

BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION

Margaret BUCKINGHAM
Présidente

Josiane Alabouvette
Geneviève Almouzni
Jean-Jacques Battin
Hervé Bouhin
Joël Drevet
Jean-Loup Duband
Sylvie Dufour
Danièle Évain-Brion
Laurent Fasano
Francoise Gaill
Yacine Graba
Christine Kappler
Michel Labouesse
André Picard
Viviane Ravet
Jean-Paul Renard
Philippe Schatt
Muriel Vernet
Alain Vincent
Maurice Wegnez

Ce rapport de conjoncture traite d'abord de la biologie du développement, de sa structuration et sa dynamique actuelle. Ensuite nous insisterons sur l'importance de l'apport des modèles animaux et des études d'évolution pour notre compréhension des processus de développement. Un état des lieux est dressé concernant la recherche en France dans le domaine de la reproduction et des recommandations sont faites pour tenter de la dynamiser. Enfin, l'étude du vieillissement est abordée dans le contexte de régénération tissulaire. Une annexe comporte les contributions des différents membres de la section, qui ont alimenté notre réflexion.

1 – LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

Issue de la convergence entre l'embryologie classique et les approches de la biologie moléculaire, de la génétique et de la biologie cellulaire, la biologie du développement est en constant essor depuis une quinzaine d'années. L'intérêt et l'importance des enjeux dans ce domaine sont reflétés par le grand nombre d'articles parus dans les revues les

plus prestigieuses – *Cell*, *Nature*, *Science* –, et le fort impact de journaux créés pour faire face à cet essor – *Genes and Development*, *Development*, *Developmental Cell*. Les avancées majeures dans la compréhension des cascades génétiques et des voies de signalisation qui contrôlent les processus de morphogenèse et de spécification tissulaire pendant l'embryogenèse ont donné une base moléculaire et mécanistique aux concepts de régions organisatrices et de gènes « maîtres » du développement. Au niveau cellulaire, cette période a vu également des progrès conceptuels notables en ce qui concerne les lignages, les interactions et les mouvements cellulaires chez l'embryon ; ce domaine d'expérimentation avance très rapidement actuellement grâce au développement de techniques d'imagerie sophistiquées, applicables à l'organisme vivant.

Le dynamisme de cette recherche sur le plan international se retrouve sur le plan national dans le nombre de jeunes équipes performantes et l'excellent niveau des candidats au recrutement. Les ATIPes en biologie de développement ont joué en rôle d'entraînement très positif et une majorité de ces équipes a acquis une renommée internationale. Cependant, dans un contexte de compétition accrue, il faut veiller au maintien de l'attractivité en France et au soutien de ces équipes après l'ATIPe ; la section note avec inquiétude que deux d'entre elles et des meilleures ont quitté la France récemment. Les niveaux de salaire, les conditions de financement couplés à la difficulté de trouver des financements pour les personnels non-statutaires ont contribué à leur décision de s'installer ailleurs ; la section se réjouit des récentes propositions d'une politique de CDD pour financer les post-docs. L'implantation de groupes ATIPes a aussi contribué à la montée en puissance des centres de recherche suivis par notre section, concentrés à Lyon/Grenoble, Marseille, Montpellier, Nice, Paris et la région Parisienne, Rennes, Strasbourg et Toulouse, où les unités de recherche représentent une masse critique importante, ainsi que dans les stations marines de Banyuls, Roscoff, et Villefranche.

La structuration future de la recherche dans notre domaine, comme dans d'autres de

la biologie, va dépendre de l'accès aux plateformes technologiques et de leur efficacité. D'une part, il s'agit d'analyses moléculaires à moyenne et grande échelle, analyse du transcriptome au protéome, séquençage de génomes de nouveaux modèles animaux et d'autre part d'imagerie et exploitation fonctionnelle du petit animal, nécessitant des animaleries. Le rôle des Génomopoles dans l'équipement et la structuration de ces plateformes représente un premier pas. Les laboratoires ne se trouvant pas dans un centre de recherche disposant des équipements nécessaires doivent pouvoir s'intégrer dans des réseaux leur permettant l'accès à ces équipements. Des initiatives dans ce sens sont encouragées au niveau européen et devrait être mieux suivies à l'échelle nationale. Le développement de l'imagerie, d'importance primordiale dans notre domaine, demande un vrai effort multidisciplinaire. Le GDR qui vient d'être proposé et qui regroupe les équipes des sections du département SDV, dont plusieurs de la 28, avec celles des sections 4, 8, et 17 est un bon exemple d'interdisciplinarité constructive.

