

---

# RAPPORT DE CONJONCTURE

DU COMITÉ NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

## ÉDITION 2014

---

Extrait



**CNRS ÉDITIONS**

15, rue Malebranche – 75005 Paris



## SECTION 24

---

# PHYSIOLOGIE, VIEILLISSEMENT, TUMORIGENÈSE

*Extrait de la déclaration adoptée par le Comité national de la recherche scientifique réuni en session plénière extraordinaire le 11 juin 2014*

La recherche est indispensable au développement des connaissances, au dynamisme économique ainsi qu'à l'entretien de l'esprit critique et démocratique. La pérennité des emplois scientifiques est indispensable à la liberté et la fécondité de la recherche. Le Comité national de la recherche scientifique rassemble tous les personnels de la recherche publique (chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens). Ses membres, réunis en session plénière extraordinaire, demandent de toute urgence un plan pluriannuel ambitieux pour l'emploi scientifique. Ils affirment que la réduction continue de l'emploi scientifique est le résultat de choix politiques et non une conséquence de la conjoncture économique.

### **L'emploi scientifique est l'investissement d'avenir par excellence**

Conserver en l'état le budget de l'enseignement supérieur et de la recherche revient à prolonger son déclin. Stabiliser les effectifs ne suffirait pas non plus à redynamiser la recherche : il faut envoyer un signe fort aux jeunes qui intègrent aujourd'hui l'enseignement supérieur en leur donnant les moyens et l'envie de faire de la recherche. On ne peut pas sacrifier les milliers de jeunes sans statut qui font la recherche d'aujourd'hui. Il faut de toute urgence résorber la précarité. Cela suppose la création, sur plusieurs années, de plusieurs milliers de postes supplémentaires dans le service public ainsi qu'une vraie politique d'incitation à l'emploi des docteurs dans le secteur privé, notamment industriel.

### **Composition de la section**

Luc PENICAUD (président de section); Dominique SIGAUDDO-ROUSSEL (secrétaire scientifique); Gilbert BAILLAT; Isabelle BARO-PUIGDEMASA; Olivier CAZORLA; Valérie CORONAS; Olivier CUVILLIER; Marie DEMION; Joëlle DUPONT; Fabienne FOUFELLE; Julie GAVARD; Hinrich GRONEMEYER; Nathalie GUERINEAU; Urszula HIBNER; Françoise LABAILLE; Isabelle LIMON; Alain LACAMPAGNE; Hugues OUDART; François VALLETTE.

## Résumé

La section 24 réunit des chercheurs travaillant sur les « grandes fonctions » de l'organisme, les processus qui conduisent au vieillissement et/ou au développement des tumeurs des organes. La grande diversité des travaux menés est la source de l'originalité, de la force et de la richesse de la section qu'il convient de maintenir tout en encourageant les thèmes transversaux. Les membres de la section souhaitent que physiologie, tumorigenèse et vieillissement ne soient pas vus ou traités de manière séparée et pensent, au contraire, qu'il existe de grands points de convergence et des questions qui les concernent et rassemblent. C'est le cas en particulier, mais non exclusivement, du dialogue intra et inter organes, de l'influence de l'environnement, du métabolisme et de l'homéostasie ionique.

---

## Introduction

---

La section 24 réunit des chercheurs travaillant sur les « grandes fonctions » de l'organisme, les processus qui conduisent au vieillissement et/ou au développement des tumeurs des organes. Ils travaillent souvent en interaction avec des chercheurs et des cliniciens des laboratoires affiliés à l'INSERM et aussi avec des spécialistes principalement dans les champs de l'alimentation et de la reproduction de laboratoires relevant de l'INRA. La grande diversité des travaux menés est la source de l'originalité, de la force et de la richesse de la section qu'il convient de maintenir tout en encourageant les thèmes transversaux.

La **physiologie** est la science des fonctions intégrées. Son champ couvre l'ensemble des grandes fonctions, et correspond à l'étude de l'organisation mécanique, physique et biochimique, du rôle et du fonctionnement des organismes vivants et de leurs composants (organes, tissus, cellules et organites cellulaires). Bien que la physiologie et la physiopathologie modernes

s'appuient sur des concepts introduits par Claude Bernard au XIX<sup>e</sup> siècle, ces disciplines ont pris un essor remarquable très récemment. En effet, après plusieurs décennies, qui ont permis de véritables révolutions dans la compréhension de la biologie moléculaire et cellulaire, les biologistes sont maintenant confrontés à la nécessité d'intégration (biologie des systèmes dont la physiologie est le niveau le plus abouti) de données pour aboutir à une meilleure compréhension de l'être vivant dans son milieu. Au-delà des aspects moléculaires, cellulaires, tissulaires et organiques qui sous-tendent le fonctionnement de l'organisme, la physiologie cherche à comprendre les mécanismes assurant l'intégration et la cohérence de l'ensemble. Tandis que la physiologie est l'étude des interactions entre un organisme vivant et son environnement, la physiopathologie rend compte des dérèglements des équilibres nécessaires à son bon fonctionnement.

Le **vieillissement** correspond aux processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme au cours du temps, fragilisant ainsi son équilibre physiologique. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie aboutissant à des altérations qui affectent les fonctions normales des composantes moléculaires (structure et fonctions de la chromatine, épigénétique), subcellulaires (mitochondries, réticulum) ou tissulaire. Cette évolution lente et progressive doit être distinguée et comprise en tant que processus physiologique distinct de manifestations pathologiques.

