

Séminaire Cavallès 2017-2018

2017

11 octobre

Andràs Paldi (Ecole Pratique des Hautes Etudes)

Le hasard au cœur de la décision cellulaire

Comprendre comment une cellule « décide » de s'orienter vers un état différencié est une question centrale en biologie. Plusieurs modèles théoriques tentent d'expliquer comment et pourquoi les cellules changent. Notamment, les discussions s'échauffent autour de la question de « prise de décision » concernant la direction du processus de différenciation. Depuis quelques temps, une nouvelle dimension vient de s'ajouter au corpus de données expérimentales qui constituent la base de ces débats. En effet, les nouvelles techniques permettent désormais d'effectuer des analyses sur un grand nombre de cellules individuelles simultanément. Le travail qui sera présenté revisite la différenciation des cellules souche hématopoïétiques, par l'approche « cellules uniques ». Les observations nous forcent à repenser certains concepts fondamentaux, comme « cellule souche » ou « phénotype différencié » et à introduire le hasard au cœur de la décision cellulaire.

8 novembre

Samuel Alizon (CNRS-IRD Montpellier)

Pourquoi les parasites tuent-ils leurs hôtes ? De Darwin et Pasteur au VIH

Pour la plupart des maladies infectieuses, la mort de l'hôte met un terme à la capacité des parasites à se transmettre. Comment les microbes deviennent-ils virulents et pourquoi conservent-ils cette virulence sont des questions centrales en biologie de l'évolution. Je montrerai d'abord que cette problématique de l'évolution de la virulence est déjà présente dans les travaux de Louis Pasteur et, surtout, de Théobald Smith. J'argumenterai ensuite que la divergence qui a eu lieu au cours du XX^e siècle entre les approches mécanistiques et dynamiques de la virulence est une illustration de celle, plus générale, entre la biologie moléculaire et cellulaire d'une part et l'écologie et l'évolution d'autre part. Enfin, je ferai un état des lieux des explications contemporaines au paradoxe évolutif que représente la virulence en

m'appuyant sur des travaux récents portant sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'homme.

6 décembre

Caroline Petit (CNRS, République des Savoirs, chargée de mission à l'IHEST)

Une histoire de l'hypothèse infectieuse de la schizophrénie

L'étiologie infectieuse des maladies mentales a une longue histoire et revient régulièrement au-devant de la scène scientifique et médicale. L'idée qu'un microbe puisse être à l'origine de troubles psychiatrique s'installe dans le contexte de la psychiatrie biologique du XIX^e siècle en prenant son ancrage dans les conceptions véhiculées par la théorie des germes en cours d'élaboration.

Cette présentation porte plus particulièrement sur deux moments de l'histoire longue de l'hypothèse infectieuse de la schizophrénie : d'une part, le contexte d'émergence de la cause infectieuse qui naît au croisement de la théorie toxique de la folie et de la théorie des germes dans le cadre d'explication général en médecine de l'auto-intoxication ; et d'autre part le moment où elle fait de nouveau l'objet de recherches importantes à partir des années 1970s avec la découverte des virus lents non conventionnels chez l'homme. Cette hypothèse n'a pas eu qu'une valeur heuristique et théorique puisqu'elle a servi de base rationnelle au traitement de patients schizophrènes aux Etats-Unis avec la chirurgie psychiatrique, et qu'elle fait l'objet actuellement d'un essai clinique. Ces applications médicales sont également mentionnées dans cette présentation.

2018

10 janvier 2018

Charles Durand & Pierre Charbord

Laboratoire de Biologie du développement, Institut de Biologie Paris-Seine

Université Pierre et Marie Curie, UMR CNRS 7622, Inserm U1156

La biologie des systèmes en 2018 : bilan et perspectives

La biologie des systèmes est une discipline scientifique en plein essor à l'interface entre la biologie, la bioinformatique, les mathématiques et statistiques, et la biophysique. Cette discipline (porteuse de nouveaux concepts et approches expérimentales) a pour ambition d'explorer le vivant de façon quantitative et

intégrée en considérant une entité biologique (une cellule, un embryon, une tumeur) comme un système complexe au sein duquel de nombreuses interactions opèrent entre ses éléments constitutifs. En nous basant sur notre modèle de recherche, l'analyse moléculaire de la niche des cellules souches du sang chez les vertébrés, nous illustrerons comment la biologie des systèmes peut permettre d'extraire à partir de données transcriptomiques à haut débit des signatures génétiques représentatives et prédictives d'une problématique biologique et identifier de nouveaux gènes potentiellement importants sur le plan thérapeutique.

