

Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

**Date limite : 31 mars**

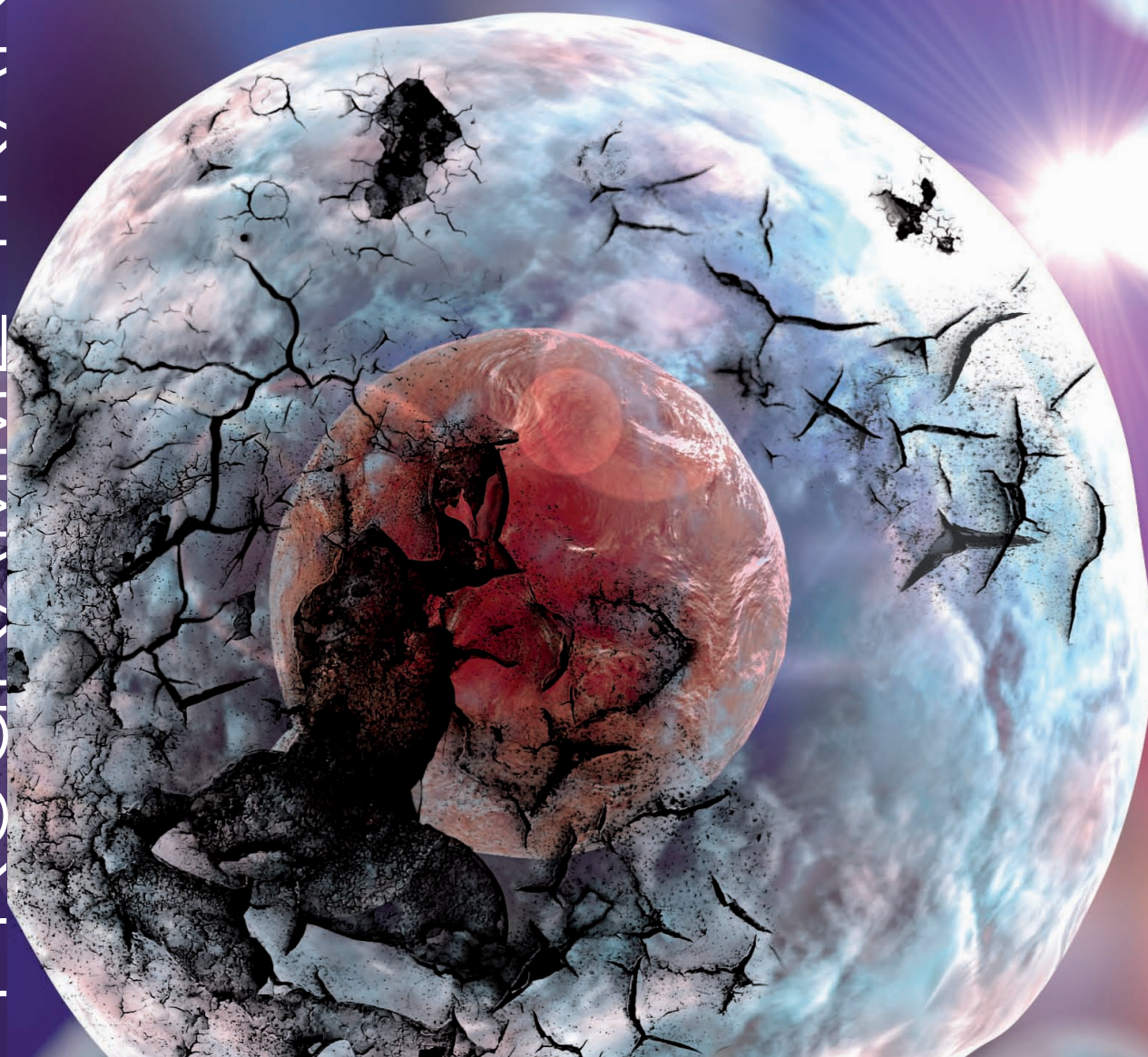
# **VIEILLISSEMENT 2016**

**Projets de recherche  
dans le domaine du vieillissement**

Soumission en ligne [www.eva2.inserm.fr](http://www.eva2.inserm.fr)

Contact [vieillissement@inserm.fr](mailto:vieillissement@inserm.fr)

PROGRAMME TRANSVERSAL





<b>1</b>	<b>PRÉSENTATION GÉNÉRALE .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>5</b>
	AXE DE TRAVAIL 1 Horloges de la sénescence : interconnexions, hiérarchie et applications médicales.....	7
	AXE DE TRAVAIL 2 Altérations fonctionnelles de la cellule âgée .....	9
	AXE DE TRAVAIL 3 Modélisation mathématique des réseaux de régulation du vieillissement normal et pathologique.....	11
<b>3</b>	<b>FONCTIONNEMENT DU PROGRAMME TRANSVERSAL.....</b>	<b>9</b>
	Gouvernance et organisation .....	12
	Mise en place du programme.....	12
	Préparation du programme transversal.....	12
	Mise en place du consortium .....	12
	Soumission de la lettre d'intention .....	12
	Co-construction des axes de travail.....	13
	Suivi du consortium.....	13
<b>4</b>	<b>CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'ÉVALUATION DES LETTRES D'INTENTION .....</b>	<b>13</b>
	Critères d'éligibilité.....	13
	Critères d'évaluation.....	14
<b>5</b>	<b>CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DU PROJET FINALISÉ .....</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>CALENDRIER DU PROGRAMME .....</b>	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT DU CONSORTIUM ...</b>	<b>15</b>
	Coordination du consortium.....	15
	Durée du projet.....	15
	Rapports scientifiques .....	15
	Engagements du coordinateur scientifique .....	16
	Publications – communication .....	16
	Propriété intellectuelle.....	16
	Accord de consortium .....	16
<b>8</b>	<b>MODALITÉS DE SOUMISSION .....</b>	<b>17</b>
<b>9</b>	<b>PUBLICATION DES RÉSULTATS .....</b>	<b>17</b>
<b>10</b>	<b>CONTACTS.....</b>	<b>17</b>

