



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inria



VILLE DE NICE

UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR 

Académie en région à Nice et Sophia Antipolis

Construire l'atlas de toutes les cellules humaines

Pascal Barbry
Université Côte d'Azur - CNRS

L'avènement simultané de nouvelles technologies de séquençage des acides nucléiques et de manipulation des cellules par des approches de microfluidique offre l'opportunité d'analyser en parallèle l'expression de tous les gènes exprimés au sein d'une même cellule, et de combiner cette description à des informations supplémentaires portant sur la conformation de l'ADN, sa méthylation, ou son statut mutationnel, l'épissage des ARN, voire même l'expression de certaines protéines. Cette révolution "omique" permet de renouveler notre arsenal expérimental pour éprouver la "théorie cellulaire", jusqu'alors essentiellement basée sur l'exploitation de quelques caractéristiques morphologiques et fonctionnelles. L'accès à des matrices de données de grande taille décrivant l'expression des gènes et des transcrits, leur localisation spatiale, voire leurs trajectoires de développement, offre un nouveau cadre conceptuel pour classifier les cellules, définir leurs types et/ou états cellulaires, préciser leurs différentes interactions et leurs destins.

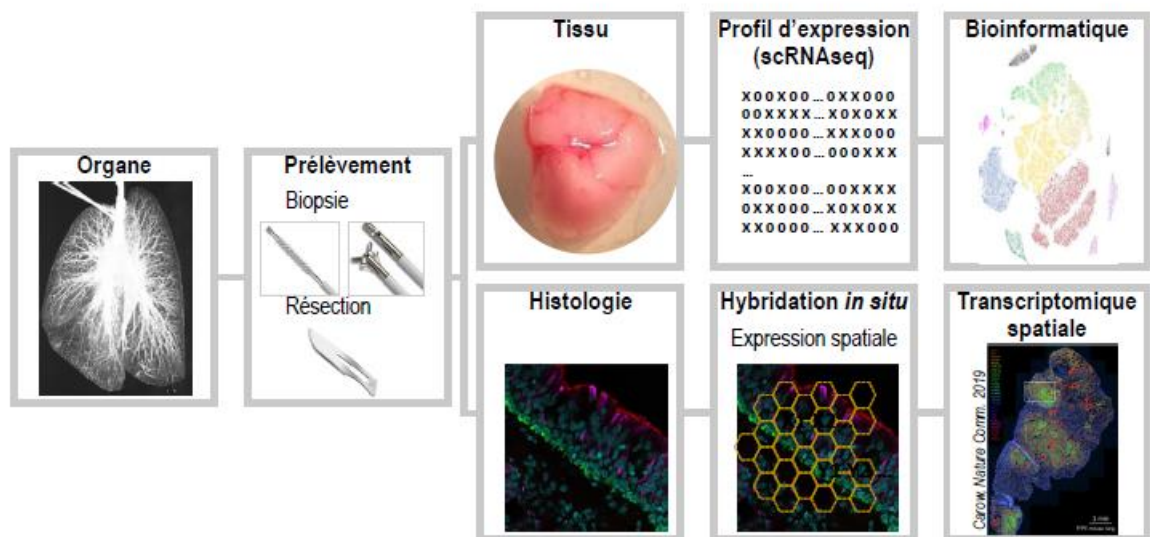
Un tel travail de nomenclature, qui promet d'avoir un fort impact en biologie et en médecine, est tout l'enjeu du consortium Human Cell Atlas, qui vise à réaliser la cartographie des 10^{13} cellules qui composent un corps humain. D'abord centrée sur la description de l'individu sain, elle a pour objectif de fournir une nouvelle base à la description des différentes situations pathologiques humaines. L'approche générique qui est mise en place est évidemment applicable à toutes les espèces multicellulaires.

Les approches utilisées requièrent le développement de nouveaux protocoles expérimentaux pour accéder aux tissus d'intérêt, isoler dans des conditions correctes les cellules et réaliser la préparation des différentes banques. Ces approches sont obligatoirement couplées à l'utilisation d'outils de fouilles de données. Les méthodes les plus récentes d'apprentissage automatique et d'intelligence artificielle sont exploitées pour extraire les données d'intérêt et les visualiser, en prenant correctement en compte la nature particulière des données générées (taille des jeux de données, variances élevées, distributions non normales, inflation des valeurs nulles).

Dans ce contexte général qui se situe à l'interface entre biologie cellulaire, génomique et biologie computationnelle, mon groupe de recherche s'intéresse plus particulièrement à l'atlas des voies aériennes, et s'appuie sur des approches courantes en pneumologie, basées sur la récupération de prélèvements par bronchoscopie. Il devient ainsi possible de définir avec une bonne précision la position des cellules analysées. De nouvelles approches, en cours de développement, permettront bientôt de combiner les informations collectées en des cartes de plus en plus précises, jusqu'à pouvoir réaliser de véritables « Google maps » anatomiques.

Nos travaux sur les voies respiratoires humaines permettent d'ores et déjà de retrouver l'organisation connue de l'épithélium des voies aériennes, avec un épithélium pseudostratifié contenant des cellules basales, des cellules sécrétrices, et des cellules multiciliées. L'exploration de cet écosystème cellulaire complexe nous permet aussi de caractériser de nouvelles populations de cellules rares, qui pourraient jouer un rôle dans certaines pathologies. Elles nous permettent enfin de mieux définir les interactions qui se développent entre cellules épithéliales, cellules immunitaires et cellules mésenchymateuses, là encore en lien avec des pathologies humaines.

Il ne fait aucun doute que l'intégration des données produites dans un outil librement accessible, et partagé avec l'ensemble de la communauté mondiale, va constituer dans un futur assez proche une ressource inestimable pour mieux comprendre le fonctionnement de notre organisme, et mieux appréhender certaines situations pathologiques. Cette référence facilitera l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, et fournira un intéressant cadre conceptuel de description du vivant.



Références :

<https://www.humancellatlas.org/>

Ruiz Garcia et coll. Novel dynamics of human mucociliary differentiation revealed by single-cell RNA sequencing of nasal epithelial cultures. Development. In press.
<https://doi.org/10.1101/451807>

Lebrigand et coll. High throughput, error corrected Nanopore single cell transcriptome sequencing. Soumis.