7 février

Marie Darrason (IHPST, APHP)

La médecine personnalisée entraîne-t-elle une redéfinition moléculaire de la maladie ?

L'avènement de la médecine personnalisée s'incarne aujourd'hui dans l'essor des thérapies ciblées. Une thérapie est dite ciblée quand elle est dirigée contre une altération moléculaire (mutation, réarrangement, amplification, etc) dite "actionnable", c'est à dire une altération qui est essentielle au développement de la maladie et dont l'activation ou l'inactivation vont avoir un effet spectaculaire sur le cours de la maladie. Cette altération moléculaire est détectée par un test compagnon, qui est généralement demandé aussi précocement que possible, souvent dès le diagnostic même de la maladie. Un domaine de prédilection de la médecine personnalisée est la cancérologie, avec certains exemples bien connus comme l'usage du trastuzumab dans le cancer du sein ou des inhibiteurs de tyrosine kinase dans les adénocarcinomes pulmonaires EGFR mutés.

Dès lors, il est tentant de conclure que l'avènement de la médecine personnalisée correspondrait à une redéfinition moléculaire de la maladie. Loin des définitions bancales anatomocliniques et sémiologiques de la maladie, il serait enfin possible de reclassifier une même entité chimérique en plusieurs maladies distinctes, de délimiter au sein de ce qui était considéré comme une seule maladie une multitude de phénotypes auxquels correspondraient des altérations moléculaires spécifiques. L'objectif de ma présentation sera de discuter la réalité et la pertinence de cette redéfinition moléculaire au prisme des concepts de la médecine personnalisée, en me fondant en particulier sur l'analyse du concept de "mutation actionnable". Je soutiens ainsi que le concept de mutation actionnable est un concept pragmatique, fondamentalement dynamique et qui est amené à se modifier dans le temps et dans l'espace, comme le montrent les phénomènes d'hétérogénéité intra et inter tumorale et l'émergence quasi inéluctable des résistances aux thérapies ciblées. Plutôt que de proposer une classification moléculaire de la

maladie, je propose donc d'explorer le concept de trajectoire moléculaire de la maladie.

7 mars

Julien Dutheil (Institut des sciences de l'évolution & Max Planck Institute)

Évolution de l'expression stochastique des gènes : une approche génomique et systémique

L'"expression" d'un gène désigne l'ensemble des mécanismes biochimiques par lesquels l'information héréditaire (génotype) est traduite en traits à l'échelle de l'individu biologique (phénotype). Les réactions chimiques sous-jacentes sont soumises aux lois physiques de diffusion et de liaison des macromolécules à l'échelle cellulaire, ce qui, du fait du faible effectif des molécules impliquées, génère des composantes aléatoires entre un gène et son phénotype. A génotype et environnement égaux, le phénotype peut ainsi varier d'une cellule à l'autre et est en conséquence décrit comme une variable aléatoire.

Bien que la composante aléatoire de l'expression des gènes soit depuis longtemps reconnue, son étude expérimentale a été assez tardive : l'avènement de la biologie de "cellule unique" (single cell en anglais) a notamment permis d'accéder empiriquement à l'expression des gènes au cœur même de la cellule. Plus récemment, la génomique des cellules uniques a commencé à générer des données en très grandes quantités sur le comportement des gènes au sein de chaque cellule d'un organisme.

Je vais présenter des résultats que nous avons récemment obtenus au laboratoire, basés sur l'analyse statistique de données de génomique de cellules uniques permettant de mesurer le bruit d'expression de milliers de gènes. En corrélant ces mesures avec un large spectre de caractéristiques des gènes, je vais montrer que le bruit d'expression est soumis à la sélection naturelle et en discuter les mécanismes. En particulier, nos résultats montrent que la position des gènes dans les réseaux d'interaction est une composante essentielle du déterminisme du bruit d'expression, ce qui implique l'existence de forces sélectives agissant à différents niveaux d'organisation.

