

Biologie cellulaire – Biologie du développement

Recommandations

du rapport

1. Quelques voies scientifiques à explorer

1.1 Le développement adulte, les cellules souches

Le développement est évidemment un phénomène qui mène de la fécondation à l'âge adulte. Il est cependant évident que le développement se continue aussi à l'âge adulte par voie d'une embryogenèse silencieuse. De ce fait, les données acquises en biologie du développement ont des conséquences très importantes pour la physiologie et donc en pathologie. Dans bien des cas, on aura un éclairage intéressant en considérant une pathologie sous l'angle d'un dérèglement du développement adulte. La question des cellules souches fait là irruption, avec les interrogations sur leur fonction (en particulier dans le cerveau) et leur utilisation en thérapeutique.

Les tissus à haut taux de renouvellement possèdent des cellules souches qui assurent le remplacement des cellules différenciées, lorsque celles-ci meurent. Ainsi les cellules souches hématopoïétiques (CSH) produisent une descendance diversifiée de globules rouges, granulocytes, lymphocytes, macrophages et plaquettes. Grâce aux CSH qui y sont présentes, des cellules de moelle osseuse injectées restaurent le tissu sanguin lésé, par exemple chez un individu irradié pour éliminer des cellules cancéreuses.

Mais il n'existe pas dans tous les tissus des cellules souches capables de produire une descendance appropriée ou bien, si ces cellules existent, soit elles sont incapables de se mobiliser et de s'installer dans le site à réparer, soit elles présentent une déficience génétique. On peut donc espérer traiter ces pathologies en introduisant des cellules souches fonctionnelles. Encore faut-il disposer de ces cellules, qui sont difficiles à identifier et à isoler, car elles sont dépourvues de caractères distinctifs et toujours très minoritaires.

Deux voies de recherche ouvrent à cet égard des espoirs sérieux. La première s'appuie sur la possibilité de détourner de leur destin initial les cellules souches d'un tissu donné. Des cellules souches faciles à isoler pourront alors être utilisées pour restaurer un tissu différent : on peut espérer par exemple obtenir la différenciation de cellules souches hématopoïétiques en neurones. La deuxième procède de la possibilité, chez la souris, d'isoler certaines cellules de jeunes embryons, de les cultiver indéfiniment *in vitro* sous forme de lignées indifférenciées (cellules ES) puis de promouvoir leur différenciation dans la voie choisie grâce à l'introduction de facteurs de croissance appropriés dans le milieu de culture ou grâce à la greffe *in vivo*. Des lignées de cellules ES humaines sont maintenant disponibles dans certains pays.

Ces deux approches expérimentales pourraient fournir les quantités de cellules nécessaires pour une médecine réparatrice et, pour les cellules ES, disponibles à tout moment. Des maladies aujourd'hui incurables pourraient bénéficier d'une telle médecine : maladies neurodégénératives, lésions accidentelles du tissu nerveux, accidents cardiovasculaires, diabète, dégénérescences musculaires d'origine génétique, etc. Ce domaine de recherche, qui

RST n° 19 "Biologie cellulaire - Biologie du développement"

paraît susceptible d'applications cliniques dans un avenir relativement proche, représente une priorité. Les moyens financiers nécessaires sont importants, la législation en France doit également être modifiée. Aujourd'hui 50 000 embryons issus de fécondations *in vitro* sont conservés à basse température et ne font pas l'objet d'un projet parental. Autoriser la création des lignées ES à partir de ces embryons est une mesure qui permettrait aux chercheurs et médecins français de participer à cette voie d'avenir.

1.2 Réseaux de gènes, Evo/Devo

Parmi les progrès et les étonnements récents, on trouve en premier lieu l'extraordinaire conservation des gènes, dont les gènes de développement, et des voies de signalisation. Cette conservation devrait aussi permettre de rechercher les grandes innovations qui sont à l'origine de l'invention de nouvelles formes vivantes et ouvre la voie à une forme d'évolution expérimentale. Bref, la discipline Evo/Devo si bien représentée par notre regretté confrère et ami André Adoutte, devrait être soutenue avec énergie.