La **tumorigenèse**, un dysfonctionnement très ancien à l'origine des cancers, est devenue une des problèmes de santé humaine le plus prégnant de ces dernières décennies. Elle est très largement étudiée, sous ses divers aspects et aux différents niveaux de sa complexité. Son initiation, sa progression, sa dissémination et sa récurrence correspondent au détournement de mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu au cours du développement embryonnaire, de la régénération et de l'homéostasie adultes. L'importance des interactions cellulaires dans

le micro-environnement tumoral est incontestablement établie, nécessitant donc l'intégration de différents pans de recherche, qui ne se limitent plus à l'étude des seules déviations intrinsèques des cellules tumorales (souches ou matures). Dans ce dernier cas, comme dans de nombreuses situations physiopathologiques, la connaissance de « l'histoire naturelle » de l'organe apparaît de plus en plus nécessaire dans la compréhension de la maladie de l'oncogénèse jusqu'à la dissémination métastatique.

La volonté de dépasser l'analyse du fonctionnement cellulaire ou subcellulaire pour s'attacher à l'intégration des fonctions, à leur régulation ou dérégulation, est la caractéristique majeure des recherches menées par les laboratoires et les chercheurs rattachés à la section 24. La démarche essentielle consiste à toujours considérer la signification d'un mécanisme, d'une régulation ou dérégulation en relation avec l'intégrité de l'organisme et son interaction avec le milieu. Cette vision d'ensemble qui la différencie, en particulier des sections 20 et 22 de Biologie Moléculaire et Cellulaire, aboutit à l'intérêt pour les aspects intégrés de la biologie (relations intra et inter-organes, relations organisme-milieu).

L'étude de la physiologie, du vieillissement et de la tumorigenèse doit s'affirmer, au CNRS, comme une science fondamentale. Au cours des dernières années, ces disciplines ont connu un renouvellement profond sur le versant technologique et méthodologique, grâce notamment aux apports de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'imagerie. En s'associant à un large éventail de disciplines, elle doit contribuer à la compréhension des mécanismes régissant les grandes lois du vivant et leurs dysfonctionnements. Ceci sous-entend d'une part, qu'il ne faut en aucun cas dissocier les différentes grandes fonctions ; d'autre part, que le CNRS a tous les atouts pour atteindre cet objectif du fait de son interdisciplinarité, physique, chimie, mathématiques (modélisation) et sciences sociales. La physiopathologie, dont on apprécie toute importance dans nos domaines, doit être considérée comme moyen (modèle) pour disséquer

les mécanismes qui régissent le vivant. Bien que très ouverts aux possibilités d'applications médicales de nos recherches, l'objectif principal de nos travaux est cognitif.

Les membres de la section souhaitent que physiologie, tumorigenèse et vieillissement ne soient pas vus ou traités de manière séparée et pensent, au contraire, qu'il existe de grands points de convergence et des questions qui les concernent et rassemblent. C'est le cas en particulier, mais non exclusivement, du dialogue intra et inter organes, de l'influence de l'environnement, du métabolisme et de l'homéostasie ionique.

---

## I. Dialogue intra- et inter-organes

---

Les régulations endocrines et nerveuses sont des éléments clés du contrôle de l'homéostasie des êtres vivants. Elles exercent leurs actions sur toutes les fonctions physiologiques. On comprend alors aisément que le vieillissement naturel comme des dysfonctionnements de ces systèmes soient à l'origine de nombreuses pathologies. Ces régulations ont lieu à la fois dans le temps et l'espace. Elles se déclinent ainsi de la communication intra-organe à l'échelle cellulaire et tissulaire à la communication inter-organes, tout en intégrant la dynamique des processus biologiques. Les supports moléculaires de ces différents modes de communication sont multiples, des communications directes entre cellules via des jonctions gap, des molécules d'adhérence telles que les cadhérines ou des neuropeptides et neurotransmetteurs, aux communications indirectes faisant appel aux hormones et facteurs solubles, aux vésicules extracellulaires (exosomes, microparticules). Un point commun à l'ensemble de ces modes de communication est leur plasticité, observée aussi bien dans des conditions physiologiques que pathologiques.

## **A. Le dialogue intra-organe : vers l'importance du micro-environnement**

Les données récentes mettent en avant l'importance des interactions cellulaires dans l'homéostasie des tissus sains et dans le développement de tumeurs, notamment au travers du micro-environnement. Ces interactions homo- ou hétéro-typiques concernent les cellules souches, les cellules différenciées et les cellules environnantes. Les cellules communiquent entre elles et avec le stroma environnant de manière dynamique et plastique. C'est cet échange permanent et réciproque entre les cellules et leur environnement direct, incluant la matrice extra-cellulaire, qui permet le maintien de l'architecture et l'organisation fonctionnelle des tissus et des organes. De fait, des altérations de l'équilibre de ces échanges sont des facteurs de dysfonctionnement tissulaire. Dans le tissu tumoral, le micro-environnement rassemble cellules tumorales différenciées, cellules tumorales « souches », fibroblastes, cellules de l'immunité et endothéliales. Le dialogue entre les cellules de la tumeur ainsi qu'avec leur environnement modifie ses capacités de chimiorésistance, d'adaptation métabolique, d'évasion à la réponse immune ou de transition épithélio-mésenchymateuse.