Les défis et enjeux en biologie et santé ne cessent d'évoluer et ouvrent des perspectives d'innovation. Dans ce contexte et en adéquation avec ses missions d'accélérer le progrès des connaissances de soutenir une recherche intégrée et pluridisciplinaire et d'assurer un continuum entre la recherche fondamentale et clinique, l'Inserm met en place des programmes scientifiques transversaux dont les objectifs sont de :

- structurer des communautés scientifiques dans des domaines spécifiques et prioritaires en faisant émerger des consortia nationaux interdisciplinaires qui s'appuieront sur les compétences et expertises des équipes Inserm ;
- faire de la recherche biomédicale française un acteur de premier plan dans ces domaines en accélérant l'acquisition des connaissances, leur transfert et leur valorisation, ceci en intégrant potentiellement des industriels dès la conception des programmes.

Ces programmes fédérateurs ont pour but de créer une nouvelle dynamique dans des champs innovants en développant une complémentarité de savoir-faire pour explorer des niches de recherche peu encore étudiées. Seront financés uniquement des projets collaboratifs qui se déclinent en un ensemble d'actions : plusieurs axes de travail dont la mise en œuvre reposera sur un consortium d'équipes. Ces programmes sont ouverts à des partenariats académiques et industriels à géométrie variable : soit un partenariat sur l'ensemble du programme, soit un partenariat sur un ou plusieurs axes de travail du programme uniquement.

Un questionnement scientifique à la frontière des connaissances biologiques, de nouvelles opportunités technologiques, la mise en commun des forces des équipes Inserm dans le champ du programme transversal, des retombées potentielles en termes de valorisation sociétale constituent des éléments déterminants pour la mise en place de ces programmes.

## 1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE

En 2050, un habitant sur trois sera âgé de 60 ans ou plus par rapport à 1 sur 5 en 2005 (source Insee); l'espérance de vie a presque doublé au cours du XX<sup>e</sup> siècle; l'espérance de vie à la naissance est de 79,3 ans pour les hommes et 85,5 ans pour les femmes en 2014 en France métropolitaine. On prévoit ainsi qu'une japonaise sur deux née en 2015 devrait atteindre l'âge de 100 ans. Il est un fait que le nombre de patients touchés par les maladies neurodégénératives en France est important (plus de 1 millions de personnes en 2014) et ne va cesser d'augmenter dans les années à venir. Le vieillissement est le premier facteur de risque de nombreuses pathologies comme les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, Huntington...), neuromusculaires, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les cancers, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, l'ostéoporose etc. Certaines personnes développent ces pathologies de manière prématurée, que ce soit dans les rares cas de maladies génétiques induisant des syndromes progeroïdes (dyskeratosis congenita, progéria de Hutchinson-Gilford, syndrome de Cockayne, Werner...) ou pour la population générale, à cause de prédispositions génétiques et des conditions de vie.

Le vieillissement est un processus normal lié à l'avancement du temps, qui touche l'organisme et ses fonctions dans leur ensemble. Le vieillissement est ubiquitaire du fait qu'il atteint toutes les cellules (pouvant aboutir à leur entrée en sénescence ou leur mort) ainsi que tous les tissus et organes de l'organisme. Il est en partie programmé génétiquement, expliquant que différentes stratégies de vieillissement se rencontrent dans la diversité du vivant et que des polymorphismes génétiques humains sont associés à l'espérance de vie et à la susceptibilité de développer des pathologies liées à l'âge.

Les différentes théories biologiques du vieillissement résident dans l'accumulation avec le temps de dommages moléculaires non réparés ou non réparables et issus de divers stress auxquels les cellules sont soumises. Ils conduisent à l'épuisement des systèmes de maintenance de l'homéostasie (régulation du cycle cellulaire, réponses au stress, maintien de l'état différencié, immunosurveillance, rythme circadien et régénération).

Les manifestations cellulaires du vieillissement les mieux connues sont la sénescence et la mort cellulaire, des processus qui peuvent toucher tous les types cellulaires en réponse à un stress, une accumulation de mutations ou un nombre excessif de divisions. D'autres types d'altération cellulaire au cours du vieillissement pourraient exister (appelées cellules âgées pour les distinguer des cellules sénescents) mais leur nature et leur contribution au vieillissement normal et pathologique restent encore mal comprises.

D'autre part, il ressort des études utilisant des modèles animaux que des facteurs maintenant ou stimulant l'homéostasie et/ou diminuant la sénescence et la mortalité cellulaire contribuent à ralentir le vieillissement. Ainsi, la sénescence et la mort cellulaires apparaissent comme des cibles potentiellement de grande valeur pour lutter contre un grand nombre de maladies liées à l'âge. Cependant, les relations entre ces mécanismes cellulaires et le vieillissement sont encore très mal comprises et encore peu étudiées de manière intégrée. Comprendre la complémentarité entre sénescence, mort cellulaire et altérations liées au vieillissement est donc un enjeu majeur de la recherche pour prévenir et guérir les maladies liées à l'âge.