1.1 LES ORGANISMES MODÈLES

- L'étude de la biologie du développement s'appuie largement sur des organismes modèles vertébrés et invertébrés : d'abord, les organismes désormais « classiques » tels que la drosophile, le nématode, le poisson zèbre, le poulet/caille, la souris, ou le xénope, facilement adaptables au laboratoire et ensuite des organismes plus « originaux », plus difficile d'accès mais dont l'étude peut enrichir nos approches et produire des informations biologiques nouvelles et pertinentes.

La communauté française qui étudie la drosophile, modèle par excellence des grandes avancées génétiques (prix Nobel en 1995), est bien structurée et bien intégrée dans la communauté internationale, qui a une tradition de communication et de diffusion du matériel ; les mutants, par exemple, sont bien répertoriés et accessibles à tous.

Le nématode, *C. elegans*, un modèle exceptionnel de lignage cellulaire et de génétique (prix Nobel en 2002), ou le poisson zèbre, qui permet également des études génétiques et de lignage chez un embryon facilement visualisable, sont moins répandus en France. Un nombre croissant de jeunes équipes emploie ces modèles, ainsi qu'un autre poisson le medaka, et cet effort devrait être renforcé dans le futur. Comme dans le cas de la drosophile, le séquençage de ces génomes ouvre des perspectives très intéressantes. Dans un contexte transcriptome, il faut noter la constitution d'une importante ressource de données sur l'expression de séquences chez l'embryon de poisson zèbre, élaborée par le laboratoire Thisse à Strasbourg.

Le modèle aviaire se prête à l'embryologie expérimentale et a largement contribué à nos connaissances du développement des vertébrés supérieurs. En France, l'Institut d'Embryologie de Nogent-sur-Marne a regroupé autour de Nicole le Douarin une communauté scientifique de grande renommée internationale. Aujourd'hui, bien que réduite et éparpillée, cette communauté reste dynamique et elle tends à se renforcer rapidement grâce au développement de nouvelles approches techniques. Il est cependant essentiel de veiller à sauvegarder l'héritage de Nogent. Notons aussi que, en plus de l'embryologie, la France possède des groupes pionniers dans la biologie de cellules souches aviaires.

La souris est le modèle mammifère de choix des biologistes du développement, se prêtant à la génétique dans ces sophistications les plus avancées, avec maintenant la séquence complète du génome disponible. Si on veut préserver la compétitivité de cette recherche, qui est relativement florissante en France, il faudra être attentif aux besoins lourds en infrastructure, à la fois au niveau des animaleries pour la conservation de mutants et aussi pour l'analyse fonctionnelle et l'imagerie. Le centre du CNRS à Orléans, qui fait partie du réseau européen (EMMA), a un rôle à jouer dans ce contexte, de même que la clinique de la souris créée par P. Chambon, dont l'institut à Strasbourg a largement contribué à la réputation française

dans ce domaine. D'autres plateformes techniques d'analyse seront sans doute nécessaires pour faire face aux besoins grandissants. Les mutants étudiés dans un contexte particulier ont souvent d'autres phénotypes embryologiques ou adultes et il est regrettable qu'aucun registre de mutants ne soit disponible actuellement, au moins au niveau français.

En ce qui concerne le modèle amphibien, comme le pleurodèle et le xénope, malgré une tradition de recherche française sur le premier, c'est le xénope qui est surtout l'objet d'études actuellement. L'œuf et l'embryon précoce se prêtent aux études moléculaires grâce à la facilité de manipulation et d'injection cellulaire. Le développement récent de l'approche transgénique ouvre de nouvelles perspectives mais pose aussi des problèmes logistiques d'animaleries pour certains laboratoires français. La question du séquençage du génome de *X. tropicalis* se pose également.