Cibler les cellules souches tumorales dans leur niche, fait partie des enjeux de la recherche en cancérologie. Au cours de la progression tumorale, différents aspects peuvent être abordés : prolifération et mort cellulaire, échappement à la sénescence, hypoxie et angiogenèse, inflammation, métabolisme et stress. L'étude des processus de dissémination métastatique est, quant à elle, préférentiellement centrée sur le décryptage des mécanismes de migration et d'invasion cellulaires, la migration collective, le tropisme opéré à distance, ainsi que les interactions cellulaires au sein des niches métastatiques et dans les systèmes de circulation vasculaire et lymphatique. Ainsi, prendre en compte non seulement la tumeur mais aussi son environnement est nécessaire au développement des thérapies de demain.

### **Questions prioritaires :**

*– Identifier les mécanismes par lesquels l'environnement matriciel influe sur l'assemblage et la fonction des tissus et organes. Caractérisation et rôle des « niches ».*

*– Améliorer les connaissances des mécanismes de migration et invasion cellulaire au sein d'un tissu.*

*– Identifier les altérations du micro-environnement contribuant aux processus physiopathologiques et en particulier à ceux sous-tendant la tumorigenèse.*

## **B. Le dialogue intra-organe : des événements doués de plasticité... voire de mémorisation**

Pour assurer son rôle régulateur majeur des fonctions biologiques, le dialogue intra-organe s'adapte de manière continue aux conditions physiopathologiques dans lesquelles se trouve l'individu. Le remodelage à la fois anatomique et fonctionnel des échanges entre les types cellulaires est la signature de ces mécanismes d'adaptation. Il peut s'opérer sur tous les modes de communication intercellulaire : i) le couplage au travers des changements d'expression et de fonctionnalité des molécules d'adhérence ou jonctionnelle, ii) l'expression des protéines de la matrice extra-cellulaire, iii) la composition des vésicules extracellulaires libérées. De manière encore plus remarquable, le réseau cellulaire serait doué de « mémoire », capable de se remodeler plus rapidement et efficacement en réponse à une seconde sollicitation, et ainsi de permettre une réponse physiologique encore plus adaptée aux besoins de l'organisme.

**Question prioritaire :**

– **Caractériser les déterminants moléculaires et cellulaires impliqués dans les processus de plasticité et mémorisation et de leur influence sur la fonction du tissu ou organe.**

### **C. Le dialogue inter-organe : pour une physiopathologie intégrée**

De nombreuses données épidémiologiques, cliniques et expérimentales mettent en avant le rôle des interactions entre les grandes fonctions biologiques multisites (métabolisme, inflammation, système nerveux, système cardiovasculaire, hormones, stress, etc.) et leur rôle dans le développement normal, le vieillissement et la progression tumorale.

À titre d'exemple de l'importance des signaux périphériques dans le dialogue inter-organe, citons les communications entre système digestif et cerveau. La prise alimentaire est un véritable défi physiologique qui nécessite une coordination inter-organes parfaitement contrôlée. Par exemple, la découverte d'un dialogue entre intestin et cerveau lors de la prise alimentaire renouvelle les hypothèses concernant les causes des pathologies dites métaboliques. Le cerveau intègre de très nombreuses informations provenant des tissus périphériques. Un dialogue permanent et réciproque entre les tissus périphériques et le cerveau s'établit ce qui permet de conserver l'ensemble des variables quantitatives (glycémie, poids, dépense énergétique...) dans une fourchette de valeurs appropriées à chaque individu. Dans cette communication, la mise en évidence du rôle joué par le microbiote intestinal est une avancée d'importance. De même, la physiologie de la reproduction (de l'hypothalamus aux gonades en passant par l'hypophyse) est un autre exemple remarquable de communication à distance. Ces acti-

vités intégratives sont assurées par différentes populations neuronales hautement spécialisées, interconnectées au sein d'un réseau intra-hypothalamique complexe.

Que la communication intercellulaire s'opère à courte ou longue distance, un point commun reste : sa plasticité. Outre via le micro-environnement, l'activité et le destin des cellules souches sont modulés par des influences distantes, permettant une adaptation de la production de nouvelles cellules à la physiologie générale de l'organisme. Ainsi les hormones et le système nerveux, qui modulent de manière coordonnée la fonction de différents organes, régulent l'activité des cellules souches, notamment au cours des processus liés au vieillissement et aux dysfonctionnements de certains organes (muscles, vaisseaux, cœur, rein, poumons, etc.). En particulier, la mise en évidence d'une activation des cellules souches d'un individu âgé lors d'une parabiose avec un individu jeune a ouvert des perspectives intéressantes sur les mécanismes de régénération impliquant les cellules souches.

**Questions prioritaires :**

– **Rôle de la plasticité des réseaux cellulaires sur les grandes fonctions et leurs altérations.**

– **Rôle des systèmes endocriniens et nerveux sur les cellules souches et leur devenir.**

– **Caractérisation et influence du microbiote sur le développement normal et pathologique des grandes fonctions.**

---

## II. Influence de l'environnement externe

---

L'organisme vit dans un environnement en perpétuelle mutation auquel il doit s'adapter en permanence.

