

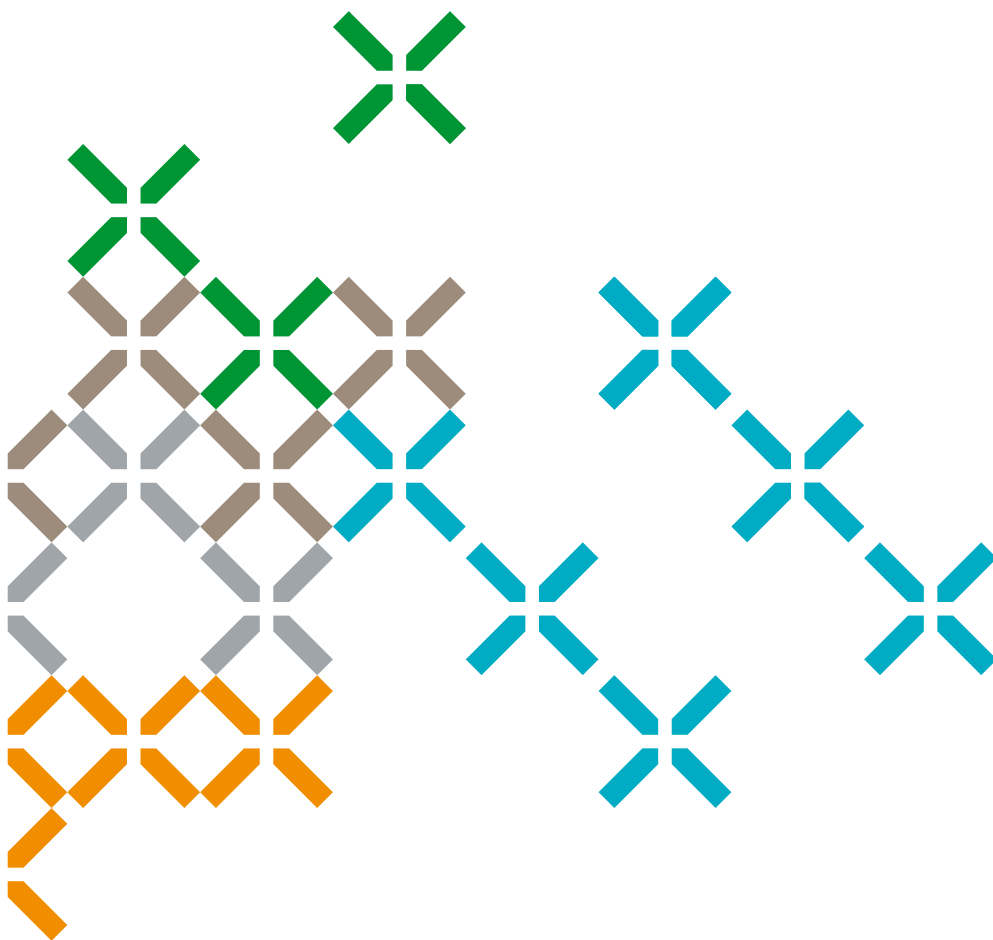
---

**SystemsX.ch**

L'initiative suisse en  
Biologie Systémique



**SystemsX.ch**  
The Swiss Initiative in Systems Biology



## **SystemsX.ch**

L'initiative suisse en Biologie Systémique ...

- ... 1000 scientifiques
- ... 200 groupes de recherche
- ... 11 universités et instituts de recherche
- ... travaillent ensemble dans un cadre interdisciplinaire

# Un modèle pour la politique suisse de la recherche

Par **Ralph Eichler**

La Biologie Systémique est considérée comme la prochaine grande étape de la recherche biologique après le déchiffrement du patrimoine génétique humain. Elle devrait permettre aux scientifiques non seulement d'épeler, comme aujourd'hui, la langue de la vie, mais aussi d'apprendre à la lire et à la comprendre – le défi est de taille, mais aussi riche en perspectives. L'industrie pharmaceutique et biotechnologique espère trouver, grâce à la Biologie Systémique, de nouvelles voies vers de nouveaux médicaments.

La Suisse entend être dans le peloton de tête en Biologie Systémique et atteindre le top niveau mondial. Aussi plusieurs centaines de millions de francs de moyens publics et privés seront-ils investis ces prochaines années dans cette discipline d'avenir. La Biologie Systémique coûte cher, car elle nécessite des plates-formes technologiques onéreuses qu'une université suisse ou un institut de recherche ne peut pas se payer à elle ou lui seul. C'est pourquoi des hautes écoles suisses et d'autres institutions de recherche ont réuni leur savoir et leurs ressources et lancé en 2007 l'initiative de recherche SystemsX.ch. A cette date, huit universités et trois autres institutions scientifiques participent, sur un mode alliant coopération et concurrence, à ce qui est actuellement la plus importante initiative de recherche menée en Suisse.