## 2 OBJECTIFS

### OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU PROGRAMME TRANSVERSAL

À travers des approches complémentaires de biochimie, génomique, biologie moléculaire et cellulaire, des études sur des modèles *in vitro*, *in vivo* et des échantillons humains couplées à la modélisation mathématique et le criblage à haut débit, le programme transversal Vieillessement 2016 de l'Inserm vise à fédérer les équipes du domaine et celles pouvant y contribuer afin de mettre en évidence les fondements moléculaires et cellulaires des dérèglements liés au vieillissement normal ou pathologique pour identifier des cibles permettant d'en réduire ou bloquer les effets. Les équipes engagées dans le programme travailleront ensemble et collaboreront avec des partenaires privés, l'ensemble contribuant à la production de résultats fondamentaux et translationnels valorisables.

### OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PROGRAMME TRANSVERSAL

Si les liens entre sénescence cellulaire et vieillissement sont bien établis, les mécanismes qui rythment l'apparition des cellules sénescents et leur élimination dans les tissus au cours du vieillissement normal et pathologiques sont mal compris. Donc, identifier la ou les horloge(s) biologique(s) qui régulent dans le temps l'accumulation de cellules sénescents dans nos tissus est un enjeu majeur pour intervenir sur la sénescence cellulaire dans les pathologies liées à l'âge. L'interaction avec l'environnement et le style de vie pourrait aussi ralentir ou accélérer ces horloges. Connaître ces horloges devrait permettre de prédire l'âge « chronologique » ou « pathologique » d'un individu (évaluation gériatrique) et d'offrir de nouvelles opportunités d'intervention préventive ou thérapeutique dans les maladies liées à l'âge.

Nos connaissances actuelles de la biologie du vieillissement suggèrent que les horloges de la sénescence pourraient être réglées sur la division des cellules (raccourcissement des télomères), l'accumulation de molécules oxydées, des modifications chronologiques de l'épigénome (méthylation de l'ADN), le rythme circadien et des contrôles endocriniens (voie insuline), immunologiques (immunosénescence) ou bien encore neuronaux (neuroinflammation). Cependant, nous n'avons pour l'instant aucun modèle intégré rendant compte des relations de cause à effet entre ces processus dans le contexte de la sénescence cellulaire. Comprendre cette hiérarchie permettra d'identifier les principales horloges qui rythment le vieillissement et offrira donc de nouvelles opportunités pour en atténuer les effets pathologiques.

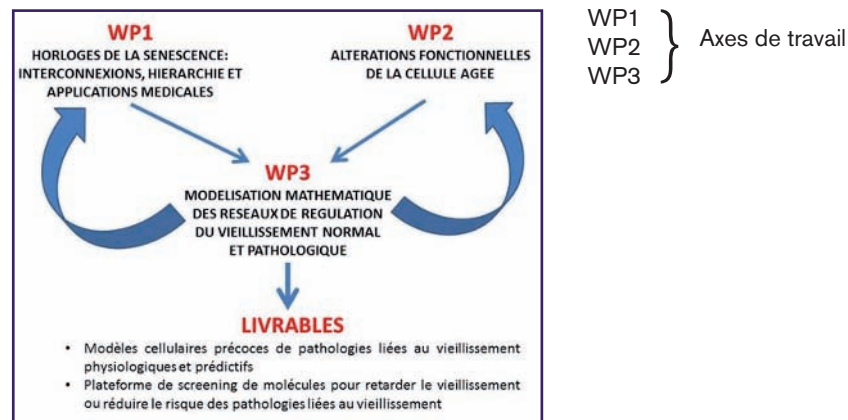
De même, la cellule âgée va subir des altérations progressives qui vont conduire à une diminution de sa capacité à maintenir son homéostasie, son métabolisme et à garder intacte sa capacité à moduler la dynamique intracellulaire nécessaire à l'intégration de ces processus cellulaires. Par exemple, ces dynamiques intracellulaires sont indispensables au maintien de l'intégrité des tissus comme les connexions neuronales en régulant par exemple l'activité synaptique. L'identification de gènes/protéines impliquées dans le vieillissement accéléré, comme par exemple les mutations responsables de maladies neurodégénératives, ont permis de révéler des mécanismes cellulaires clés comme l'autophagie, le trafic intracellulaire ou le métabolisme énergétique. Cependant, la modélisation cellulaire de ces altérations reste encore parcellaire et insuffisante et n'a pas permis d'identifier les voies d'intégration de ces mécanismes au cours du vieillissement cellulaire.

D'autres questions restent également sans réponse. Par exemple, les mécanismes moléculaires impliqués dans le vieillissement sont-ils communs à tous les types cellulaires (cellules post-mitotiques, cellules souches)? Quelle est la communauté entre les mécanismes moléculaires du vieillissement

et ceux des pathologies associées au vieillissement ? Peut-on dégager par des approches prédictives des cibles du vieillissement cellulaire normal et pathologique ? Le vieillissement cellulaire permet-il de rendre compte en soi du vieillissement systémique ? Comprendre ces mécanismes permettra d'identifier ces voies de régulation et ainsi ralentir les altérations fonctionnelles des cellules vieillissantes et/ou malades.