### A. Nutrition/Alimentation

Les modifications des modes de vie, les évolutions socio-économiques et l'allongement de la durée de vie ont profondément transformé les problématiques nutritionnelles. L'augmentation de la longévité majore l'impact de la nutrition sur la santé en augmentant le temps d'exposition aux effets bénéfiques ou négatifs de l'alimentation. La disponibilité alimentaire associée à la sédentarité contribue au développement des pathologies dominantes (cancers, maladies métaboliques et vasculaires).

Une interaction existe entre nutrition et gènes. La nutriginomique et la nutriginétique permettent de mieux appréhender les actions des nutriments sur le patrimoine génétique.

L'analyse des événements précoces (voire intra-utérins) doit permettre d'identifier des facteurs favorisant ou protégeant des dysfonctions liées à l'alimentation. Les effets transgénérationnels sont un autre domaine d'intérêt. Les modifications acquises et durables d'expression génique, éventuellement transmissibles, pourraient constituer un mécanisme d'adaptation aux changements environnementaux.

Des travaux récents ont mis en évidence que la qualité de la flore intestinale peut être associée à une susceptibilité plus ou moins importante de développer des désordres métaboliques. Aujourd'hui le microbiote intestinal est considéré comme un organe distinct avec une activité et un métabolisme aux nombreux effets physiologiques. Sa manipulation, y com-

pris par le régime alimentaire, offre la perspective d'effets possibles sur la santé dans la prévention ou l'amélioration de conditions pathologiques.

Lors du vieillissement, les problèmes les plus fréquemment rencontrés, sont les carences nutritionnelles et la déshydratation. Les répercussions des modifications de l'environnement et des habitudes alimentaires sur l'homme et plus particulièrement sur l'augmentation constatée de l'incidence de certains cancers, sont devenues un enjeu important pour la recherche scientifique. Environ un tiers des cancers pourraient être évités en jouant sur les deux composantes de l'homéostasie énergétique (alimentation, activité physique). Prévenir le cancer relève entre autres, d'un équilibre entre alimentation et mode de vie.

#### **Question prioritaire :**

***– Relations entre apports alimentaires (déterminants sensoriels, digestifs, métaboliques, immunologiques) et l'organisme (croissance, immunité, inflammation, reproduction, processus dégénératifs) en fonction de l'âge, du genre, de son état physiopathologique.***

### B. Polluants et perturbateurs

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des polluants chimiques présents dans notre environnement extérieur (air, eau, alimentation), dont la nocivité est maintenant reconnue. Ce sont des molécules qui miment, bloquent ou modifient l'action d'une hormone et par conséquent perturbent le fonctionnement normal de l'organisme. Les PE sont suspectés être à l'origine de certains cancers (testicule, prostate, sein, leucémie), de maladies neuro-dégénératives et troubles du développement du système nerveux et d'une augmentation des problèmes d'infertilité. Des avancées récentes en termes de modèles expérimentaux

permettent d'étudier les effets des xénobiotiques sur l'homme et son environnement, y compris à des niveaux faibles d'exposition.

Parmi les agents présents dans l'air, certains comme l'ozone et les particules fines ont suscité d'importantes recherches ces dernières années. D'autres polluants tels que le monoxyde de carbone (CO) ont fait l'objet de moins d'attention. Ce dernier constitue pourtant un polluant majeur, très fortement corrélé avec l'accroissement du taux de mortalité cardiovasculaire, notamment chez les populations à risque. Il a, par exemple, été montré qu'une exposition chronique d'animaux sains à de très faibles doses de CO induisait un remodelage myocardique, des troubles du rythme et une augmentation de la mort cellulaire.

#### **Questions prioritaires :**

– **Comprendre les mécanismes d'action spécifiques des polluants (voies de signalisation, mécanismes transcriptionnel, post-transcriptionnel et épigénétique).**

– **Établir des relations doses-effets, déterminer les fenêtres d'exposition, et rechercher des effets transgénérationnels et les mécanismes épigénétiques associés.**

– **Développer des tests de toxicologie et d'écotoxicologie prédictives.**

### **C. Autres facteurs**

Les variations de la microcirculation cutanée sont souvent la première réaction face à un stress extérieur, protégeant la peau des attaques environnementales qu'elles soient d'ordre mécanique, thermique ou infectieux. Au cours du vieillissement ou de pathologie chronique comme le diabète, la peau devient plus fragile avec une diminution de ses propriétés de défense face aux pressions qui prédisposent le sujet âgé aux lésions cutanées comme les escarres. Cette fragilité cutanée s'observe aussi

lors de traitements chroniques anti-angiogéniques modifiant la microcirculation cutanée.

L'os est également un organe soumis aux contraintes mécaniques. Les déformations et fragilités osseuses survenant au cours du vieillissement handicapent fortement les sujets âgés qui vont modifier leur zone d'appui et engendrer des lésions cutanées, musculaires et osseuses, délétères pour la qualité de vie.