La Biologie Systémique est une branche scientifique interdisciplinaire. La modélisation mathématique de processus biologiques y joue un rôle central et exige une étroite collaboration entre biologistes, physiciens, chimistes, mathématiciens, médecins et informaticiens. Cette coopération interdisciplinaire, qui implique à la fois la théorie, l'observation et la modélisation, vise à faire de la biologie une science quantitative.

Le Fonds National Suisse de la recherche scientifique (FNS) assure la supervision scientifique de SystemsX.ch. Il contrôlera la qualité des grands projets de recherche, de technologie et de développement ainsi que des thèses de doctorat interdisciplinaires encouragés par SystemsX.ch et évaluera le déroulement des recherches. Le FNS a institué à cet effet un comité international d'experts très qualifiés. Ce contrôle indépendant doit garantir et promouvoir la compétitivité internationale de SystemsX.ch.

En ma qualité de président du Conseil de surveillance (Board of Directors), je tiens à renforcer la collaboration avec l'industrie dans la recherche. Etant donné les différences entre secteurs public et privé quant à leurs objectifs et à leurs cultures, de tels partenariats sont certes difficiles à constituer, mais ils sont absolument nécessaires pour assurer le succès de la recherche dans des directions novatrices et complexes telles que la Biologie Systémique. SystemsX.ch est de mon point de vue une initiative sans pareil. Cette conjonction des volontés est un modèle nécessaire pour une politique de la recherche qui entend mettre en œuvre de nouveaux projets de façon efficace.



**«SystemsX.ch est une initiative sans pareil.»**

**Prof. Dr. Ralph Eichler**  
Président du Conseil de surveillance de SystemsX.ch.  
Président de l'EPF de Zurich.



Leadership en Biologie Systémique. Ruedi Aebersold (à droite) est professeur de Biologie Systémique à l'EPF de Zurich et président du comité scientifique de SystemsX.ch. Ron Appel (à gauche) est professeur de bioinformatique à l'Université de Genève et directeur de l'Institut Suisse de Bioinformatique (SIB).

# Qu'est-ce que la Biologie Systémique? – ou la langue de la vie

**Dans un projet gigantesque, des scientifiques ont «épelé» le génome humain, mais n'ont pas vraiment compris le livre de la vie. La Biologie Systémique veut les aider à apprendre la langue de la vie.**

**Par Ruedi Aebersold**

La cellule est la brique élémentaire en même temps que la plus petite unité du vivant. Au cours du siècle passé, en recourant à des méthodes microscopiques au sens large, les biologistes ont pénétré toujours plus profondément dans la cellule et l'ont disséquée en ses composants moléculaires. Cette biologie peut être décrite de façon pertinente comme biologie moléculaire. Et à l'instar des physiciens dans leur chasse aux unités ultimes et insécables de la matière, les biologistes ont rencontré des composants toujours plus petits. Mais, curieusement, à chaque tour de la molette du microscope et à chaque nouvelle étape de l'analyse, la vie se faisait toujours plus évasive, laissant place à la chimie et à la physique.

Vers la fin du 20e siècle, un mouvement contraire s'est amorcé dans lequel les biologistes ont fait des emprunts aux géographes. Le but était de dresser des cartes montrant quels gènes sont localisés où dans le génome. Le point culminant de cette évolution fut sans aucun doute le séquençage du génome humain, dont l'achèvement fut annoncé pendant l'été 2000 par le président des USA Bill Clinton et le Premier ministre britannique Tony Blair. Dès lors, le déchiffrement, voire le décodage du patrimoine génétique, était sur toutes les lèvres et les attentes que Clinton et Blair avaient suscitées, avant tout dans le domaine des applications médicales, étaient gigantesques.

Aujourd'hui, le génome d'un organisme est publié presque chaque semaine. Il s'agit en fait d'énormes exercices d'épellation. Ce n'est pas peu de chose et présente une utilité certaine, mais l'on n'en tire cependant pas plus que d'un livre écrit avec un alphabet certes connu, mais dans une langue qui ne l'est pas.