Les axes de travail 1 et 2 du programme transversal de l'Inserm s'attaqueront à ces questions en générant un corpus unique de données (epi)génomiques et fonctionnelles sur un nombre limité de modèles cellulaires du vieillissement dont la modélisation (axe de travail 3) permettra de :

- 1 proposer un modèle intégré des principales horloges de la sénescence ;
- 2 identifier les voies régulant l'homéostasie cellulaire et son altération au cours du vieillissement ;
- 3 identifier des gènes et des voies de signalisation clefs dont la relevance en médecine humaine pourra être testée dans des modèles cellulaires de pathologies liées à l'âge et dans des échantillons issus de patients ;
- 2 développer de tests cellulaires originaux permettant de cribler des molécules agissant sur l'apparition et l'élimination des cellules sénescents et/ou sur l'homéostasie et la survie des cellules.



## AXE DE TRAVAIL 1 Horloges de la sénescence : interconnexions, hiérarchie et applications médicales

La sénescence cellulaire peut être définie comme une réponse au stress aboutissant à un arrêt irréversible de la division. Elle peut être causée par des causes endogènes (raccourcissement excessif des télomères ou stress oxydatif) ou exogènes (exposition à des génotoxiques). Les cellules sénescents sont caractérisées par un arrêt irréversible du cycle cellulaire et la création d'un environnement pro-inflammatoire (facteurs du phénotype sécrétoire associé à la sénescence [SASP] et de remodelage tissulaire). Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs véritablement spécifiques des cellules sénescents mais une combinaison de marqueurs a permis de montrer que ces cellules s'accumulent avec l'âge dans nos tissus. Un excès de cellules sénescents apparaît contribuer de manière déterminante à la physiopathologie de nombreuses maladies liées à l'âge. Des études faites dans des modèles animaux montrent que réduire l'apparition de cellules sénescents ou favoriser leur élimination peut diminuer la gravité des manifestations pathologiques du vieillissement.

Le modèle actuel, encore peu étayé expérimentalement, est que les horloges biologiques qui déterminent au cours du temps les taux d'apparition et d'élimination des cellules sénescents dans les tissus sont principalement réglées sur des processus programmés (par ex. raccourcissement des télomères), cumulatifs (par exemple, stress oxydatif) ou immunologiques (immunosénescence).

Cependant, les relations de cause à effet entre ces processus, voire d'autres horloges biologiques comme le rythme circadien, ou d'autres altérations cellulaires rencontrées au cours du vieillissement, comme l'autophagie, sont encore très mal comprises. Comprendre cette hiérarchie est une clef pour identifier les mécanismes des horloges du vieillissement et donc pour en atténuer les effets pathologiques.

#### → Questions scientifiques et verrous

L'enjeu de l'axe de travail 1 est de mieux connaître les horloges qui vont déterminer l'accumulation des cellules sénescents dans nos tissus au cours du vieillissement. L'enjeu médical est de développer de nouvelles méthodes de prévention (*healthy aging*) et de guérison des maladies liées à l'âge comme les maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, neuromusculaires, le diabète de type II et la BPCO. Certaines de ces méthodes, modulant les mécanismes fondamentaux du vieillissement, pourraient être utilisées pour prévenir ou soigner plusieurs de ces pathologies. Par exemple, une intervention pharmacologique visant à prévenir l'accumulation de cellules sénescents dans les tissus pourrait retarder voire empêcher l'apparition de pathologies du vieillissement.

Pour cela, deux verrous de la biologie du vieillissement doivent être levés :

- **un premier verrou concerne les horloges biologiques qui déterminent l'apparition des cellules sénescents.** Classiquement, l'accumulation progressive des altérations cellulaires du vieillissement peut être causée par le raccourcissement excessif des télomères dans les cellules somatiques en division et la formation de composants cellulaires endommagés (modifications oxydatives de l'ADN, protéines carbonylées...). Mieux comprendre les relations de cause à effet entre ces deux « drivers » de la sénescence cellulaires et les autres altérations cellulaires qui accompagnent le vieillissement (stabilité du génome, épigénétique, protéostase, autophagie, métabolisme, rythme circadien, cellule souche et inflammation) nous informera sur les horloges biologiques qui déterminent l'apparition des cellules sénescents.

La stratégie sera d'analyser, dans un nombre limité de modèles cellulaires de la sénescence et de manière comparative et intégrée, les conséquences cellulaires d'un dysfonctionnement des télomères et d'un stress oxydatif. Les fonctions cellulaires étudiées concerneront les voies de réponse au stress, le cycle cellulaire, la stabilité du génome, les télomères, l'expression des gènes, l'épigénome, le métabolisme énergétique, la protéostase et le rythme circadien. Pour établir les mécanismes moléculaires à la base de ces interconnexions, les cibles génomiques des facteurs de transcription orchestrant les différentes fonctions concernées seront identifiées ;

- **un autre verrou est de comprendre comment certaines cellules sénescents persistent dans les tissus alors que d'autres sont éliminées par le système immunitaire (immunosurveillance de la sénescence).** La réponse à cette question révélera les mécanismes immunologiques qui régulent la persistance tissulaire des cellules sénescents.

La stratégie ici sera d'étudier comment une cellule sénescence est reconnue et éliminée par le système immunitaire.

#### → Livrables

- Dans un nombre limité et représentatif de modèles cellulaires de la sénescence : établissement d'un corpus unique de données de la sénescence cellulaire pour modéliser les horloges biologiques du vieillissement et comparer avec les altérations se produisant dans des cellules de patients atteints de pathologies liées au vieillissement (en lien avec l'axe de travail 3).
- Identification de biomarqueurs pouvant être pertinents en clinique pour la détection précoce des pathologies liées à l'âge et l'évaluation gériatrique de la fragilité des personnes âgées.
- Développement de marqueurs spécifiques des cellules sénescents pouvant être utilisés à des fins de recherche sur des modèles de vieillissement et des études cliniques.



