souvent dans des tissus vivants. L'extraordinaire développement des techniques d'imagerie (microscopie multiphotonique, FRET, FRAP, FLIM etc...), combiné à l'utilisation de protéines chimères (GFP, DsRed etc...) et/ou de nanocristaux (quantum dots), donne maintenant accès aux études quantitatives de la dynamique cellulaire. Par ailleurs, les données –omiques issues de cribles à haut débit devront être intégrées aux échelles de la nanomachine, de l'organelle, ou même à l'échelle de la cellule, du tissu entier, de l'organisme et de son comportement. Depuis une dizaine d'années, la Biologie a suscité un intérêt croissant

chez les physiciens et mathématiciens qui lui ont apporté un éclairage nouveau, permettant de formuler les modèles rendant compte de la stabilité et de la dynamique des compartiments cellulaires ainsi que des comportements cellulaires pendant la morphogenèse des organismes. Les approches en Biologie sont en passe de progresser du stade des observations qualitatives aux approches quantitatives et aux modèles génériques pouvant s'appliquer à plusieurs phénomènes cellulaires ou plusieurs organismes.

Une des avancées essentielles des toutes dernières années a été la démonstration qu'il était possible de reprogrammer des cellules différenciées en cellules souches totipotentes à partir d'un très faible nombre de protéines (cellules iPS) mais les mécanismes moléculaires de la programmation et de la reprogrammation sont encore à explorer. Plus que jamais, les cellules nous apparaissent douées d'une incroyable plasticité au cours de leur vie. Les mécanismes permettant un équilibre entre maintien de l'identité et plasticité de la naissance à la mort de la cellule et ceux entraînant la perte de cet équilibre restent à comprendre. Le traitement et l'intégration des masses de données dans des réseaux de signalisation par la bio-informatique, la modélisation mathématique des grands processus cellulaires et la simulation des différents états des systèmes sont les piliers qui permettront d'échafauder les futures hypothèses.

Le deuxième niveau est l'organisation des cellules en tissus et en organismes possédant une homéostasie et une capacité de reproduction sexuelle. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent la morphogenèse des tissus et des organismes doit permettre de prédire la génération de la forme et de la taille de l'organisme et de ses organes, leur maintien ou leur transformation. Les fondements génétiques de la polarité et de l'organisation 3D des tissus, organes et organismes multicellulaires ont été explorés dans un petit nombre d'organismes modèles. Les questions méthodologiques concernent le choix des modèles expérimentaux, les niveaux d'organisation à étudier (molécule individuelle et assemblage moléculaire ; gène, génome et réseau génétique ; cellule, tissu, organe et organisme), les stratégies d'observation et d'acquisition des données, les stratégies d'analyse des données et l'intégration des données obtenues à ces différents niveaux en mettant en œuvre les formalismes et les stratégies théoriques pertinentes. Le niveau d'organisation de la cellule semble être cependant un niveau incontournable d'intégration et conduit au rapprochement de la biologie cellulaire, de la génétique, de la biologie du développement et de la biologie moléculaire systémique. Les comportements cellulaires qui sous-tendent la morphogenèse sont intimement liés à l'état des cellules dans un contexte de différenciation cellulaire.

Ainsi, la question de l'acquisition et du maintien d'une identité cellulaire particulière, qui est un thème essentiel de la biologie du développement, est liée à celle de la morphogenèse. L'étude du comportement des cellules souches dans l'organisme est aussi un complément indispensable aux études *in vitro* sur les cellules souches ES et iPS. Enfin, la question du maintien de l'organisme au cours du temps (homéostasie et vieillissement) et en réponse à des perturbations physiologiques ou environnementales est également liée à la question de la morphogenèse.