## La grammaire de la vie

La Biologie Systémique peut se comprendre comme une tentative d'apprendre la langue de la vie. Et ceci signifie bien davantage que d'épeler une phrase ou un livre. Seul qui connaît les mots comprend les phrases, et seul qui comprend les phrases peut s'ouvrir au contenu d'un livre. Traduit en termes linguistiques, la Biologie Systémique explore la sémantique, la syntaxe et la grammaire de la langue biologique: un mot correspond par exemple à une protéine, une phrase à une voie métabolique, et le contenu ou le sens du livre engloberait la totalité des interactions se produisant dans une cellule.

Apprendre la langue de la vie est ambitieux, et nous les biologistes n'y parviendrons pas seuls. Il y a un demi-siècle, des physiciens tels que Francis Crick ont révolutionné la biologie – avec le biologiste James Watson, Crick a élucidé la structure de l'ADN, le matériel génétique. De façon semblable, la Biologie Systémique a besoin de collaborer avec des scientifiques d'autres disciplines. Cette fois, l'inspiration vient en premier lieu de l'informatique et des mathématiques, mais le savoir des physiciens et chimistes est aussi requis. Si ces disciplines étudient et apprennent ensemble la langue de la vie, il existe une chance réelle de récolter les fruits des projets sur le génome humain.

## Du modèle à la réalité

La modélisation mathématique des processus biologiques jouera un rôle essentiel à cet égard. Il en résulte une interaction entre théorie, observation et expérimentation – une procédure qui fournit depuis des siècles de nouvelles connaissances en physique. Il faut toutefois se garder de comparaisons trop simplistes. Le temps météorologique et le climat par exemple peuvent être assez bien représentés et calculés aujourd'hui dans des modèles mathématiques. Mais le temps météorologique n'a pas de génome, il a oublié sa genèse au plus tard au bout de deux semaines. Tandis que les fonctions et processus biologiques ont toujours une origine – l'évolution. Ce qui veut dire que nous, les biologistes systémiques, ne pouvons vraiment comprendre la langue de la vie, et donc des êtres vivants, que si nous considérons les deux comme résultats de l'évolution.

**«Nous autres biologistes systémiques ne comprendrons vraiment les organismes vivants que si nous les considérons comme résultats de l'évolution.»**



encourage les thèses de doctorat interdisciplinaires de jeunes scientifiques qui sont formés pour devenir la première génération de spécialistes en Biologie Systémique. Il faut s'attendre à devoir prendre des risques dans les projets pilotes interdisciplinaires: des scientifiques d'au moins deux disciplines sont autorisés à se lancer pour une année dans un tel projet qui n'obtiendrait normalement pas de subside de recherche. La satisfaction sera d'autant plus grande si la percée réussit. La feuille intercalaire à la fin de la brochure donne un aperçu de l'ensemble des projets de recherche.

Le Fonds National Suisse de la recherche scientifique (FNS) veille à la qualité de la recherche. Il évalue les grands projets de recherche et les thèses de doctorat interdisciplinaires et décide qui doit être encouragé.

Le choix des projets pilotes interdisciplinaires est l'affaire du comité scientifique, l'organe directeur opérationnel de SystemsX.ch, constitué de scientifiques des institutions partenaires. La direction stratégique incombe au Conseil de surveillance, dans lequel tous les présidents, recteurs et directeurs des institutions participantes ainsi que deux organisations hôtes de l'industrie pharmaceutique sont représentés. SystemsX.ch attache une grande importance à la collaboration avec l'industrie. A cette fin, plusieurs plates-formes ont été établies pour la collaboration entre les groupes de recherche publics et l'industrie, en particulier pharmaceutique et biotechnologique.