#### **Question prioritaire :**

– **Comprendre les voies de signalisation des fonctions et dysfonctions cutanée, osseuse et musculaires en amont de la survenue de lésions.**

---

## **III. Métabolisme**

---

Le métabolisme permet l'ajustement des apports à l'organisme et aux différents organes et cellules qui le constituent en fonction des besoins et en accord avec les variations temporelles et spatiales de ces besoins. La nature des apports du métabolisme concerne aussi bien l'énergie (formation d'ATP) que le potentiel réducteur permettant des synthèses, les précurseurs de macromolécules ou la synthèse et l'élimination de déchets métaboliques. Parmi les conditions qui conduisent à une inadéquation entre les apports et les besoins, figure le développement d'une tumeur pouvant être assimilée du point de vue métabolique à un organe puits, consommateur d'énergie et de substrats. Il en est de même du vieillissement au cours duquel le déséquilibre entre anabolisme et catabolisme conduit à une dégradation de la condition corporelle. Une des théories du vieillissement donne une place cruciale à la mitochondrie dont le rôle apparaît de plus en plus central (au-delà de son implication dans la production d'ATP) dans de nombreuses situations physiopathologiques.

## **A. Rôle des organelles dans la régulation du métabolisme à l'échelle de l'organisme**

Les organelles cellulaires comme les mitochondries et le réticulum endoplasmique ont acquis une place prépondérante dans notre compréhension du contrôle des mécanismes de signalisation, dans la régulation du métabolisme au niveau cellulaire comme de l'organisme entier et de la survie des cellules. Il est maintenant établi qu'au-delà de son rôle dans la bioénergétique, la mitochondrie est un senseur de l'environnement cellulaire. Un des leviers d'action sur l'homéostasie cellulaire par la mitochondrie, comme une réponse classique au stress, est constitué par la régulation étroite des programmes de mort cellulaire comme l'apoptose et la nécroptose. Si le métabolisme est de façon connexe associé aux programmes de mort cellulaire, il apparaît plus intimement impliqué dans la régulation de la macroautophagie. La macroautophagie ou autophagie est une voie majeure du catabolisme lysosomique, présente chez tous les eucaryotes. L'autophagie joue un rôle majeur dans la survie cellulaire en permettant le recyclage des composants cellulaires et l'élimination des composants macromoléculaires présentant des défauts. Il a été récemment montré que l'élimination de la mitochondrie par le processus autophagique, la mitophagie, est finement régulée et les organites endommagés ou dysfonctionnels sont spécifiquement ciblés.

Le réticulum endoplasmique est le site d'intégration de nombreux stress cellulaires et est capable de transduire ces signaux de stress à la cellule afin de rétablir l'homéostasie cellulaire. L'activation de la voie du stress du réticulum endoplasmique est ubiquiste et est liée à plus d'une centaine de pathologies humaines comme les maladies neuronales dégénératives (Parkinson, Alzheimer, maladie de Huntington, etc.), le cancer, la mucoviscidose ou encore les maladies métaboliques.

## **B. Métabolisme, vieillissement, cancer**

Le vieillissement normal, caractérisé par une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme a une dimension métabolique certaine puisque ce sont dans les situations où les capacités fonctionnelles sont mobilisées que les limitations métaboliques liées au vieillissement sont les plus apparentes (exercice physique, stress, maladie). Les causes de cette diminution des capacités métaboliques restent largement incomprises, quels que soient les systèmes ou organes considérés. À l'échelle cellulaire, le stress oxydatif lié à la production de radicaux libres, de même que la glycation non enzymatique des protéines, sont deux mécanismes largement impliqués dans les phénomènes de vieillissement. La restriction calorique, chez des organismes modèles conduit à un allongement de la durée de vie, probablement par limitation des phénomènes cellulaires de stress oxydatif et de glycation protéique.

Du point de vue métabolique, les événements cellulaires associés aussi bien aux processus tumoraux qu'au vieillissement sont très étudiés et bien caractérisés pour certains d'entre eux. Il semble de plus en plus évident qu'à l'échelle de l'organisme entier, la modulation de l'ingéré calorique donc du métabolisme, a des incidences sur le développement tumoral et le vieillissement.

Les développements tumoraux, ne serait-ce que par la prolifération cellulaire et l'angiogenèse associée, impactent le métabolisme du fait des besoins matériel et énergétique qu'ils impliquent. Les relations entre développement tumoral et métabolisme ne se résument cependant pas à cela puisque le développement d'une tumeur peut conduire à une cachexie dont l'intensité est sans proportionnalité directe avec les besoins en substrats induits par le développement tumoral. À l'inverse, la restriction calorique, en dépit de son impact négatif sur la condition corporelle, peut conduire à une amélioration de l'efficacité

des thérapies anticancéreuses sans que l'explication qui étaye cet effet ne soit clairement établie. A l'échelle cellulaire, les cellules tumorales présentent un métabolisme altéré. Toutefois, les stratégies thérapeutiques ciblant le métabolisme des cellules tumorales restent peu voire pas efficaces.

### C. Une nouvelle discipline : l'immunométabolisme

Les relations entre immunologie et métabolisme ont été mises en évidence par les études portant sur l'obésité et le diabète de type 2, deux pathologies se caractérisant par la présence d'une inflammation chronique dite de bas grade. Elle est principalement marquée par une infiltration de cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes) au niveau des tissus adipeux, du foie et des muscles squelettiques ainsi qu'à un changement du phénotype des monocytes circulants et des tissus vers un phénotype pro-inflammatoire. Cette inflammation se caractérise par le relargage et donc des modifications systémiques, de molécules pro-inflammatoires et une diminution de la sécrétion par les adipocytes d'adiponectine considéré comme une hormone antidiabétique. De ces observations est né l'immunométabolisme, un domaine émergent à l'interface entre les disciplines historiques que sont le métabolisme et l'immunologie.

