

Académie des sciences

Séance solennelle de réception des Membres élus en 2003 15 juin 2004

"Des gènes qui contrôlent la polarité, la motilité et la plasticité des cellules" **Daniel Louvard**

J'aimerais vous parler aujourd'hui des cellules et de quelques-unes de leurs remarquables propriétés. J'illustrerai aussi comment la recherche fondamentale en biologie peut être une source de progrès en médecine.

Lorsqu'en 1855, Ruldorf Virchow énonce "*Omni cellula e cellula*" (toute cellule provient d'une cellule) et fonde l'anatomopathologie, il reprend la formule de William Harvey qui découvrit la circulation sanguine, et écrivit avant même la découverte du microscope par Robert Hook en 1665, "*Omni vivum ex ovo*" (tout être vivant provient d'un œuf).

L'étude descriptive des cellules a certainement atteint son apogée grâce à l'introduction du microscope électronique au milieu du XXe siècle. On conçoit l'émerveillement des biologistes cellulaires de cette époque lorsqu'ils observèrent l'extraordinaire organisation ultra-structurale des cellules. Les organites cellulaires que l'on trouve dans toute cellule eucaryote ont une organisation particulière et ne sont pas distribués au hasard à l'intérieur des cellules. Quels sont les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cet ordonnancement? Comment s'élaborent et se construisent les organites cellulaires? Avec l'utilisation des concepts et des méthodes de la biochimie, de la physico-chimie et de la biologie moléculaire, la biologie cellulaire cesse d'être descriptive et s'intéresse aux mécanismes moléculaires qui permettent d'expliquer le fonctionnement des machines moléculaires qui coopèrent au sein des cellules. A la différence des machines que fabriquent les hommes, celles-ci sont constamment remodelées. Plus de cent mille pièces détachées (les protéines) sont utilisées pour les construire ! Depuis quelques années une nouvelle étape a été franchie : il est possible d'observer la dynamique de la machinerie cellulaire grâce à des progrès technologiques en microscopie et en traitement des images.

De toutes les propriétés des cellules, celle qui me fascina le plus dès mon introduction à la biologie reste la polarité cellulaire. La plupart des cellules, sinon toutes, présentent une asymétrie dans leur organisation structurale. Grâce à cette propriété, une cellule peut distinguer son avant de son arrière. Quelques exemples simples : les neurones émettent des projections orientées de la membrane plasmique, qui leur permettent de communiquer avec d'autres cellules, les macrophages sont capables de se diriger vers leur proie en captant des signaux chimiques émis à distance, les cellules épithéliales qui revêtent les muqueuses, transportent les molécules de l'extérieur de l'organisme vers le milieu intérieur et vice versa.

C'est à l'université de San Diego en Californie, dans le laboratoire du Professeur John Singer que j'ai commencé à m'intéresser à la biologie cellulaire. J'ai participé avec enthousiasme à l'étude de l'organisation des microfilaments d'actine et à leur rôle dans la motilité et la division cellulaires.

Au Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBO) à Heidelberg au milieu de jeunes collègues passionnés par cette nouvelle façon d'aborder la biologie cellulaire inventée aux États-Unis, j'ai eu la possibilité d'y développer un programme de recherche consacré à l'étude de la polarité des cellules épithéliales.

La forme et l'organisation des cellules dépendent de leur fonction, à moins que ce ne soit l'inverse. L'étude de la morphogénèse cellulaire allait devenir le thème principal de mon laboratoire à l'Institut Pasteur. Nous avons essayé de comprendre comment se construisaient les spécialisations de la surface cellulaire. Notre modèle d'étude : les microvillosités. Celles-ci sont de longues extensions tubulaires à la surface des cellules. Les cellules de l'intestin ou du rein développent pendant leur différenciation un grand nombre de microvillosités qui favorisent leurs fonctions de nutrition et d'absorption.

En explorant les fonctions des cellules épithéliales, nous avons étudié plusieurs familles de protéines, celles des microfilaments d'actine, celles des jonctions serrées, et des moteurs moléculaires.

En biologie, les choses ne sont jamais simples et les expérimentateurs, tôt ou tard le découvrent ou plus exactement le re-découvrent. Après avoir pensé que la villine était essentielle à la formation des microvillosités, nous avons démontré que son véritable rôle physiologique est de stimuler la motilité des cellules intestinales lorsqu'il faut réparer des ulcérations de la muqueuse digestive.

Nos travaux ouvrent la voie à l'étude des mécanismes de réparation des muqueuses digestives et suggèrent un rôle déterminant du cytosquelette dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, dont le dysfonctionnement peut être à l'origine de certaines maladies inflammatoires du tube digestif.

A l'Institut Curie, dont la mission est de contribuer à la découverte de nouveaux diagnostics et traitements des cancers, nous étudions les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogénèse. Nous avons créé des modèles murins par transgénèse. Plusieurs gènes responsables de tumeurs digestives chez l'homme, actifs exclusivement dans l'intestin, induisent la formation de tumeurs spontanées. Nous espérons ainsi mieux comprendre la biologie des cancers digestifs et tester de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

Nous venons d'initier un nouveau projet important tant du point de vue de la recherche fondamentale que pour ses retombées biomédicales – notre objectif est d'isoler les cellules souches de l'intestin qui assurent le renouvellement rapide de la muqueuse intestinale pendant toute la vie. Ces cellules souches adultes pourraient être utilisées en thérapie cellulaire pour reconstituer plusieurs tissus digestifs déficients. De plus, parce qu'elles participent certainement, après transformation tumorale, au développement de carcinomes digestifs, leur analyse nous sera très utile pour mieux comprendre l'origine de cette pathologie.

J'aimerais citer François Jacob dans "La Logique du Vivant" :

"Il n'y a pas une organisation du vivant, mais une série d'organisations emboîtées les unes dans les autres comme dans des poupées russes. Derrière chacune s'en cache une autre. Au-delà de chaque structure accessible à l'analyse, finit par se révéler une nouvelle structure d'ordre supérieur qui intègre la première et lui confère ses propriétés. On accède à celle-ci en bouleversant celle-là, en décomposant l'espace de l'organisme pour le recomposer selon d'autres lois".

En réalisant nos projets de recherches, nous avons très souvent pu constater la pertinence de cette réflexion.

En terminant, je tiens à remercier mes collaboratrices et collaborateurs qui m'ont suivi pendant ce parcours qui m'a mené de San Diego à Heidelberg puis à Paris. Je remercie également les étudiants, chercheurs post-doctorants et tous les collaborateurs en France et à l'étranger qui ont participé à cette aventure scientifique. Je tiens à leur exprimer ainsi qu'aux Institutions qui m'ont accueilli ma reconnaissance. Je sais que sans le travail d'une équipe soudée, capable de se dépasser, aucune des contributions scientifiques réalisées dans mon laboratoire n'aurait pu exister.