**Mise en réseau étroite au niveau international**

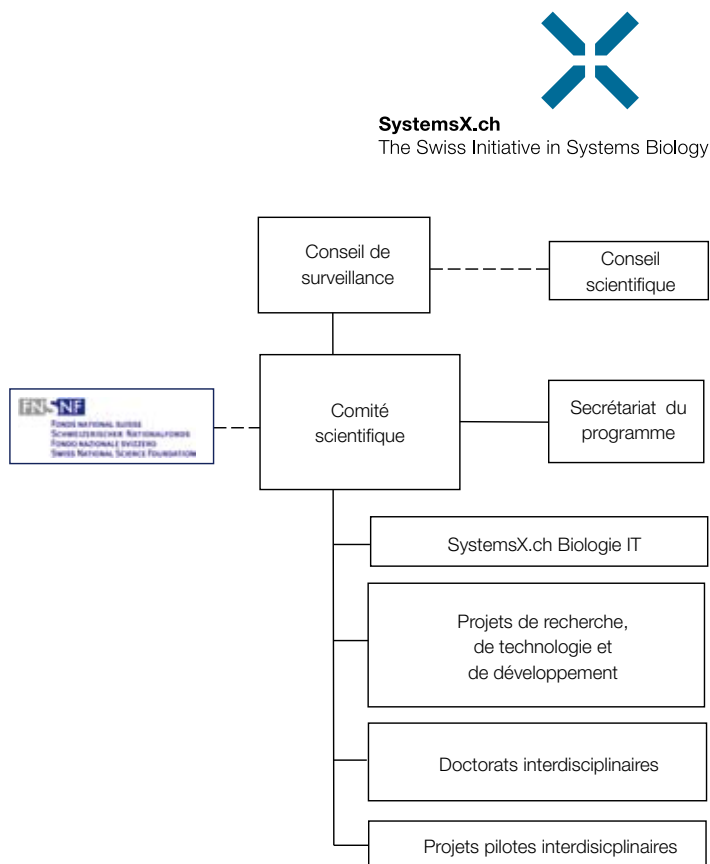
La recherche est globalisée déjà depuis longtemps. SystemsX.ch s'est donc aussi mis en réseau au niveau international et est représenté dans divers organes. Par exemple, SystemsX.ch représente la Suisse dans les réseaux ERASysBio de l'UE. ERASysBio vise à coordonner les programmes nationaux de Biologie Systémique et à s'entendre sur un agenda européen de la recherche en ce domaine.

Des contacts informels existent avec le Biotechnology and Biological Sciences Research Council britannique dans le but de cultiver l'échange de doctorants et scientifiques titulaires du doctorat.

Au niveau global enfin, SystemsX.ch gère les affaires de l'International Society for Systems Biology, qui organise notamment chaque année un grand congrès international de Biologie Systémique.

En outre, les chercheurs de SystemsX.ch entretiennent des contacts avec de nombreuses institutions de Biologie Systémique dans le monde entier, dont l'Institute of Systems Biology à Seattle, le berceau de la Biologie Systémique moderne.

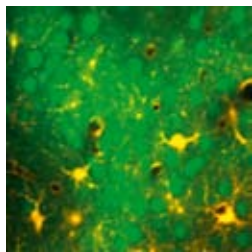
**Les organes et projets de recherche de SystemsX.ch**



**SystemsX.ch**  
The Swiss Initiative in Systems Biology

# La Biologie Systémique ouvre la voie à de **nouvelles approches thérapeutiques**

**L'industrie pharmaceutique a un problème en matière d'innovation que la Biologie Systémique pourrait atténuer. Une meilleure compréhension des processus physiologiques chez les personnes en bonne santé et les malades faciliterait la recherche pour de nouvelles thérapies.**



Neurones et astrocytes du cerveau d'une souris, mis en évidence par coloration.

Un médicament conventionnel fonctionne selon le principe de la «recette miracle». Une seule molécule ou protéine est censée guérir une maladie. Il existe de tels médicaments, mais avant tout pour des pathologies «simples», telles que des maladies infectieuses provoquées par des bactéries. La pénicilline et d'autres antibiotiques permettent de maîtriser nombre de ces affections souvent mortelles autrefois. Toutefois, le succès des antibiotiques s'estompe, vu le problème inquiétant des résistances développées par les bactéries – on parle même ici et là d'une renaissance des maladies infectieuses.

## Moins de substances actives, coûts plus élevés

Pour des affections pathologiques plus complexes, telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires, les troubles psychiques, le diabète ou la démence, il ne faut guère s'attendre à trouver des «recettes miracles». Il semble même que la recherche pharmaceutique s'approche d'une limite au-delà de laquelle aucun médicament véritablement nouveau ne peut être attendu. C'est ainsi que depuis près de vingt ans, le nombre de substances actives véritablement nouvelles admises en une année est en baisse constante. En 2007 aux USA, il y en a eu tout juste cinq, se plaint Marc Fishman, directeur de la recherche des Novartis Institutes of Biological Research. Simultanément, l'effort qu'il faut consentir pour l'étude des quelques rares substances qui restent encore en lice atteint des sommets vertigineux. D'une part, les méthodes de recherche sont toujours plus dispendieuses. Et surtout, les tests cliniques doivent être de toujours plus grande envergure pour satisfaire aux exigences des instances d'autorisation.