- Réponse sur la pertinence de cibler les télomères et le stress oxydant dans les pathologies liées à l'âge.
- Compréhension des mécanismes immunitaires et pro-inflammatoires liés au vieillissement, en particulier la neuroinflammation.
- Mécanismes contrôlant l'immunosurveillance des cellules sénescentes.
- Développement de nouveaux tests cellulaires de criblage fonctionnel et pharmacologique de molécules « téloprotectrices » et « sénotoxiques ».

## AXE DE TRAVAIL 2 Altérations fonctionnelles de la cellule âgée

Les données actuelles permettent de faire l'hypothèse que le vieillissement cellulaire et tissulaire normal pourrait être lié à une perte du maintien de l'homéostasie des cellules conduisant à une baisse de performance du contrôle de qualité des macromolécules et des organites ainsi qu'une diminution du métabolisme énergétique. Ces mécanismes et/ou fonctions cellulaires sont altérés par le stress et l'environnement mais également par des mutations et/ou prédispositions génétiques responsables de pathologies neurodégénératives ou liées à l'âge.

Parmi ces fonctions cellulaires, l'autophagie, mécanisme essentiel de recyclage de composants cytoplasmiques (organites et protéines), le protéasome, mécanisme de dégradation des protéines nucléaires et cytoplasmiques, et plus généralement le contrôle qualité de la biosynthèse, le *turn-over* et l'élimination des protéines, lipides et organites, leur transport et leur fonction sont des cibles privilégiées du vieillissement et des pathologies associées au vieillissement. La dynamique et/ou le trafic des organelles et molécules permettant d'intégrer ces fonctions entre les différents compartiments intracellulaires ainsi qu'au niveau des organes en favorisant les connexions et communications intercellulaires sont également altérés dans ces pathologies liées à l'âge. Ces phénomènes sont particulièrement prégnants dans les cellules non renouvelées comme les neurones ou l'épithélium pigmenté rétinien (EPR).

En outre, il est envisageable qu'au cours de leur division, les cellules souches (par ex. neurales et/ou hématopoïétiques) perdent progressivement en capacité de contrôle-qualité « non pathologique » au fur et à mesure de leur vieillissement. Ces capacités pourraient être dramatiquement réduites dans les pathologies neurodégénératives. En effet, leur dysfonctionnement est clairement lié à des pathologies graves comme la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, de Huntington et la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

### → Questions scientifiques et verrous

- 1 Quels sont les facteurs régulant l'activité autophagique (macroautophagie, autophagie dépendante des chaperones et formes sélectives d'autophagie telles que la mitophagie, la lipophagie et l'agrèphagie) au cours du vieillissement en fonction du type cellulaire et sous l'action de facteurs tels que le stress ?
- 2 Quelles sont les relations entre métabolisme énergétique, notamment dans les pathologies cardiaques et neurodégénératives, l'organisation des membranes dans le cas du diabète et l'accumulation de protéines pathologiques et de lipofuscine dans les maladies neurodégénératives et les acteurs moléculaires impliqués (PINK, Parkin-1, LRKK1, huntingtine etc.) ?
- 3 Quels sont les mécanismes moléculaires et cellulaires régulant la machinerie du contrôle de qualité des protéines et de l'élimination des protéines mal repliées et/ou endommagées, leur régulation par les voies de réponses au stress (NRF2, HSF, UPR, FOXO...), l'insertion et le contrôle-qualité des protéines mitochondriales et membranaires, la qualité des modifications notamment glycosylations des protéines, le métabolisme des lipides, notamment cholestérol et acides gras polyinsaturés, au cours du vieillissement cellulaire et l'impact de l'accumulation de ces composants intracellulaires modifiés sur le métabolisme de la cellule âgée et son implication dans le vieillissement cellulaire ?

- 4 Quel est l'impact du vieillissement normal et pathologique sur la dynamique intracellulaire, en particulier: quels sont les mécanismes moléculaires régulant l'efficacité du transport des mitochondries et des autres organites intracellulaires?; quelle est la contribution des dérégulations du métabolisme énergétique sur ces dynamiques ?; quels sont les liens entre efficacité des systèmes d'autophagie, du protéasome, et du système endosomal-lysosomal et la dynamique intracellulaire des organites, au cours du vieillissement normal et pathologique ?
- 5 Comprendre la propagation intercellulaire de protéines mal repliées et organites défectueux : le vieillissement vu comme une maladie infectieuse sur un mode prion. Il s'agira de déterminer si ce mécanisme peut contribuer à propager un « signal vieillissement » entre les cellules et les tissus.
- 6 Comprendre l'évolution de capacités d'auto-renouvellement et de différenciation des cellules souches au cours du vieillissement afin de savoir si le vieillissement pourrait être lié à une baisse de qualité des cellules souches au cours de leur division pendant le vieillissement entraînant un changement phénotypique des nouvelles cellules générées. Ceci concerne les cellules myéloïdes et les cellules souches adultes du cerveau.
- 7 Quel est l'impact du vieillissement sur les fonctions des cellules myéloïdes et des lymphocytes, le statut immunitaire privilégié du système nerveux central (qui peut être modifié dans les maladies neurodégénératives) et sur les mécanismes qui régulent les différentes phases de l'inflammation ?