Les gènes ne fonctionnent pas seuls ; ils sont pris au sein de réseaux qu'il convient d'identifier. De ce point de vue, des techniques récentes de génomique fonctionnelle permettront non seulement d'identifier ces réseaux mais de rechercher des agents capables de moduler leur activité. Il est à souligner que dans la mesure où de nombreux gènes de développement sont associés à des maladies génétiques ou à des phénotypes de telles maladies, l'identification de ces réseaux et des agents capables de les réguler de façon coordonnée revêt un intérêt médical certain.

Cette recherche demande que soit poursuivi le décryptage de nombreux génomes. Le choix des génomes à séquencer représente un point important de politique scientifique qui devra être examiné avec soin. Toujours dans cette veine, les séquences régulatrices devront être identifiées et un travail important devra être accompli concernant le rôle la structure de la chromatine dans l'expression des gènes et la « mémoire épigénétique ».

1.3 Retour sur des concepts anciens. Exemple des champs et gradients

Certains concepts anciens avaient été enterrés faute de pouvoir être abordés rigoureusement sur le plan cellulaire et moléculaire. Un bon exemple est celui des morphogènes, des gradients et des champs morphogénétiques. Il y a beaucoup à faire, sans oublier ce qui a été pensé, il y a parfois plus de cinquante ans.

1.4 Physiologie et génétique du développement

Pour ce qui est du cerveau, de son développement et de son évolution, un point sans doute important est de mettre en relation les compartiments établis tôt au cours du développement (avant E10 chez la souris) et les futures entités fonctionnelles telles qu'elles sont dessinées par les aires de Brodmann caractérisées à la fois sur le plan anatomique et surtout sur le plan physiologique. De telles correspondances entre biologie du développement et physiologie sont multiples et on ne peut que le regretter si des raisons, étrangères aux seules

RST n° 19 "Biologie cellulaire - Biologie du développement"

considérations scientifiques, ont conduit à opposer la génétique à la physiologie. En fait, nous pensons utile de soutenir les initiatives permettant des interactions entre les deux disciplines. La physiologie et la biologie du développement ont tout à y gagner. Par exemple, existe-t-il une façon plus subtile et plus précise de modifier le milieu intérieur que d'interférer *in vivo* en lieu et temps voulu avec l'expression d'un gène ?

Côté végétal, la recherche en France est très déficitaire. Il existe trop peu de chercheurs reconnus internationalement dans un domaine qui pourtant présente des intérêts fondamentaux et appliqués cruciaux. Par ailleurs, ces recherches ne peuvent être développées que chez un petit nombre d'espèces modèles dont Arabidopsis avec des retombées agronomiques différées de nombreuses années. Ceci explique, en partie, une difficulté à convaincre le financement de ces recherches à un niveau politique. À l'heure actuelle, la majeure partie des efforts est représentée par des équipes émergentes dont le soutien devrait être renforcé. Afin de rendre ce domaine compétitif par rapport aux USA, l'intégration avec des réseaux de recherche essentiellement basés en Suisse, en Allemagne et aux Pays-Bas devrait être encouragée. Ce fut le cas pendant quelques années de réseaux européens renouvelés lors des programmes cadres (PCRD 2 à 5). Le changement d'orientation de la politique de la DG12, en partie liée à la crainte des OGM, a conduit l'Europe à ne plus supporter la génomique végétale et ces différents réseaux amplifiant ainsi le déficit de recherche alarmant avec les États-Unis.

1.5 Régulation post-transcriptionnelle

Une attention particulière doit être portée aux régulations post-transcriptionnelles (transport et stabilité des messagers, initiation de la traduction, stabilité et modification post-traductionnelle des protéines). On devrait plus s'attacher à comprendre les rôles des sucres complexes et des lipides, structures moléculaires négligées par la difficulté biochimique de leur analyse.