- L'utilisation de modèles animaux appropriés peut donner les aperçus importants sur le développement normal et pathologique chez l'homme et a parfois des retombées dans des domaines qui de prime abord sont inattendus pour les Unités de la section 28. Un exemple frappant est la recherche sur le système de défense immunitaire de la drosophile, menée par le laboratoire de J. Hoffman à Strasbourg qui a ouvert des perspectives nouvelles sur l'immunité innée chez l'homme, avec des retombées biotechnologiques importantes. Les travaux menés sur les systèmes sensoriels d'insectes moins célèbres que la drosophile mais plus accessibles pour des études physiologiques s'avèrent aussi avoir des applications intéressantes. En ce qui concerne le domaine de la recherche fondamentale, l'utilisation du modèle xénope a permis à des équipes de la section 28 d'effectuer une recherche percutante sur la chromatine et la régulation épigénétique. Il en est de même pour l'étude du cycle cellulaire (prix Nobel 2001) où Marcel Dorée et ses élèves ont fait une contribution importante aux grandes avancées dans ce domaine, en utilisant le modèle xénope et aussi les modèles marins moins classiques, comme l'étoile de mer.

• La France, avec ses stations marines qui dépendent en premier chef de la section 28, est particulièrement bien placée pour poursuivre une recherche avec ces modèles, qui par leur diversité représentent une grande richesse scientifique. Pour ne citer qu'un autre exemple, l'ascidie qui est étudié par plusieurs équipes françaises, est un modèle intéressant pour analyser chez les chordés le développement précoce et aussi les processus de détermination cellulaire telle la neurogenèse. Il est essentiel que les stations marines puissent effectuer une recherche de pointe, ce qui est le cas actuellement à Banyuls, Roscoff et Villefranche. Cependant, elles souffrent d'un certain isolement qui, en particulier rend difficile l'accueil des meilleurs étudiants. Cette difficulté pourrait être contournée en mettant à profit un réseau européen de stations marines, proposé dans le cadre du 6^e PCRD, et par l'organisation de cours de formation permettant d'alerter un plus grand nombre d'étudiants sur l'intérêt des modèles marins.

D'autres modèles « non-classiques » sont également parmi les points forts de la section. Même les organismes uni-cellulaires peuvent donner des aperçus insoupçonnés sur les processus du développement : les protistes en sont un exemple, fournissant des informations originales sur la morphogenèse.

1.2 BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

Depuis quelques années, le mariage de la biologie du développement et des sciences de l'évolution a permis la naissance d'un nouvel axe de recherche appelé « évolution et développement » que ses adeptes nomment « Evo/Dévo ». Ce domaine scientifique couvre l'étude des innovations apparues au cours de l'évolution avec les outils et concepts forgés par la biologie du développement. Les types de questions posées concernent l'évolution des stratégies embryologiques ou moléculaires au cours de la diversification des espèces au

sein d'un phylum ou entre phyla/taxa. Plus récemment, la comparaison d'espèces très proches (micro-évolution) a permis d'aborder la question des mécanismes du processus évolutif et de son couplage à l'environnement. La réponse à ces questions nécessite l'étude d'un ensemble de groupes animaux plus importants que les modèles classiques. Les modèles les plus courants actuellement sont les systèmes marins (oursin, ascidies, amphioxus, lamproie, poissons cartilagineux, cnidaires, annélides, crustacés) auxquels s'ajoutent quelques systèmes terrestres (chéllicérates, insectes, nématodes). Des nouveaux systèmes vont sans doute émerger ; on peut noter l'intérêt des éponges, par exemple, comme système multi-cellulaire très simple. En plus de l'intérêt purement scientifique, les études Evo/Dévo, par l'exploration de la richesse du vivant permettent l'identification de nouveaux systèmes modèles potentiellement bien adaptés à l'étude d'un problème de santé publique ou à une exploitation biotechnologique.