Mais il y a encore une troisième raison à ce taux d'échecs élevé et coûteux: la compréhension lacunaire des causes biologiques d'une maladie. Or la Biologie Systémique pourrait remédier à cela. Car son but est bien de comprendre le fonctionnement de machines vivantes telles que des cellules, organes et êtres humains, tant sur le plan de leur complexité qu'au niveau quantitatif. Il n'est donc pas étonnant que les méthodes de la Biologie Systémique gagnent en importance dans l'industrie pharmaceutique et en biotechnologie. A l'inverse, la recherche en Biologie Systémique, telle qu'elle est pratiquée dans le cadre de SystemsX.ch, présente aussi un intérêt médical.

Un bon exemple à cet égard est le projet «LiverX» de SystemsX.ch, dirigé par Wilhelm Krek, professeur à l'Institut de Biologie Cellulaire de l'EPF de Zurich. Dans ce grand projet, les scientifiques veulent étudier de façon plus précise le réseau complexe de protéines, transcriptions de gènes et métabolites qui règle la teneur en corps gras et en sucre d'une cellule du foie. L'objectif ultime est de simuler la fonction du foie comme organe central du métabolisme des hydrates de carbone, des corps gras et du cholestérol au moyen de modèles assistés par ordinateur. Cela devrait permettre de bien comprendre cette fonction afin de combattre à l'avenir plus efficacement et à un stade aussi précoce que possible des maladies qui lui sont associées, comme le diabète ou l'obésité.

## Comment décidons-nous?

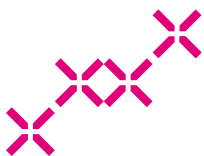
La grande question abordée par le projet «Neurochoice» de SystemsX.ch, dirigé par Fritjof Helmchen, professeur à l'Institut de Recherche sur le Cerveau de l'Université de Zurich, n'est pas moins que de savoir comment êtres humains et animaux prennent des décisions. Quelles structures du cerveau participent aux prises de décisions, et quels schémas d'activités interviennent alors dans ces régions de l'encéphale, sont des questions qui intéressent particulièrement les scientifiques dans le cadre de ce projet. Les éléments associés à une prise de décision vont des molécules des synapses aux connexions entre cellules nerveuses dans certaines régions du cerveau et aux individus et groupes avec lesquels un sujet communique.

Un projet partiel de ce très vaste programme de recherche interdisciplinaire vise à examiner de plus près les particularités et l'ancrage neuronal de la prise en compte de l'incertitude et du risque lors des décisions. Un autre projet partiel, qui intéresse directement la société, étudie comment des changements dans les synapses peuvent induire en erreur le système de récompense et mener à la toxicomanie.

Les biologistes collaborent aussi avec des médecins, pour mettre les résultats de la recherche fondamentale en œuvre dans des thérapies.