1.6 Questions en émergence

- La façon dont le vivant mesure le temps, c'est-à-dire les phénomènes cycliques, et marque la durée. Il existe des systèmes modèles qui permettent d'étudier ces questions sur le plan génétique (gènes clock, petits ARNs, etc.) et sur le plan cellulaire. Les interactions avec les physiciens seraient certainement enrichissantes pour explorer ces questions.
- La biologie des organelles et des échanges entre compartiments, dont l'étude de l'apoptose montre l'importance fondamentale au-delà de la question de la chaîne respiratoire ou de la photosynthèse.
- Les domaines des moteurs moléculaires et du trafic membranaire sont des thématiques qui vont jouer un rôle d'une importance capitale dans les années à venir, non seulement pour notre compréhension des systèmes vivants, mais aussi dans le domaine technologique et les applications. Des principes organisationnels sont en effet en train

RST n° 19 "Biologie cellulaire - Biologie du développement"

d'émerger. Les conclusions de ces études devraient pouvoir s'appliquer à beaucoup d'autres domaines de la biologie cellulaire.

- Les relations entre membrane, cytoplasme et noyau et plus largement la question de la dynamique cellulaire. Dans le cadre de cette question, on peut replacer les différents mécanismes de contrôle de qualité, de régulation de la traduction, de modification post-traductionnelle, etc.
- Comprendre les voies de signalisation est d'un intérêt fondamental pour le développement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Citons, par exemple, les études sur le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'apoptose qui ont conduit au développement de nouvelles drogues anti-tumorales comme les inhibiteurs de tyrosine kinases.
- Pourquoi chez certaines espèces végétales, les cellules souches sont-elles capables de se maintenir pendant des millénaires ? Cette capacité dépasse très largement celle des cellules souches animales ; la raison de cette différence n'est pas connue.
- Pourquoi les plantes sont-elles capables d'initier des cellules à partir de cellules différenciées vivantes et de régénérer une plante entière fertile ? Cette propriété, nommée totipotence, leur confère des capacités originales comme la multiplication végétative. Elle a permis le développement de la transgénèse chez de nombreuses espèces. Le mécanisme de la totipotence reste à élucider.

2. Les obstacles d'organisation de la recherche à surmonter

2.1 Le développement technologique

Il convient d'accentuer de façon importante notre effort technologique.. Il n'est pas question de mettre en cause la nécessité d'investir de façon plus hardie dans les technologies de pointe, et surtout de les développer par une recherche technologique, mais il est dangereux de privilégier les approches techniques en assumant que le reste suivra. Cette tendance se fait de plus en plus lourde ces derniers temps et ce pour des raisons justifiées : la nécessité de s'organiser autour de plateaux techniques et le coût des installations. Mais il faut éviter que les approches technologiques détournent les scientifiques imaginatifs de leur véritable mission.

Il convient de soutenir une politique d'innovation technologique qui permette de remettre notre pays dans la compétition. Un exemple de cette recherche est l'irruption de technologies permettant de suivre les phénomènes biologiques en temps réel (déplacement d'une molécule, mesure d'une réaction). Cette question soulève l'importance des interactions avec les chimistes et les physiciens qui sont les seuls à pouvoir développer les sondes et les systèmes d'analyse optique (imagerie) qui permettront de suivre ces sondes dans les cellules vivantes au sein même des organismes.

RST n° 19 "Biologie cellulaire - Biologie du développement"

Il est fondamental que les interactions entre disciplines ne se limitent pas aux physiciens et aux chimistes. Par exemple les mathématiques et l'informatique peuvent fournir des outils de modélisation et de calcul indispensables.

2.2 Mise en commun des outils

La relative petite taille des équipes constitue en France un obstacle pour la mise en œuvre de méthodes de génomique et d'imagerie qui nécessitent des investissements humains et technologiques importants. Ces investissements sont généralement accordés dans le cadre de structures de plus grande taille (instituts, IFR, ...). Par facilité et conservatisme, l'évaluation scientifique en France porte donc prioritairement sur ce type de structures pour l'attribution de ces moyens, et ne cible donc que de manière indirecte des équipes et des projets spécifiques

Face aux coûts des installations, il est normal de les mutualiser et cette tendance doit être soutenue. Cependant, la mise en œuvre de ce concept devrait se décliner différemment selon les outils (mutualiser des plates-formes « puces » et des animaleries ne répond pas aux mêmes contraintes).