Ce nouveau champ d'étude est en pleine expansion sur le plan international et commence à prendre son envol en France, notamment grâce à l'impulsion d'André Adoutte qui a joué un rôle de catalyseur dans ce domaine. Cette recherche se pratique essentiellement dans les laboratoires du CNRS et bon nombre des équipes dépend de la section 28. Étant donné l'importance scientifique de l'Evo/Dévo, la section propose que son nouvel intitulé soit « Biologie et Évolution du Développement ». Parmi les laboratoires qui dépendent de la section 28, l'atout que représentent les stations marines dans ce contexte est évident. En France, il existe encore une grande richesse de connaissances plus « classiques » en phylogénie et sur l'étude de l'évolution des espèces en général, en particulier au Muséum National d'Histoire Naturelle à Paris. Il est donc indispensable à conserver ce potentiel et de promouvoir les échanges scientifiques entre les nombreuses équipes de l'évolution et la communauté Evo/Dévo grandissante, échanges à ce jour trop limités. Un effort de structuration est à faire pour l'émergence de cette nouvelle communauté scientifique. Dans

le même ordre d'idée, la section déplore qu'il n'y ait pas plus d'interactions avec la communauté de biologie végétale, dont aucune équipe n'est rattachée à la section 28 malgré le grand intérêt des modèles « plantes » pour la biologie du développement.

Sur le plan méthodologique, les approches moléculaires employés par les équipes Evo/Dévo se sont d'abord focalisé sur les patrons d'expression de gènes homologues à ceux identifiés déjà chez les espèces modèles classiques. Pour les espèces ou la génétique et la transgène font défaut, les techniques d'ARNi et de morphilinos antisens récentes offrent de nouvelles stratégies pour l'étude de la fonction de gènes spécifiques. L'irruption de la génomique a des retombées très importantes dans ce domaine. Un certain nombre de projets ont impliqué ou impliquent les équipes françaises (*Ciona*, amphioxus, etc.), mais cet effort doit être structuré et devrait pouvoir faire l'objet de collaborations fortes avec les sciences de l'évolution et la bioinformatique. Évidemment, la question des approches post-génomique-transcriptome se pose aussi et de manière concomitante l'accès aux moyens nécessaires. L'imagerie est également une partie intégrante des études en Evo/Dévo. À cet égard, les recherches en modélisation des processus biologiques deviennent un enjeu fondamental de la biologie du développement et de l'Evo/Dévo et doivent stimuler la mise en place des collaborations et formations interdisciplinaires.

1.3 REPRODUCTION

Les recherches dans le domaine de la Reproduction sont assurées en France par des équipes des différents organismes de recherche fondamentale (CNRS/Universités) ou à visées plus finalisées (INSERM, INRA, et aussi IFREMER, Cemagref, CIRAD, etc.). Des compétences fortes sont assurées par les laboratoires INSERM et INRA dans les domaines du contrôle de la reproduction (incluant la reproduction assistée pour l'INSERM et le clonage pour l'INRA). Un

aperçu des laboratoires CNRS (propres et associés) montre qu'à l'exception du laboratoire INRA/CNRS/Université de Tours, plus aucun laboratoire du CNRS n'a pour thématique principale la Reproduction. Les domaines plus « intégratifs » tels que la physiologie et l'endocrinologie de la reproduction sont de moins en moins représentés au CNRS, plaçant la France très en retrait par rapport à la recherche internationale dans ce domaine. Cette situation est rendue encore plus critique par la disparition progressive des enseignements universitaires et des compétences dans le domaine de la physiologie et de l'endocrinologie de la reproduction. Il est clairement très important sur le plan économique et social de renforcer ce domaine de recherche, vu la baisse alarmante de fertilité tant chez l'homme que chez les animaux domestiques. Il faut aussi être pleinement conscient que les anomalies des gamètes et des organes reproducteurs peuvent avoir des répercussions sur les générations futures. Il est également clair que les grands programmes de connaissance et de préservation de la biodiversité nécessitent des compétences fortes en biologie de la reproduction des espèces sauvages. Sur le plan de la recherche fondamentale, il est assez contradictoire qu'à un moment où la recherche sur le développement précoce est en plein essor et que l'Evo/Dévo décolle, l'étude de la reproduction ne soit pas plus attractive. Le manque d'une communauté dynamique dans ce domaine en France est un problème majeur.