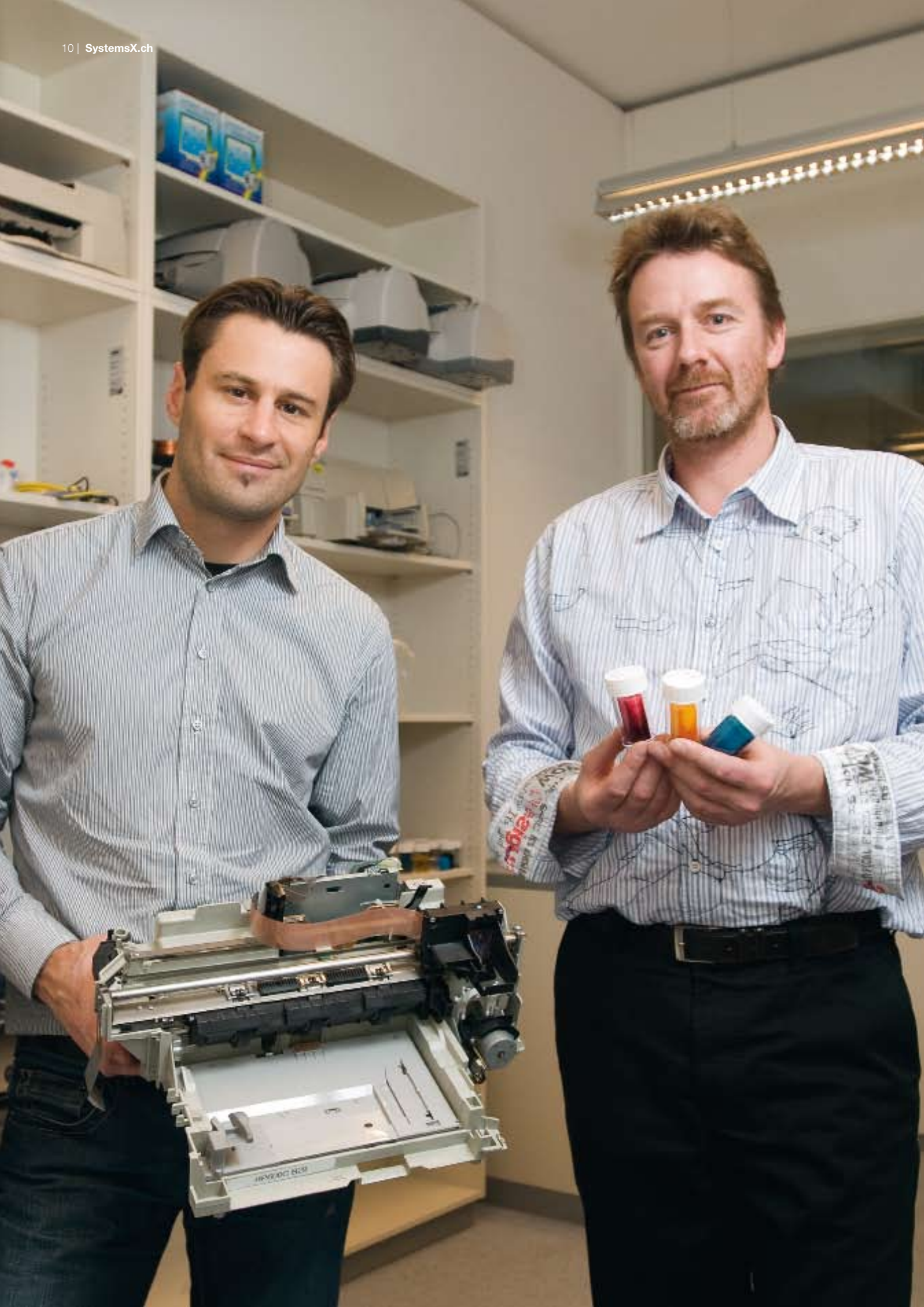


**LiverX**  
Systems Biology  
of Hepatic Insulin  
Resistance



**Neurochoice**  
Neural Correlates of  
Collective Decision Making





A l'EPF de Lausanne, Matthias Lütolf et Jürgen Brugger ont transformé une imprimante à jet d'encre et l'ont utilisée pour imprimer des tissus biologiques.

## Projet pilote: au lieu du don, l'impression d'organes

**Les problèmes difficiles ont besoin de solutions hors du commun. Des bioingénieurs de SystemsX.ch bricolent une technologie stupéfiante. Ils veulent imprimer des tissus biologiques et indiquer ainsi peut-être une issue à l'état d'urgence en matière de transplantations.**

La pénurie d'organes humains pour les transplantations est un fait notoire et les délais d'attente si longs pour certains patients que ceux-ci meurent avant que l'organe espéré ne soit disponible. Quel soulagement si l'on parvenait à produire artificiellement les tissus et organes vitaux! «C'est notre rêve», dit Matthias Lütolf, professeur à l'Institut de Bioingénierie de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL). Un rêve dont la réalisation prendra des décennies plutôt que des années, ajoute aussitôt le bioingénieur. Toutefois, des bioingénieurs bricolent depuis peu une technique qui aborde le défi de front: l'impression de tissus biologiques.

Imprimer un tissu biologique comme un livre? Dans les laboratoires, il y a effectivement des appareils dont l'intérieur ressemble tout à fait à celui d'une imprimante à jet d'encre; mais des récipients de cultures cellulaires trônent là où normalement le papier est empilé. Jürgen Brugger, professeur à l'EPFL et directeur du Laboratoire de Microsystèmes, esquisse ce projet pilote interdisciplinaire comme suit: «Nous voulons produire un tissu prototype qui puisse être utilisé comme modèle de système pour la recherche fondamentale et plus tard comme composant d'éventuels organes artificiels».

### D'abord le gros œuvre...

L'architecte des tissus biologiques commence par ébaucher la constitution et la structure du tissu à l'aide d'un logiciel. Une technique nommée «Rapid Prototyping» réalise ce concept de base dans un corps à trois dimensions: les fines buses de l'imprimante à jet d'encre vaporisent un gel par couches successives et édifient ainsi la forme du tissu. Ils placent, ou en

fait «imprimer», chaque cellule au bon endroit, de manière à constituer un ensemble structuré comme un tissu biologique formé de cellules – une sorte de gros œuvre.