Les efforts en cours (génopoles, cancéropoles, serres transgéniques, banques de données, de tissus, d'ADNc, collections de mutants, etc) sont à encourager, mais d'autres actions devraient être mises en œuvre (banques de siRNA, constructions GFP, etc.).

2.3 Les acteurs de la Recherche

2.3.1. Enseignement

La France souffre de cette dichotomie unique en Europe entre universités et organismes ou instituts de recherche.

Le statut de l'enseignant-chercheur actuel et le mode de recrutement, souvent dominé par les candidatures locales, ne sont plus adaptés à la compétition internationale et à l'élargissement des enseignements universitaires à l'échelle européenne, pour assurer la qualité des personnels recrutés. Il serait normal que les chercheurs d'EPST participent à l'enseignement et pas seulement au 3^e cycle. Le problème de la nécessité d'avoir des enseignants-chercheurs en premier cycle ou dans les 3 premières années est posé par la mise en place de la réforme des enseignements universitaires (LMD).

2.3.2. Recrutement dans les EPST, post-doctorants

Le recrutement devrait s'appuyer sur l'idée que tout chercheur statutaire recruté devrait être dès que possible responsable d'un projet scientifique. Il en résulte que, en plus du recrutement comme il se pratique actuellement, on devrait fortement soutenir celui-ci au

RST n° 19 "Biologie cellulaire - Biologie du développement"

niveau CR1 sur la base d'un projet de recherche (du style ATIP/ACI/AVENIR). L'équipe recrutée serait évaluée tous les 4 ou 5 ans avec financement approprié en budget consolidé.

Le système actuel évolue dans le bon sens en permettant la création de jeunes équipes mais sans l'addition de post-doctorants (sur lesquels repose une très grande partie du travail de recherche dans les équipes comparables à l'étranger), ce progrès se retournera contre lui-même en vidant les laboratoires de leurs meilleurs éléments, privant ainsi toutes les équipes (nouvelles et anciennes) d'une force de travail importante (au profit de nos collègues étrangers).

2.3.3. *Financement*

On constate un émiettement inquiétant des sources de financement (EPST, ministère, contrats divers...). Cette dispersion ne facilite ni la gestion des moyens ni la visibilité des programmes. On peut regretter l'absence d'un Conseil Européen de la Recherche Scientifique de type NIH, NSF où il serait possible de soumettre des projets de recherche fondamentale sans avoir à se plier à la lourde administration de l'Union européenne.

- Jusqu'à un passé récent, les domaines de recherche liés au développement ne bénéficiaient pas d'un soutien thématique pluriannuel. Il convient donc de mettre l'accent sur la pérennité des financements.

La tendance actuelle est au soutien prioritaire pour les sujets pouvant éveiller la charité du grand public. La biologie du développement, n'étant pas classée dans cette catégorie, souffre de cette situation. Elle constitue pourtant depuis quelques années une des frontières les plus actives de la biologie, nécessaire à l'évolution des autres disciplines: il convient de stimuler cette sorte de conscience développementale, qui imprègne les autres disciplines, plus lentement en France qu'ailleurs.

2.3.4. *Fuite de cerveaux*

Cette fuite se produit à deux niveaux. Le premier est celui des post-doctorants qui ne reviennent pas sans qu'il semble que ce flux sortant soit compensé par un flux entrant de même qualité. La très bonne qualité des étudiants et jeunes docteurs est reconnue par nos collègues étrangers ; la perte de ces jeunes est d'autant plus dommageable.

Le deuxième niveau de fuite est le départ de chercheurs confirmés (autour de 40 ans). Ce départ a des causes diverses, dont le caractère inadapté de nos structures de recherche, mais aussi le niveau des salaires pratiqués. Ce dernier point bloque aussi l'arrivée de chercheurs étrangers. Un autre point de blocage est la complexité des étapes à franchir pour obtenir une situation de responsable. Dans tous les autres pays, une seule personne (directeur de département au sens anglo-saxon) peut faire une offre bloc (postes de chercheurs, post-doctorants, ingénieurs, techniciens et administratifs ; surfaces, etc.) à la future équipe en cours de recrutement.