Cet état de fait repose en partie sur le cloisonnement entre les différentes composantes de la reproduction. La reproduction est une fonction essentielle du vivant qui doit être interprétée selon une approche longitudinale (des gamètes à l'organisme reproducteur) et qui doit être analysée selon ses composantes physiologiques, ontogéniques et comparatives, compte tenu de la diversité de ses modalités dans le monde du vivant. La section émet les recommandations suivantes :

1. maintenir et développer l'enseignement et une animation scientifique incluant le terme reproduction et toutes ses facettes : reproduction comparée et évolution, impact de l'environnement (baisse de la fécondité, anomalies génitales, cancer du testicule, etc.), pathologies de

la gestation, suivi à long terme des animaux nés par transgénèse ou clonage, neuroendocrinologie, déterminisme du sexe, etc. ;

2. regroupement des différents acteurs et création d'une synergie entre les organismes de recherche (CNRS, INSERM, INRA, IFREMER, CIRAD, CEMAGREF, etc.). Ceci nécessite une analyse à l'intérieur des organismes de recherche concernés de l'état des forces en présence (équipes, modèles, sujets de recherche, etc.). L'objectif est de fédérer ces différentes forces et de leur permettre de se développer ;

3. création d'une ATIPE « Reproduction » et aussi d'éventuelles actions du type ACI au niveau du Ministère ;

4. organisation de colloques pluridisciplinaires avec les autres organismes de recherche, traitant de « La reproduction dans ses nouveaux concepts : des gamètes à l'organisme reproducteur » permettant de discuter la reproduction dans ses aspects de recherches les plus fondamentaux comme de son importance socio-économique et de santé publique, y compris l'écotoxicologie et son impact sur la reproduction, les pathologies de la gestation et le développement fœtal, la biologie de la conservation et la biodiversité.

2 - VIEILLISSEMENT, RÉGÉNÉRATION ET CELLULES SOUCHES

La régulation moléculaire et cellulaire du maintien et surtout de la régénération d'un tissu adulte fait appel aux mêmes mécanismes que ceux qui sont responsables du développement

de l'organisme. On commence à apprécier, à la suite d'analyses de mutants conditionnels ainsi que par le biais des mutants hypermorphes et de la génétique humaine, que les mêmes gènes « maîtres du développement » sont redéployés chez l'adulte. Au-delà des variations dans l'importance relative de leurs différents rôles, le thème principal reste identique. Il en est de même pour les voies de signalisation qui régulent leur expression et pour leurs cibles. Sur le plan cellulaire, dans le contexte de la régénération tissulaire, il y a toute une problématique qui concerne l'épuisement de la capacité répliquative des cellules précurseurs avec l'âge ou dans les maladies dégénératives. Un nouveau champ d'investigation concerne également la présence de cellules souches dans les tissus adultes et la possibilité de manipuler leur prolifération et leur différenciation. D'une part, il s'agit de cellules multipotentes de la moelle, mais d'autre part de cellules avec les propriétés « souches » qui à l'heure actuelle, même si elles restent mal caractérisées, ont été décrites dans beaucoup de tissus différents. Bien évidemment, l'étude du début de l'embryogenèse par les laboratoires qui dépendent de la section 28 concerne aussi les cellules souches embryonnaires dont l'utilisation pour les buts thérapeutiques engendre un important débat actuellement. Plusieurs équipes de la section 28 travaillent sur la régénération des tissus adultes et s'intéressent aux cellules souches adultes. Vu la résurgence d'intérêt dans ce domaine et les avancées scientifiques récentes, notre section propose pour sa future appellation « Biologie et Évolution du Développement, de la Reproduction et du Vieillessement », vieillissement étant un terme générique qui recouvre principalement les aspects évoqués ici.