

FIBER (For Integrative Boost to Repair)

Institut thématique pilote : Physiopathologie, Métabolisme, Nutrition

En lien avec les instituts thématiques : Technologies pour la santé / Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie

Porteurs :

Thomas BAUMERT, Unité Inserm UMR_S1110 Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Strasbourg

Pierre-Louis THARAUX, UMR970 PARCC, Paris

Courriel de contact : contact.reseaufiber@inserm.fr

Domaine scientifique : Physiopathologie

Mots-clés : fibrose, maladies chroniques, réparation, matrice extracellulaire, médecine régénérative, inflammation, immunologie, vieillissement, dialogues inter organes, maladies chroniques, cancers, maladies non transmissibles.

Description du projet :

1/ La fibrose, importance socio-économique, enjeux cognitifs et médicaux :

Les maladies fibrosantes humaines constituent un problème de santé majeur dans le monde entier en raison du grand nombre de personnes touchées, de la connaissance incomplète de la pathogenèse du processus fibrosant, de l'hétérogénéité marquée de leur étiologie et de leurs manifestations cliniques sévères, de l'absence de biomarqueurs performants et, surtout, de l'absence actuelle d'agents thérapeutiques efficaces. La fibrose est une réponse adaptative pathologique qui détruit non spécifiquement les tissus. Elle caractérise une transformation quantitative et qualitative de la matrice extra-cellulaire qui influence le phénotype des cellules qui y résident.

Nous avons assisté à un changement d'échelle. Il ne s'agit plus seulement de comprendre et traiter les maladies fibrosantes systémiques sévères et rares (sclérodémie systémique, maladie du greffon, ...) mais de **considérer la fibrose comme processus majeur de la progression des maladies non transmissibles (MNT) chroniques communes**, en particulier cardiaques, rénales, hépatiques, broncho-pulmonaires, digestives, musculaires, endocrines ou cutanées mais également des morbidités souvent associées telles que l'obésité ou encore les cancers. Ainsi, dans le cœur, la fibrose entraîne un dysfonctionnement du remplissage, de la contraction et des arythmies. Dans le rein, elle est la voie finale commune à de nombreuses maladies et prédit l'insuffisance rénale terminale. Dans le foie, la fibrose est associée à un risque d'insuffisance hépato-cellulaire mais aussi de cancer. La fibrose du tissu adipeux affecte ses fonctions endocrines et de stockage. Ce processus est également un défi majeur en orthopédie ¹.

La fibrose est un processus pathologique universel, et pourtant, **il n'existe actuellement aucun traitement anti-fibrosant spécifique** pour ces maladies communes. **La mise en commun des approches pluridisciplinaires et dans plusieurs organes** est nécessaire pour accélérer l'identification de l'origines des myofibroblastes, les mécanismes de leur recrutement et les cascades de signalisation critiques des réactions profibrotiques qui offrirait des cibles thérapeutiques ². Il est crucial de caractériser les

changements extracellulaires et cellulaires qui font du *restitio ad integrum* de l'architecture et de la fonction tissulaire un défi biomédical.

2/ Etat actuel de la recherche nationale dans ce domaine

L'état actuel de la recherche nationale dans le domaine atteste de l'hétérogénéité mais aussi de l'intérêt pour la physiopathologie de la fibrose. *Les forces de recherches sont dispersées dans les silos des disciplines d'organe ce qui freine les découvertes en termes de physiopathologie, épidémiologie ou thérapeutique.* Il faut noter la quasi-absence d'orateurs de l'Inserm ou d'autres institutions françaises au congrès annuel du plus haut niveau international dans le domaine organisé par les Keystone Symposia [Fibrosis: Inflammation, Drivers, and Therapeutic Resolution](#), où sont présentés les concepts, technologies et résultats les plus nouveaux.

Néanmoins, des équipes de l'Inserm ont effectué des percées reconnues au plan international, par leurs publications et leurs projets innovants à risques financés notamment par le Conseil Européen pour la Recherche (ERC), l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). On retrouve par exemple des forces importantes mais dispersées dans le domaine cardiovasculaire (une vingtaine d'équipes), des maladies du foie et des voies biliaires (une dizaine d'équipes), des maladies rénales (une dizaine d'équipes), des maladies broncho-pulmonaires (une dizaine d'équipes), digestives, musculaires, dermatologiques, endocrines (une cinquantaine d'équipes).