#### → Livrables

- Détermination de l'activité autophagique en fonction du type et statut cellulaire au cours du vieillissement et identification des mécanismes régulateurs sous-jacents.
- Identification des mécanismes régulant la machinerie du contrôle de qualité des protéines et de l'élimination des protéines mal repliées et/ou endommagées et son altération au cours du vieillissement.
- Identification des facteurs contrôlant les métabolismes lipidiques et glucidiques au cours du vieillissement.
- Détermination de la contribution des dérégulations du métabolisme énergétique sur les dynamiques intracellulaires au cours du vieillissement et identification des mécanismes régulateurs sous-jacents.
- Identification des mécanismes contrôlant la propagation intercellulaire de protéines mal repliées et d'organites défectueux et leur évolution fonctionnelle au cours du vieillissement.
- Identification des mécanismes modifiant le statut immunitaire du système nerveux central au cours du vieillissement normal et pathologique.
- Identification des facteurs contrôlant la qualité des cellules souches au cours du vieillissement.
- Validation de cibles d'intérêt dans la compréhension et la prise en charge des pathologies associées au vieillissement.
- Nouveaux tests cellulaires permettant le criblage sur des *read-out* âge-dépendants.

### AXE DE TRAVAIL 3 Modélisation mathématique des réseaux de régulation du vieillissement normal et pathologique

#### → Questions scientifiques et verrous

L'objet de cet axe de travail est l'intégration et l'analyse des données générées dans les deux précédents axes, notamment grâce à la modélisation mathématique des processus de vieillissement normal et pathologique et de leur régulation. Plus spécifiquement il s'agit, quand cela est possible, de définir ou sélectionner un modèle en adéquation avec les connaissances biologiques et les données générées qui permettra ensuite la génération de nouvelles hypothèses, de prédictions selon différentes interventions. Les hypothèses de travail suscitées pourront être ainsi vérifiées *via* l'apprentissage du modèle avec les données recueillies et/ou *via* la comparaison de différents modèles. Ainsi, l'articulation entre raccourcissement des télomères et accumulation de composants cellulaires endommagés pourrait être mieux définie par la comparaison des différents modèles et leur adéquation aux données ainsi que par l'analyse quantitative des effets à travers les estimations de paramètres.

L'obtention de modèles de vieillissement permettra l'évaluation *in silico* des conséquences des perturbations des éléments du système. Ainsi, ces approches prédictives permettront de mieux comprendre les processus pathologiques en identifiant les points clefs du système et d'identifier des interventions thérapeutiques potentielles.

#### → Livrables

- Constructions de modèles de vieillissement normal et pathologique.
- Identification des paramètres et/ou processus majeurs influençant le vieillissement normal et pathologique.
- Prédiction *in silico* de nouvelles cibles thérapeutiques.

### PERSPECTIVES DU PROGRAMME VIEILLISSEMENT

Le programme transversal Vieillessement 2016 s'inscrit dans une démarche de partenariat public/privé. Si les objectifs scientifiques sont ambitieux au niveau de l'intégration bioinformatique des données produites, la connaissance acquise au cours du déroulement des axes de travail va permettre de générer des nouveaux modèles cellulaires précoces de pathologies liées au vieillissement qui seront plus physiologiques et plus prédictifs après validation chez les patients grâce aux études translationnelle de suivi de cohortes. Ces modèles à très forte valeur ajoutée pourront ensuite être à l'origine de nouveaux partenariats public/privé pour réaliser des criblages pharmacologiques, identifier de nouvelles voies pharmacologiques, anticiper et/ou contrôler le vieillissement pathologique.

Les connaissances créées grâce à l'étude intégrée des mécanismes liés au vieillissement constitueront une base de données unique, à fort potentiel de valorisation, à partir de laquelle la communauté scientifique industrielle ou académique pourra tester ses hypothèses et prédire les effets d'une ou plusieurs altérations cellulaires sur les processus pathologiques, va avoir un effet catalyseur sur la mise en place de futurs projets innovants. La dynamique et le succès du consortium « Vieillessement » va permettre de mobiliser d'autres équipes scientifiques.

Le programme va également mettre en place, sur le plan méthodologique, de nouveaux protocoles expérimentaux afin d'assurer la standardisation et la robustesse des analyses des processus cellulaires et la comparaison des modèles d'étude. Cette méthodologie validée permettra, par la suite, l'intégration de données robustes et de qualité dans la base de données, qui enrichiront le modèle bioinformatique et amorcera un cycle vertueux de création de la connaissance. La robustesse et la

fiabilité des prédictions seront un atout majeur pour les futures collaborations internationales académiques et/ou avec les grands industriels.

### 3 Fonctionnement du programme transversal

#### Gouvernance et organisation

*Le programme transversal* : il repose sur la mise en place d'un consortium scientifique, organisé autour d'axes de travail scientifiques, composés chacun d'un nombre d'équipes scientifiques pouvant varier selon les objectifs abordés. Ce consortium sera dirigé par un coordinateur scientifique et assisté par les responsables de chaque axe de travail.

*Le comité d'experts scientifiques* : il a pour mission de sélectionner les lettres d'intention, d'émettre des recommandations sur les orientations du programme transversal, de conseiller des rapprochements entre les équipes pour la constitution des axes de travail et d'approuver le projet scientifique finalisé. Il est composé d'experts étrangers internationaux et des directeurs des instituts thématiques de l'Inserm concernés.