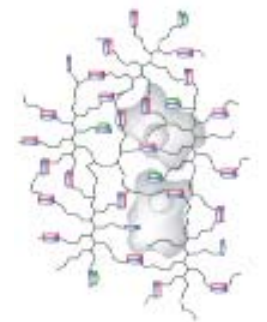
Le clou de cette technique est que le gel obtenu à partir de polyéthylène glycol (PEG) ne sert que d'échafaudage; comme dans la construction de maisons, celui-ci disparaît une fois la procédure terminée. A cet effet, le PEG a été doté de protéines de couplage qui peuvent être dissoutes par les cellules elles-mêmes. Une fois le gros œuvre du tissu réalisé, les cellules secrètent en effet des protéases qui liquéfient l'échafaudage, si bien que celui-ci s'élimine de lui-même. Ce qui subsiste est le tissu biologique fini.

Voilà pour la théorie. En pratique, de nombreux problèmes restent à résoudre, par exemple l'irrigation du tissu par des vaisseaux sanguins. C'est pourquoi Jürgen Brugger et son équipe développeront un prototype de vaisseau sanguin. Leur plan: imprimer les uns après les autres sur un cylindre en rotation les cellules qui revêtent la paroi intérieure du vaisseau et les cellules musculaires de la paroi du vaisseau proprement dite.

### ... puis l'aménagement intérieur

Mais une artère est plus que la simple superposition de couches de différents types de cellules. C'est ici qu'entre en jeu le troisième partenaire, le biologiste Andreas Zisch, responsable de la division de recherche du Département de Gynécologie de l'Hôpital Universitaire de Zurich. Ce spécialiste de la culture de tissus s'y connaît bien en matière de cellules précurseurs des cellules des vaisseaux sanguins. Elles proviennent du placenta ou du sang du cordon ombilical, ne sont pas encore matures et peuvent, sous le contrôle de facteurs de croissance, se différencier en une série de cellules spécialisées. En cours de maturation, les cellules de vaisseaux sanguins participent simultanément à l'aménagement de leur environnement et créent ainsi des vaisseaux bien ramifiés. Il faut maintenant tester si et sous quelles conditions ce processus fonctionne aussi en laboratoire.

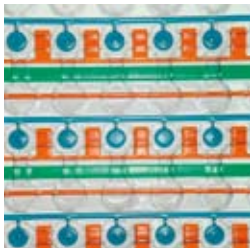
En dépit des nombreux obstacles qui restent à surmonter, Jürgen Brugger, Matthias Lütolf et Andreas Zisch sont convaincus qu'ils sont sur la bonne voie. Ils sont heureux que SystemsX.ch soutienne des entreprises aussi risquées, car il aurait été difficile, sinon hors de question, de trouver ailleurs le soutien financier à cet effet. «Pour une des agences d'encouragement, cette recherche est trop peu orientée vers les connaissances, pour les autres, elle est encore beaucoup trop éloignée d'une application clinique», justifie Lütolf le financement par un projet pilote interdisciplinaire.



L'«échafaudage» d'un tissu biologique artificiel est réalisé en polyéthylène glycol.

# Faire avancer la recherche avec des nouvelles technologies

**Seul qui dispose des technologies les plus récentes peut se maintenir à la pointe de la recherche en Biologie Systémique. D'où l'importance que prend dans SystemsX.ch la recherche orientée vers la technologie.**



Détail d'un appareil à microfluide, comprenant au total 2400 microréacteurs sur une surface de la taille d'un timbre-poste.

En science, l'acquisition de nouvelles connaissances et le développement de nouvelles technologies sont inséparablement liés. Lorsque Galilée (1564–1642) a dirigé son télescope vers Jupiter, il découvrit quatre satellites gravitant autour de cette planète et comprit tout de suite que la Terre aussi tournait autour du Soleil, et non l'inverse, comme supposé jusqu'alors. Galilée soutint ainsi les théories de Copernic et se mis en difficulté permanente avec l'Eglise catholique, qui ne le réhabilita définitivement qu'en 1992.

## Renverser des visions du monde

Le microscope a été inventé à peu près en même temps que le télescope. Il devait avoir pour la biologie une importance comparable au télescope pour l'astronomie. Le Hollandais Anton van Leeuwenhoek (1632–1723) fut le premier à découvrir des micro-organismes unicellulaires et fonda la microbiologie. Cela conduisit à mettre fin à la théorie en vigueur à l'époque, selon laquelle la vie naîtrait sans cesse de la matière inanimée. La nouvelle thèse – à savoir que la vie émane de la vie – est devenue l'un des piliers de la théorie de l'évolution de Charles Darwin. Pendant les années 50 du 20e siècle, ce fut la technique de la cristallographie à rayons X qui permit à James Watson et Francis Crick d'élucider la structure du matériel génétique: il s'agissait d'un acide nucléique et non pas d'une protéine, comme la majorité des scientifiques l'a supposé des décennies durant.