La biologie de la cellule et du développement a des liens évidents avec l'Évolution, la cellule étant à la fois la forme unitaire de vie organisée et autonome et le constituant de base adaptable et adapté des organismes multicellulaires et multi tissulaires complexes. Le domaine de l'évolution, est en train de subir de plein fouet

l'impact des nouvelles technologies de séquençage à haut débit avec plusieurs conséquences. Ainsi, le séquençage génomique de même que les analyses de type transcriptome ou ChIP/Seq deviennent accessibles chez un spectre très large d'organismes. Il devient donc possible d'exploiter des espèces chez lesquelles les approches de génétique classique sont inenvisageables mais qui présentent un intérêt du fait de leur position phylogénétique, de leur pertinence comme modèles de pathologies humaines (ex. chien) ou de particularités morphologiques ou physiologiques d'intérêt : capacité à régénérer (ex. ascidies coloniales, corde spinale de lamproie); zonation d'organes (ex. testicules de roussette); adaptations à des milieux particuliers associées à des phénotypes d'intérêt (ex. longévité, espèces cavernicoles). Par ailleurs, la possibilité de re-séquencer le génome d'individus dans la même espèce permet d'aborder la base génétique de variations phénotypiques au sein de populations.

Dans ce contexte, deux enjeux majeurs de l'évolution concernent l'étude des relations génotype-phénotype, mais à des échelles différentes. Il s'agit d'une part du recensement des innovations principales, génomiques et mécanistiques (réseaux, modes de régulations, interactions moléculaires et cellulaires...), acquises au niveau des grands nœuds de l'arbre des métazoaires et des plantes, et la recherche de corrélations avec l'évolution morphologique ou physiologique. Il s'agit d'autre part du décryptage des mécanismes moléculaires de la diversification, morphologique ou physiologique.

Dans les deux cas, les questions très fondamentales sous-jacentes sont :

- l'identification des contraintes génétiques intrinsèques aux systèmes biologiques dans leur milieu naturel. Il s'agit donc de décrypter la logique des réseaux de régulation, qui fonde leur conservation
- la caractérisation de leur mode d'évolution, en interaction avec l'environnement. Il s'agit là d'évaluer plutôt la plasticité des mécanismes.

L'impact potentiel de ces questions dépasse le domaine de l'évolution, y-compris dans le domaine bio-médical (dérégulations liées aux processus pathologiques, prédispositions à des pathologies) ou les questions environnementales (mécanismes d'adaptation aux changements environnementaux).

3) Enjeux scientifiques et grandes questions en biologie/santé

Un des enjeux primaires du domaine est cognitif ; il est de comprendre les mécanismes fondamentaux du vivant et à la base de la formation, de l'organisation, de la physiologie et de l'évolution des organismes complexes. Il est aussi de comprendre les contraintes du fonctionnement physiologique de ses organismes et leur dérèglement pathologique. Un des enjeux est par exemple de comprendre comment les différents signaux externes sont perçus par la cellule et transmis jusqu'au lieu d'exécution de la réponse, comment les diverses cascades de transduction du signal sont interconnectées afin d'intégrer la multitude des signaux perçus à tout instant par la cellule. Dans le même temps il est indispensable de repositionner cette connaissance à l'échelle de la cellule dans son environnement tissulaire et organismique, soit au cours du développement normal, soit dans des situations pathologiques. Un autre enjeu majeur est d'intégrer dans cette connaissance différentes dimensions : temps, espace, échelles, dont les études nécessitent des outils analytiques spécifiques mais non chevauchants.

L'intégration de ces réseaux d'interactions multi-échelles posera en lui-même suffisamment de questions d'ordre ingénierales et fondamentales pour stimuler de

nouveaux champs d'investigation fondamentale et appliquée dans le domaine de la physique, des mathématiques, des mathématiques appliquées, de l'informatique ou de la modélisation qui devraient déboucher sur des découvertes et des applications dans le domaine des systèmes complexes dépassant largement le cadre de la biologie (citons par exemple: l'économie ou la biologie des populations).