4 avril

Thomas Heams (INRA – AgroParistech)

De la vie à l'infra-vie

Caractériser le vivant est une entreprise qui fait face à des tensions contradictoires. En biologie expérimentale, sa face la plus visible est désormais celle qui utilise les habits supposés neufs de la biologie de synthèse, et qui repose pour une large part sur la métaphore du vivant-machine. Néanmoins, l'observation naturaliste du monde vivant nous donne à voir des indices qui pourraient nous inciter à se libérer de ce machinisme, sans renoncer à une explication matérialiste du vivant. Une voie pourrait être de renoncer à faire du vivant une catégorie, mais à le voir comme une dynamique de mise en mouvement adaptative de la matière. Reste donc à proposer un cadre théorique solide qui permettrait d'une part de saisir cette originalité-là, et d'autre part de mesurer les conséquences théoriques et appliquées que ce renversement de perspective engagerait.

2 mai

Gladis Kostyrka (IHPST)

Histoire et statut épistémologique de la question « les virus sont-ils vivants ? »

Les entités biologiques qu'on appelle aujourd'hui « virus », mises en évidence à partir de la fin du 19^e siècle, ont été définies précisément dans les années 1950. La définition proposée par le biologiste André Lwoff, dans son article intitulé « Le Concept de virus » (1957), a permis de distinguer clairement les virus des bactéries et autres microorganismes, mais aussi des gènes ou encore des constituants cellulaires tels les organites.

La question « Les virus sont-ils vivants ? » a accompagné les recherches sur ce qu'on a d'abord appelé les « virus filtrables », jusqu'à l'élaboration du concept moderne de virus dans les années 1950, cette question étant parfois, mais pas systématiquement, confondue avec des questions comme « les virus sont-ils des organismes ou des molécules ? » Curieusement, la question « les virus sont-ils vivants ? » n'a pas disparu ni été résolue par l'élaboration d'une définition précise des virus. Cette question a reçu dans le passé, et reçoit encore dans le présent, des réponses variées : réponses affirmative, négative, agnostique – on ne peut pas répondre tant qu'une définition claire et précise de la vie n'a pas été établie –, relative – les virus sont un exemple d'état intermédiaire entre le vivant et l'inerte – ou encore « relativiste » – étant donné que la question « les virus sont-ils vivants ? » est, à première vue, entièrement dépendante de la définition de la vie qui est adoptée, et étant donné qu'il existe plusieurs définitions de la vie, se demander si les virus sont vivants conduit à un débat sans fin qui n'aurait finalement aucune raison d'être, du moins du point de vue scientifique ou « pratique ».

Après avoir retracé rapidement l'histoire de la question « les virus sont-ils vivants ? », cette présentation a pour objectif d'examiner son « statut

épistémologique » : *quel(s) rôle(s) peut avoir cette question, si elle a un rôle, dans la recherche scientifique ? N'est-elle qu'un jeu de l'esprit, théorique et purement spéculatif, sans conséquence pratique c'est-à-dire sans impact sur la recherche scientifique, son développement et ses réalisations (théoriques, expérimentales, techniques) ?*

Nous soutiendrons que cette question permet d'examiner trois problèmes relatifs à l'activité scientifique en biologie.

1. **Le problème du pluralisme définitionnel de la « vie ».** S'il est vrai que la réponse à la question « les virus sont-ils vivants ? » dépend en partie de la définition de la vie qui est choisie, cela ne rend pas selon nous la question inutile ou sans fin. Au contraire, cela fait de cette question un marqueur ou révélateur des différentes définitions de la vie qui existent à des périodes distinctes ou coexistent (de manière implicite ou non) au sein d'une même période. Quelles sont ces définitions ? Pourquoi existe-t-il un tel pluralisme définitionnel au cours du temps et au sein d'une même période ?
2. **Le problème de l'inférence, du lien logique entre une définition donnée de la vie et la place donnée aux virus dans le, ou hors du, monde vivant.** Une même définition de la vie conduit-elle nécessairement, « logiquement », à une même réponse à la question « les virus sont-ils vivants » ? L'examen de ce problème permet de mettre en évidence les liens entre définition et décision dans le raisonnement scientifique.
3. **Le problème de l'articulation entre définitions et concepts d'une part, et élaboration des programmes de recherche d'autre part.** Dans quelle mesure l'adoption, implicite ou explicite d'une définition de la vie et une prise de position sur la place des virus par rapport au (reste du) monde vivant, ont-elles un impact sur les programmes de recherche ? Que peut-elle nous apprendre sur la manière dont ils sont conçus et réalisés, sur les présupposés ontologiques ou méthodologiques qui les sous-tendent ?

6 juin

Frédéric Worms (ENS)

Le moment du vivant