#### Questions prioritaires :

– **Comprendre les mécanismes reliant métabolisme à l'échelle de l'organisme entier à des événements cellulaires relatifs aux grandes fonctions et au développement tumoral ou au vieillissement.**

– **Déterminer la nature et le rôle des partenaires de la mitophagie et l'impact de l'élimination physiologique régulée des mitochondries.**

– **Améliorer la connaissance de l'interaction mitochondrie, réticulum endoplasmique/métabolisme dans l'autophagie, la physiologie cellulaire et tissulaire.**

– **Comprendre le rôle des cellules immunitaires dans la régulation de l'homéostasie énergétique**

## IV. Homéostasie ionique

L'expression et la fonction des canaux ioniques ne sont plus uniquement explorées dans les types cellulaires excitables tels que les cellules musculaires ou neuronales, ou polarisés, comme dans les épithélia mais aussi dans des cellules jusqu'à présent moins considérées, comme les fibroblastes, les astrocytes ou les adipocytes. Un intérêt croissant est aussi constaté pour leurs rôles au cours du vieillissement ou dans les processus de tumorigenèse. En effet, l'expression des canaux ioniques évolue constamment au cours de la vie d'un organisme (du développement au vieillissement), dans les processus physiologiques comme physiopathologiques.

### A. Accélérer le temps

Dans tous les thèmes de recherche, l'émergence de nouveaux modèles d'étude comme *C. elegans*, la larve de drosophile ou le poisson zèbre, permet d'accélérer les études *in toto* et *in vivo*. Certains de ces modèles comme le poisson zèbre ouvrent des champs d'investigation inabornables chez le mammifère comme la régénération cardiaque. Ces études mettent en relation, lors d'amputation ventriculaire, mimant la perte du muscle faisant suite à une ischémie myocardique, des processus de tensions membranaires et des canaux ioniques mécano-sensibles. Ces données ont un impact potentiel majeur sur la compréhension

des mécanismes physiopathologiques cardiaques observés chez l'homme.

Même si l'étude de l'homéostasie ionique dans des « modèles simples » a été source de caractérisation des propriétés biophysiques de nombreux canaux, transporteurs et échangeurs, ces modèles ne peuvent constituer qu'une première étape dans la caractérisation de leurs fonctions. Des approches expérimentales nouvelles combinent à la fois l'utilisation de ces « modèles simples » et le maintien de l'environnement membranaire des complexes protéiques impliqués. C'est le cas par exemple de la microtransplantation de membranes de tissus/organes dans des cellules-hôtes telles que l'ovocyte de xénope. La recherche actuelle sur les canaux ioniques constitue un excellent exemple du passage de l'approche réductionniste à une vision intégrée du fonctionnement d'un système biologique. Au niveau cellulaire, la possibilité d'obtenir, par différenciation de cellules souches pluripotentes induites (IPs), des types cellulaires humains jusqu'alors inaccessibles, combinées aux nouvelles méthodes d'ingénierie des gènes et de la régulation des ARNs (CRISPR-Cas9, shRNA), ouvre de nouveaux champs d'investigations. Ces nouveaux modèles permettent enfin d'aborder, chez l'homme, les études transcriptomiques montrant un remodelage d'expression de nombreux gènes difficilement répliquables en systèmes simplifiés d'expression hétérologue ou chez l'animal.

## **B. Vers des fonctions autres que le transport d'ions**

Si l'analyse structure-fonction de ces protéines a longtemps été abordée à l'échelle moléculaire ou cellulaire, les techniques actuelles permettent une approche plus intégrée comme l'utilisation de préparations multicellulaires de tissus ou organes (tranches fraîchement préparées, cultures organotypiques), et même *in vivo* par des techniques d'électrophysiologie. Grâce au développement

de nouvelles techniques d'imagerie, l'analyse de l'homéostasie ionique a trouvé un nouveau souffle. L'utilisation de protéines chimériques fluorescentes a permis la description structurale et/ou la localisation des acteurs de l'homéostasie ionique. Récemment, des approches optopharmacologiques offrent une nouvelle « pharmacologie » aux canaux ioniques : la lumière. Ces approches permettent l'analyse de la fonction de ces acteurs au travers du contrôle de leur activité d'une grande précision spatiotemporelle *in situ*. Et rappelons-le ces techniques sont les seules capables d'établir un lien de causalité entre une modification d'expression ou de structure, pouvant résulter de mutations ponctuelles, de modifications traductionnelles ou post-traductionnelles (oxydation phosphorylation, nitrosylation, sumoylation, O-GlcNAcylation...) d'une protéine et une fonction dans l'organisme.