L'enjeu est également de valoriser ces acquis pour le développement de nouveaux axes thérapeutiques. En effet, la plupart des pathologies humaines résultent d'un dysfonctionnement cellulaire dont le cancer est l'exemple le plus frappant, (problèmes de prolifération et de différenciation). Sans pouvoir être exhaustifs, on peut aussi citer les maladies dégénératives dues à des dysfonctionnements d'organites (rétinites pigmentaires, maladies mitochondriales) et plus récemment les maladies liées à la fonction du cytosquelette : fonction des cils (maladies de Usher, Bardet-Biedl...), problèmes du développement métastatique; laminopathies : maladies neuromusculaires et cardiaques, lipodystrophies et vieillissement prématuré.

Le développement de nouvelles thérapies s'appuie depuis la fin du XXème siècle sur les données obtenues permettant d'identifier des cibles d'intervention thérapeutiques (Glyveec, immunothérapie anti-rejet, etc...). Néanmoins, des analyses plus fines seront essentielles au développement de la pharmacologie prédictive et de nouvelles classes de médicaments présentant moins d'effets indésirables. Les outils générés pour manipuler expérimentalement des cellules, notamment les si- et mi-ARN, et les vecteurs qui les portent tels que les lentivirus, adénovirus, et AAVs, pourraient se révéler aussi à la base de la pharmacologie et des agents thérapeutiques du futur. La compréhension de ces mécanismes sera indispensable pour développer une nouvelle ingénierie cellulaire dans le secteur végétal, animal ou microbiologique et en particulier la mise en œuvre des diverses cellules souches à des fins thérapeutiques, la reconstruction tissulaire (dynamique d'élaboration, de fonctionnement et de réparation des tissus), mais également le développement de systèmes biotechnologiques artificiels (systèmes de détecteurs), les biotechnologies *in vivo*, la mise au point d'organismes réacteurs (bactéries, levures, plantes, etc...) à phénotype d'intérêt industriel, ou toxicologique, la zootechnie.

Les incidences en biologie/santé ou sciences vétérinaire ou agronomique sont donc évidentes pour l'ensemble du domaine. Elles concernent tout d'abord le diagnostic et le traitement des pathologies humaines (ou animales) dans tout le spectre des spécialités sans à priori. Les enjeux médico-économiques les plus évidents concernent la caractérisation et l'identification de voies signalétiques comme cibles d'intervention thérapeutiques, le développement de nouvelles classes de médicaments présentant moins d'effets indésirables, la pharmacologie prédictive. Une meilleure interaction avec les chimistes et l'industrie pharmaceutique est donc essentielle.

Les autres retombées attendues concernent les biotechnologies, le développement de systèmes biotechnologiques artificiels (systèmes sensor), la bio ingénierie (reconstructions tissulaires), ou encore la production de modèles animaux permettant le criblage de molécules à visée thérapeutique.

4) Analyse stratégique avec forces, faiblesses et propositions d'actions.

Les Forces

La recherche française possède de nombreux atouts dans les domaines de l'ITMO BCDE avec :

- Une forte communauté et une longue tradition au plus haut niveau dans la biologie du développement.
- L'établissement de nouveaux modèles pour le développement et l'évolution et le meilleur réseau de stations de biologie marine (modèles marins animaux et végétaux) en Europe.
- Un potentiel interdisciplinaire dans les approches bio-physiques de la cellule et de l'organisme.
- Des centres de biologie cellulaire peu nombreux mais de grande qualité.
- Une école et des centres reconnus en biologie de l'évolution.
- Une structuration performante des plateformes de microscopie et des animaleries.
- Une capacité nationale de séquençage certaine avec le Génoscope et des groupes impliqués dans la plupart des programmes internationaux de séquençage et d'annotation dans tous les phyla du vivant (animaux et végétaux en particuliers).
- Des réseaux thématiques organisés en GDR, en TGE/TGI et en réseaux IBiSA ou ESFRI (Celphedia, EFOR, Microscopie du vivant, EMBRC, Infrafrontiers, Euro-BioImaging...)