*Le comité de pilotage* : il a pour mission d'assurer le suivi du projet scientifique. Il est sous la direction de l'Inserm et est composé du coordinateur scientifique du consortium, des responsables scientifiques des axes de travail, des directeurs d'instituts thématiques du domaine concerné et, le cas échéant, de représentants des membres partenaires du programme.

#### Mise en place du programme

##### Préparation du programme transversal

Un groupe de travail composé d'experts<sup>1</sup> du domaine a dressé une liste des enjeux scientifiques à relever pour fédérer des compétences complémentaires. Ce travail de réflexion a abouti à la définition du programme proposé.

##### Mise en place du consortium

Le consortium est organisé autour d'axes de travail. La participation aux différents axes de travail se fera en deux étapes : une étape de sélection des candidats par le comité d'experts scientifiques sur la base de lettres d'intention (voir **Critères d'évaluation** p. 13) suivie d'une étape de co-construction des axes de travail (voir p. 13).

##### Soumission de la lettre d'intention

Un chercheur seul ou en équipe peut soumettre une lettre d'intention. Cette lettre d'intention précisera dans quel axe de travail du programme la candidature s'inscrit et décrira de quelle façon les compétences et savoir-faire du chercheur ou de l'équipe peuvent permettre de lever un ou plusieurs verrous conceptuels et/ou technologiques identifiés comme axes scientifiques prioritaires dans le programme transversal.

---

<sup>1</sup> **Composition du groupe de travail**

Patrice Codogno (Paris), Eric Gilson (Nice), Bertrand Friguet (Paris), Frédéric Saudou (Grenoble), Stéphane Haik (Paris), Florian Sennlaub (Paris), Pierre Golstein (Paris)

### Co-construction des axes de travail

À l'issue de la sélection des lettres d'intention, l'établissement coordinateur (Inserm), sur les propositions et recommandations du comité d'experts scientifiques, invitera les candidats sélectionnés à se regrouper par axe de travail et à contribuer à la rédaction d'un projet scientifique. Ce projet sera présenté devant le comité de pilotage et le comité d'experts scientifiques, au cours d'un séminaire de réflexion.

À l'issue de ce séminaire, et en tenant compte des recommandations des comités, le coordinateur scientifique du consortium déposera à l'établissement coordinateur (Inserm) un projet scientifique finalisé précisant l'apport de chaque équipe, les objectifs et les retombées attendues. À l'issue de la construction du programme, un plan de financement sera précisé sur 3 ans et des sources de financements extérieurs identifiées.

### Suivi du consortium

Le comité de pilotage organisera chaque année une assemblée générale regroupant, en plus de son comité, le comité d'experts scientifiques et les scientifiques impliqués dans le consortium. Au cours de cette assemblée, seront présentées et discutées les avancées du programme transversal, les prochaines étapes à franchir et, le cas échéant, les propositions de nouvelles orientations à apporter.

## 4 CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'ÉVALUATION DES LETTRES D'INTENTION

### Critères d'éligibilité

Pour être considérée éligible, la lettre d'intention doit satisfaire les conditions suivantes :

- la lettre d'intention de participation au consortium doit répondre aux objectifs du présent appel à projets et s'inscrire dans au moins un des axes de travail décrits dans le point 2 ;
- le chercheur doit être un chercheur ou un enseignant-chercheur titulaire travaillant au sein d'une équipe labellisée par l'Inserm. Il peut, pour les besoins du projet, proposer l'association de chercheurs ou d'équipes relevant d'autres établissements, avec l'accord de ces derniers ;
- le chercheur devra préciser :
  - son implication en temps dans le projet ;
  - les ressources, notamment en personnel ou en équipement, qu'il entend mobiliser pour la réalisation du programme transversal, en accord avec les responsables des établissements partenaires.

### Critères d'évaluation

Après vérification des critères d'éligibilité, les lettres d'intention sont soumises à une évaluation par le comité d'experts scientifiques. Les lettres d'intention ne satisfaisant pas aux critères d'éligibilité ne sont pas évaluées.

Les critères d'évaluation sont les suivants :

- **Qualité et originalité des recherches proposées**
  - Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche
  - Caractère innovant et progrès par rapport à l'état de l'art
- **Savoir-faire/compétences**
  - Pertinence des compétences par rapport aux objectifs du programme
  - Possibilité d'associer les compétences dans un large réseau
- **Excellence de ou des équipes**
  - Reconnaissance internationale
  - Compétences des responsables d'équipe dans leur discipline
- **Qualité de l'environnement de recherche**
  - Ressources humaines mobilisées dans le programme
  - Infrastructure à disposition pour réaliser le programme
- **Innovation/compétition**
  - Caractère innovant du projet par rapport aux enjeux scientifiques internationaux ou par rapport à la compétition internationale
- **Retombées attendues**
  - Impact des retombées en termes de lever de connaissances et de verrous technologiques
  - Articulation du projet dans la construction de consortium en réponse aux appels internationaux

## **5 CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DU PROJET FINALISÉ**

Pour être considéré éligible, le projet finalisé doit satisfaire les conditions suivantes :

- le projet doit répondre aux objectifs du programme transversal ;
- chaque axe doit associer au minimum deux équipes aux compétences complémentaires, dont au moins l'une d'entre elles doit provenir d'une unité de recherche de l'Inserm ;
- le coordinateur du consortium scientifique doit s'impliquer significativement dans le projet.