L'analyse de la régulation du rôle et de la fonction des transporteurs ioniques a largement bénéficié des recherches translationnelles utilisant les approches grande échelle type « omiques ». La recherche de marqueurs génétiques sur de grandes cohortes et dans différentes pathologies rares ou communes, par les approches naïves « sans hypothèse », révèle l'implication de protéines ayant un rôle jusqu'alors insoupçonné dans des fonctions mettant en jeu des canaux ou transports ioniques. C'est aussi dans ce cas que se révèle la nécessité d'aborder leurs études dans des modèles non réductionnistes, intégrés, en utilisant les approches expérimentales classiques ou nouvelles des physiologistes et biologistes.

### ***Questions prioritaires :***

***– Les canaux ioniques remplissent-ils d'autres fonctions, indépendantes de transports d'ions (protéines d'ancrage, interaction physique de cellules à cellules) ?***

***– Les transporteurs et canaux participent-ils, au niveau subcellulaire, aux interactions structurales et fonctionnelles entre organites ?***

– **Comprendre la compartimentation et l'hétérogénéité subcellulaire de la régulation de l'homéostasie ionique dans des modèles intégrés.**

---

## V. Modèles, Approches, Outils

---

La compréhension des mécanismes du vivant repose sur l'utilisation de modèles allant de l'organisme à la cellule et a vu notamment naître ces dernières années des travaux de modélisation informatique. Elle s'appuie sur le développement de nouvelles approches et outils.

Les analyses « omiques » (génomiques, protéomiques, métabolomiques...) ont permis de générer des données à large échelle. Cette approche sans *a priori*, nécessite des outils permettant de traiter les informations, d'agréger les données afin de générer un modèle. Ces **modèles informatiques** servent aussi de support pour simuler *in silico* ou tester lors d'expérimentation, en particulier chez l'animal, des hypothèses et ainsi valider des processus ou des cibles. Les modèles informatiques et mathématiques offrent un avantage sur les modèles expérimentaux traditionnels dans leur capacité à tester une multitude de paramètres efficacement. Néanmoins ces modèles sont intrinsèquement limités dans leurs capacités à prévoir les processus biologiques.

Les **modèles *in vitro*** permettent d'étudier un système biologique tout en conservant un haut niveau de contrôle sur les paramètres expérimentaux. Le modèle **cellule individuelle** ou à une échelle plus intégrée les travaux sur **des organes isolés** ont prévalu et sont encore largement utilisés pour décortiquer des mécanismes et voies de signalisation. Les cellules faisant partie d'un organisme pluricellulaire, des méthodes permettant d'étudier le comportement d'un groupe de **cellules en culture 2 ou 3D**, des systèmes de **co-cultures**

ou de « **mini-organes** » à partir de cellules souches ont été développées afin de prendre en compte le rôle de l'environnement. Il en est de même pour le contrôle des forces et tensions mécaniques auxquelles sont soumises les cellules, ou bien encore des différences de pression en oxygène.

La biologie intégrative, en utilisant des **modèles *in vivo*** permet de replacer les mécanismes identifiés *in vitro* dans leur contexte physiologique. Parmi les **modèles animaux**, il existe des modèles dits naturels – c'est-à-dire spontanés – de pathologie. Les mécanismes physiopathologiques peuvent également être appréhendés dans des organismes animaux « normaux » soumis à différentes interventions (chirurgicales, nutritionnelles etc.). Combiné à l'invalidation génique et/ou à la transgénèse générale ou ciblée chez des espèces modèles mammifères ou plus simples (*C. Elegans*, drosophile, poisson zèbre), ce type d'approche permet de déterminer l'implication d'une protéine dans l'ontogenèse des processus physiologiques ou pathologiques. On notera que l'introduction d'un gène humain muté ou son inactivation chez un animal de laboratoire constitue une approche plus directe que l'identification de phénotypes naturels. Les limites de chaque modèle nécessitent la combinaison de plusieurs d'entre eux afin de mieux appréhender le mécanisme général.

L'apport de technologies toujours plus performantes a permis des avancées majeures des connaissances dans les domaines de la section. L'imagerie en 3D de plus en plus résolutive, voire en 4D pour l'étude dynamique des réseaux cellulaires, l'optogénétique, l'électrophysiologie multi-électrode, ou encore la mesure de la sécrétion hormonale au travers de multi-électrodes permettent d'appréhender les grandes fonctions physiologiques dans des systèmes intégrés. Les approches d'imagerie fonctionnelle : imagerie du petit animal (IRM, doppler, scanner, etc.) ou application des systèmes de microscopie biphotonique, de bioluminescence ou intravital, permettent d'accéder au comportement de molécules ou de cellules (tumeurs) dans l'organe ou l'animal.

### **Recommandations :**

– **Tenir compte du micro-environnement dans les modèles in vitro.**

– **Développer des nouveaux systèmes de culture en 3D et de cultures mixtes.**

– **Favoriser les allers/retours entre modèles in silico et modèles biologiques afin d'implémenter la modélisation in silico et d'affiner la compréhension des mécanismes biologiques.**

---

## VI. Place des ITA

---

**Les ITA forment, au même titre que les chercheurs, une composante incontournable de la recherche.** Ces personnels jouent un rôle moteur dans la transmission des techniques, le maintien des compétences ainsi que dans la gestion des unités. Les ITA ont vu leurs tâches augmentées et devenir d'années en années plus complexes du fait d'une technicité de plus en plus poussée et de l'élargissement de leur champ d'action. Le rapport de la mandature 2000-2004 indiquait déjà que « la crise de la recherche [tenait] pour une part à la crise du personnel ITA » mais n'a pas donné lieu à un changement de politique.