Les Faiblesses

Des points faibles ont été identifiés cependant et imposent une réflexion stratégique importante à court terme :

- Un manque récurrent de moyens financiers et humains pour établir, maintenir et développer des plateformes de service et développement (animaleries et serres, imagerie, séquençage...).
- Des difficultés à faire côtoyer et interagir la génétique humaine, la physiopathologie et la recherche fondamentale sur les modèles animaux.
- Un manque de formation à l'interdisciplinarité des biologistes et un problème dans leur évaluation.
- Un besoin urgent et massif de bio-informaticiens pour le traitement des données accumulées par les nouvelles technologies à haut débit.
- Le faible nombre de structures de recherches interdisciplinaires et allant jusqu'au développement de nouvelles machines pour l'étude du vivant ou de produits pour les thérapies.
- Une perte dans le potentiel de recherche sur la reproduction animale en particulier.
- Une baisse d'intérêt et perte de compétence en physiologie cellulaire et tissulaire autre que neuronale pourtant indispensable pour optimiser l'utilisation des modèles animaux et le lien avec la physiopathologie.

Les actions proposées

- Promouvoir les approches multi-échelles et multi-modales pour l'étude du vivant.
- Renforcer l'organisation et le financement des réseaux nationaux de plateformes technologiques d'imagerie et de traitement du signal et des données avec une structuration nationale déclinée en grands centres nationaux de recherche et développement et en nœuds régionaux de services et diffusion.
- Renforcer le développement et la capacité des animaleries dédiées à la souris avec la mise en place d'une stratégie nationale de rationalisation des implantations et des coûts.
- Soutenir le développement de centres de séquençage à haut débit, d'analyse bio-informatique et de traitement des données.
- Identifier et soutenir des modèles animaux et végétaux nouveaux ou en cours de caractérisation pour renforcer la possibilité de nouvelles avancées et découvertes ayant un fort potentiel en terme de valorisation ou de compréhension de l'évolution.
- Soutenir un programme de formation interdisciplinaire pré-doctorale (par les universités) et doctorale (bourses d'organismes) pour augmenter rapidement le potentiel de chercheurs en biologie capables de dialoguer et d'interagir efficacement avec les autres domaines de la recherche (en particulier la physique, la chimie, l'informatique et les mathématiques).
- Favoriser la formation croisée des étudiants entre médecin et biologie fondamentale par des stages de longue durée dans les laboratoires pour les médecins et des stages dans les équipes cliniques pour les scientifiques.
- Créer des centres regroupant sur un même site des unités de recherche fondamentale et les services cliniques afin de favoriser les échanges intellectuels, technologiques et de matériel biologique.
- Favoriser l'émergence de campus interdisciplinaires en soutenant les initiatives locales d'auto-organisation qui ont fait leurs preuves.

COMITE D'EXPERTS DE L'ITMO BCDE

André Le Bivic, CNRS, Marseille, *directeur de l'ITMO BCDE*

Dominique Daegelen, Inserm, Paris, *directrice adjointe de l'ITMO BCDE*

Michel Bornens, CNRS, Paris

Margareth Buckingham, CNRS, Paris

Philippe Chemineau, INRA, Tours

Frédérique Clément, INRIA, Paris – Rocquencourt

Laurent Combettes, Inserm, Orsay

Catherine Dargemont, CNRS, Paris

Bernard Ducommun, Université, Toulouse

Thierry Galli, Inserm, Paris

Bruno Goud, CNRS, Paris

Laurent Héliot, CNRS, Lille

Yann Hérault, CNRS, Illkirch

Alain Israel, Institut Pasteur, Paris

Catherine Jessus, CNRS, Paris

Michel Labouesse, CNRS, Illkirch

Jean-Antoine Lepasant, CNRS, Paris

Carl Mann, CEA, Gif-sur-Yvette

Sylvie Mazan, CNRS, Roscoff

René-Marc Mege, Inserm, Paris

Nadine Peyriéras, CNRS, Gif-sur-Yvette

Daniel Ricquier, HU, Paris

Jacques Samarut, CNRS, Lyon

Simon Saule, Université Paris-Sud 11

Sylvie Schneider-Maunoury, Inserm, Paris

François Schweiguth, CNRS, Institut Pasteur, Paris

Jan Traas, INRA, Lyon