## 6 CALENDRIER DU PROGRAMME

<b>Date de publication de l'appel à projets</b>		février 2016
<b>Ouverture du site de soumission des projets</b>		février 2016
<b>Date limite de soumission de la lettre d'intention</b>	Soumission électronique de la lettre d'intention	mars 2016
<b>Réunion du comité d'experts scientifiques pour la sélection des lettres d'intention</b>		avril 2016
<b>Travail de co-construction des axes de travail</b>		avril à juin 2016
<b>Séminaire et présentation des axes de travail</b>		juin 2016
<b>Date limite de soumission du projet finalisé</b>	Soumission du projet à l'établissement coordinateur	juillet 2016
<b>Discussions avec les partenaires</b>		juillet à septembre 2016

## 7 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT DU CONSORTIUM

### Coordination du consortium

L'établissement coordinateur du consortium est l'Inserm. Il est responsable de la mise en place du projet retenu dans le cadre du programme et, le cas échéant, de la formalisation de la collaboration entre les établissements partenaires (publics ou privés), *via* notamment la mise en place d'un accord de consortium, de la production des livrables du projet dont la production des rapports scientifiques, de l'organisation des réunions d'avancement et de la communication des résultats. Les établissements partenaires désignent les personnes morales de droit public ou de droit privé dont les unités partenaires sont impliquées dans le programme transversal. Les unités partenaires désignent notamment les unités de recherche, les services ou les équipes impliqués dans la réalisation du projet et placés sous la responsabilité d'un ou plusieurs établissements partenaires.

Dans le cas d'association au consortium d'unités partenaires non Inserm, celles-ci devront avoir l'accord préalable de leur tutelle.

### Durée du projet

Elle est de 3 ans.

### Rapports scientifiques

Le coordinateur scientifique du consortium adresse des rapports scientifiques selon les modalités définies ci-dessous à l'établissement coordinateur.

Leur transmission suit le calendrier suivant :

- un rapport d'étape 6 mois après le début du projet ;
- un rapport à mi-parcours du projet ;
- un rapport final au plus tard 2 mois après la fin du projet.

L'évaluation scientifique des rapports scientifiques intermédiaires et finaux réalisée par le comité de pilotage peut conduire l'Inserm à solliciter des informations complémentaires, à suspendre ou à mettre fin au soutien financier accordé en cas de non-respect du projet ou d'utilisation du financement pour un autre projet.

### **Engagements du coordinateur scientifique**

Le coordinateur scientifique du consortium, est tenu, le cas échéant, d'informer l'Inserm et ses partenaires le cas échéant *via* le comité de pilotage de toute modification substantielle du projet de recherche ou des difficultés entravant la réalisation du projet.

Il s'engage également à participer activement aux opérations de suivi du projet organisées par l'Inserm (séminaires de restitution, colloques...).

### **Publications – communication**

Toutes les publications issues du projet de recherche font mention du soutien financier selon ces termes :

« Avec le soutien financier de l'Inserm dans le cadre du programme transversal »

Ces publications sont transmises à l'Inserm pour information, dans les meilleurs délais et au plus tard dans les cinq (5) jours suivant la publication.

### **Propriété intellectuelle**

Les résultats issus du projet appartiennent à l'Inserm et aux établissements partenaires du projet. Ainsi, les règles de propriété et d'exploitation des résultats issus du projet sont définies comme suit :

- entre partenaires de mixité dans le cadre d'une structure mixte de recherche : les règles applicables sont celles généralement en vigueur entre lesdits partenaires de mixité (convention de mixité notamment) ;
- entre partenaires associés à plusieurs structures de recherche, ces règles seront définies dans un accord de consortium séparé.

### **Accord de consortium**

La rédaction d'un accord de consortium est fortement conseillée, notamment pour gérer les aspects de gouvernance du projet, de propriété intellectuelle et de valorisation des résultats. Elle devient obligatoire dès qu'un établissement partenaire de droit privé devient un établissement partenaire du programme.



## 8 MODALITÉS DE SOUMISSION

### Soumission de la lettre d'intention

La soumission du dossier de candidature comporte une étape obligatoire : l'inscription sur le site Eva de l'Inserm et soumission de la lettre d'intention en ligne.

Cette procédure de soumission, à partir du site Eva de l'Inserm, comprend :

- l'identification du candidat (nom, prénom et email) permettant la réception d'un code utilisateur et d'un mot de passe donnant accès à un espace personnel sécurisé sur Eva ;
- le dépôt de la lettre d'intention sur le site Eva.

**Date limite de soumission : 31 mars 2016**

**Il est fortement conseillé de ne pas attendre la date limite de clôture de l'appel pour soumettre sa lettre d'intention.**

### Soumission du projet finalisé

La soumission se fera auprès de l'établissement coordinateur, l'Inserm.

## 9 PUBLICATION DES RÉSULTATS

La liste des candidats sélectionnés sur lettres d'intention sera publiée sur le site Eva de l'Inserm.

## 10 CONTACTS

Pour toute information, vous pouvez contacter :

- pour les aspects scientifiques et techniques : institut thématique NNP [vieillissement@inserm.fr](mailto:vieillissement@inserm.fr)
- pour les questions relatives à la soumission électronique [eva@inserm.fr](mailto:eva@inserm.fr)





**Inserm,  
la recherche en sciences  
de la vie et de la santé**

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un organisme dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine.

Il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient.

Il est membre fondateur de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), qui organise la coordination de la recherche au sein d'instituts thématiques multiorganismes.