3/ Valeur ajoutée du réseau proposé

L'objectif du réseau est d'amener une fédération de cette « nouvelle » discipline à une excellence au niveau international et participer à des projets européens ou à risque directement liés à cet effort de structuration. FIBER propose une approche intégrée qui combine la recherche fondamentale, translationnelle et clinique garantissant ainsi un parcours fluide de la découverte scientifique à l'application clinique. De plus, notre projet se distingue par son engagement important envers l'innovation technologique. Cette fusion de disciplines et de technologies placera notre projet à la pointe de la recherche dans ce domaine, promettant des avancées significatives tant pour la compréhension scientifique que pour le traitement des patients.

4/ Objectifs du réseau à court, moyen et long terme

Les objectifs scientifiques qui gouverneront le réseau sont :

- Comparer des signatures et voies mécanistiques dans plusieurs organes.
- Comparer et sélectionner les modèles ; développer des systèmes non animaux
- Mettre en exergue l'aspect translationnel.
- Développer les aspects technologiques avec l'intégration de nouvelles compétences, à l'interface de la physique, de la chimie et de la biologie, des biothérapies, en biologie computationnelle pour des approches multi-échelles.
- Fédérer tous les acteurs volontaires en physiopathologie d'organe pour en briser les silos (foie, cœur, vaisseaux, reins, poumons, fibroses ORL, du tube digestif, de la peau, des muscles, sur l'auto-immunité, etc...).
- Compte-tenu de l'impact des états de fibrose sur le développement de la pathologie cancéreuse, ce réseau brisera également la séparation traditionnelle des physiopathologies cancéreuse et non cancéreuse.

- Permettre d'augmenter le nombre de projets financés lors des 4 prochaines années et envisager à moyen terme la réalisation de programmes de recherche de grande ampleur.
- Préparer la communauté des maladies chroniques non transmissibles au montage d'un programme Inserm Impulsion, permettant ainsi de favoriser le développement de travaux interdisciplinaires de rupture via la structuration en consortia d'équipes aux compétences complémentaires.
- Préparer le dépôt d'un programme EU-doctoral network-Marie Sklodowska-Curie actions (ITN)

L'animation du réseau "FIBER" aura pour objectif de postuler à des appels à projet au niveau national et européen capitalisant sur un effet de levier sur les dépôts de projets nationaux et internationaux entre ses partenaires. Nous souhaitons organiser des webinaires réguliers (3/an) mais aussi la tenue d'un événement international annuel. Ces séminaires encourageront la fertilisation croisée des idées, la création de synergies inattendues, et renforceront le tissu collaboratif du réseau. Les webinaires permettront non seulement à la communauté française de se connaître mais permettront également à de jeunes chercheurs Français du réseau de présenter et discuter leurs travaux avec des intervenants étrangers de renommée internationale.

5/ Présentation des équipes impliquées

Une centaine d'équipes de recherche françaises ont leur activité de recherche fortement centrée sur la fibrose des MNT non cancéreuses et cancéreuses. Elles sont réparties dans 19 villes sur le territoire national et sont rattachées à 24 universités. La quasi-totalité de ces équipes sont Inserm, en mixité ou non avec d'autres organismes de recherche ; 45 d'entre elles sont rattachées à l'IT PMN, 12 à l'IT TS, 10 à l'IT Cancer, les 13 restantes étant rattachées aux IT BCDE, I3M et SP. Une dizaine d'équipes CNRS et une équipe universitaire sont également particulièrement investies sur cette thématique. En termes d'effectifs à l'Inserm, la thématique fibrose dans les MNT sont abordées par près de 200 chercheurs EPST, 140 enseignants-chercheurs et 400 HU. Cependant, il est important de noter que la fibrose est un aspect qui intéresse plus ou moins marginalement toutes les équipes qui travaillent dans le domaine des maladies chroniques non transmissibles, soit un potentiel de plus de 200 équipes françaises supplémentaires, dont 130 équipes Inserm.

6/ Références

1. Thomovsky, S.A. The Physiology Associated With "Bed Rest" and Inactivity and How It May Relate to the Veterinary Patient With Spinal Cord Injury and Physical Rehabilitation. *Front Vet Sci* **8**, 601914 (2021).
2. Rosenbloom, J., Macarak, E., Piera-Velazquez, S. & Jimenez, S.A. Human Fibrotic Diseases: Current Challenges in Fibrosis Research. *Methods in molecular biology* **1627**, 1-23 (2017).