Le faible recrutement en ITA n'a fait que s'accroître au cours des dernières années. Facteur aggravant la pyramide des âges augurant de nombreux départs en retraite. La création de plateformes techniques a permis d'amortir en partie la pénurie d'ITA sur certaines problématiques de pointe en mutualisant personnels et compétences. En contrepartie, le nombre d'ITA affectés directement aux équipes a drastiquement baissé. Le non-renouvellement des postes pérennes entraîne une perte massive des savoir-faire, des problèmes de suivi des travaux de recherche et un moindre investissement du personnel technique dans la culture scientifique. Il induit aussi un coût élevé qui ampute les moyens, déjà limités, des labora-

toires ainsi qu'une impossibilité de planification à long terme due au caractère souvent aléatoire des ressources nécessaires. Un effort doit rapidement être fait pour inverser cette tendance qui nuit au bon fonctionnement des structures de recherche, avec un renforcement des effectifs ITA pour stabiliser les compétences dont les équipes ont besoin.

La faible évolution de la valorisation des carrières ainsi que le nombre restreint de promotions est un facteur de démotivation important pour le personnel ITA. Ainsi que le préconise le rapport Pêcheur, il est nécessaire de « définir un cadre salarial motivant et assurer des parcours professionnels de qualité [en] repensant les structures des carrières et des classifications dans la perspective d'une rénovation de la grille ». Ainsi, la mise en œuvre d'une politique de reconnaissance de l'expérience et de la qualité du travail est indispensable, y compris au niveau des travaux de routine, en donnant davantage de sens à l'avancement, par la rémunération et la prise de responsabilités. Des plans de formation doivent être mis en place pour permettre aux ITA de s'adapter à l'évolution continue des métiers et des fonctions dans le domaine des sciences du vivant.

Motiver une forte implication des ITA dans l'encadrement technique et dans la vie administrative des unités est d'autant plus crucial que leur travail accompagne et valorise la recherche.

En guise de conclusion : perspectives et recommandations

### **A- Scientifiques**

Outre les questions égrainées dans les différents paragraphes, nous considérons comme important de développer les recherches concernant :

- Les interactions gènes-fonctions-environnement qui peuvent impacter de multiples systèmes régulateurs et de communication.

- Les conséquences de l'inflammation, de la sénescence cellulaire et du vieillissement en physiologie et pathologie.

- La physiologie intégrative prenant en compte les interactions multiples et complexes entre organes et entre organes et système nerveux central.

- Les mécanismes s'inscrivant dans un continuum entre physiologie et pathologie, compréhension mutuelle de l'une par l'autre.

- Les nouveaux modèles (souris humanisées, modèles cellulaires, cellules souches – iPS).

- Les nouvelles approches génétiques de haute précision (multiplex), « genome editing » (TALEN, CRISPR, ZFN) au niveau de la cellule et de l'organisme; incluant le locus-specific editing des modifications épigénétiques des histones.

- Le phénotypage préclinique intégrant les données de la biologie à haut débit (big data analysis).

- La modélisation du(des) « Physiome(s) » (EuroPhysiome, VPH : Virtual Physiological Human, VPR : Virtual Physiological Rat). Nécessité d'intégrer différentes disciplines relevant du champ de la section (physiologie suivant l'organe ou la fonction, électrophysiologie, contrôle métabolique) mais aussi d'autres sections (fluidique, biomécanique, thermodynamique des systèmes, théorie des systèmes)

## B- Organisationnelles

- Optimisation de l'utilisation des banques de ressources biologiques (sang, plasma, ADN,

tissus) et centres de ressources concentrant l'exploitation des banques de données.

- Décloisonnement de la recherche, de la recherche d'amont à la recherche translationnelle, et organisation de l'interdisciplinarité, avec en particulier la physique (biomatériaux) et les mathématiques (interprétation et robustesse des données de biologie à haut débit, modélisation).

- Regroupement thématique et non thématique assurant autour de plateaux techniques performants une masse critique, une visibilité et des opportunités d'interactions élargies.

- Émergence de jeunes équipes au sein de sites identifiés par leur niveau scientifique et leur masse critique qu'ils représentent.

- Maintien d'un pool de techniciens et ingénieurs important au sein des plates-formes, mais aussi des équipes dont ils sont une mémoire active et garants de la préservation de certains savoir-faire.

- Formation de jeunes scientifiques capables de produire des données à grande échelle (NGS, MS-based OMICS technologies) et d'analyser ces données.

- Meilleur équilibre entre les dotations récurrentes et les financements sur projets.

- Équilibre entre émergence et recherche ciblée, en s'appuyant sur une recherche d'amont forte.

- Dédier une partie des investissements (financiers et humains) à des projets à risque ou à haut risque avec de fortes capacités d'innovation.

- Intégration des stratégies de recherche des multiples organismes français opérant dans les Sciences de la Vie.

Comité national de la recherche scientifique. « Section 24- Physiologie, vieillissement, tumorigenèse ». *Rapport de conjoncture 2014*, [édition PDF en ligne]. ISBN : 978-2-271-08746-1. Disponible sur : <http://rapports-du-comite-national.cnrs.fr/>