Des nouvelles technologies conduisent donc encore et toujours à des surprises, parce que les théories ne peuvent être étayées ou réfutées qu'au moyen de données expérimentales. Il est d'autant plus important que les données générées soient robustes et dignes de confiance. Curieusement, ceci ne va pas de soi. C'est ainsi qu'il y a en Biologie Systémique une

véritable soif de données complètes et quantitativement exactes, permettant d'alimenter des modèles mathématiques de processus biologiques.

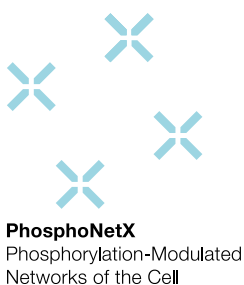
Une telle tache blanche sur la carte des données est la phosphorylation. Les activités d'innombrables enzymes s'enclenchent sous l'action d'une kinase – également une enzyme – qui ajoute un groupe phosphate, et s'arrêtent sous l'action d'une phosphatase qui élimine de nouveau le groupe phosphate. Ce que les phosphorylations produisent est connu dans des cas particuliers, mais il nous manque une vue d'ensemble de ce système de régulation et de commande essentiel pour toutes les cellules. Le projet «PhosphoNetX» de SystemsX.ch, dirigé par Ruedi Aebersold, professeur à l'Institut de Biologie Systémique Moléculaire de l'EPF de Zurich, a pour but de créer les bases technologiques et théoriques pour ce mécanisme central de régulation de la biologie.

## Toutes les protéines d'une cellule

Dans le projet «Dynamix», dirigé par Sebastian Maerkl, professeur à l'Institut de Bioingénierie de l'EPF de Lausanne, la tentative est faite pour la première fois de mesurer les transformations dynamiques de la composition protéique dans des cellules de levure pendant que celles-ci croissent et se divisent. Les chercheurs recourent pour cela à des microscopes automatiques et à des algorithmes d'analyse d'images qui permettent d'observer et analyser des processus métaboliques à l'intérieur de milliers de cellules en même temps. Les cellules de levure croissent dans le réacteur à microfluide (voir vignette) de Sebastian Maerkl, appareil breveté sur lequel 2400 microréacteurs, dotés chacun de trois valves, sont disposés sur une surface de la taille d'un timbre poste.

D'autres appareils, tels que des robots à haut débit, qui analysent des composants de protéines au moyen de spectromètres de masse, ou des puces à ADN et à ARNm, qui examinent d'un coup des milliers de gènes, ou encore des séquenceurs à ADN ou des appareils à PCR multiplicateurs de gènes et bien d'autres techniques ont une chose en commun: ils produisent un flot de données qui doivent être systématiquement saisies, soigneusement gérées et enregistrées sous une forme qui puisse être interprétée par tous. C'est la tâche du projet IT de biologie de SystemsX.ch (SyBIT). Il a été créé pour assurer que les données de tous les projets soient bien consignées et mises progressivement à disposition de toute la communauté de recherche. SyBIT fournit pour tous les projets les outils et l'infrastructure nécessaires à la gestion des données, à leur analyse et à leur archivage.

La Biologie Systémique a besoin entre autres d'appareils coûteux. Ici un spectrographe de masse pour la caractérisation de protéines.







Paul Herrling de Novartis et René Imhof de Roche à Bâle se sont engagés dès le début pour le développement de la Biologie Systémique en Suisse.

## La biologie aussi a besoin maintenant de «**Big Science**»

**Les sociétés pharmaceutiques Roche et Novartis à Bâle s'investissent depuis 2002 pour le développement de la Biologie Systémique en Suisse. Dans l'interview suivant, deux managers de recherche de haut niveau relatent ce qui a motivé ces entreprises à cet engagement et ce qu'elles en espèrent.**

**Comment Roche et Novartis en sont-ils venus à soutenir le développement de la Biologie Systémique en Suisse?**

**Paul Herrling:** Au début de 2002, un débat s'est ouvert à Bâle sur la constitution d'un nouvel institut de recherche académique en sciences de la vie. Nous avons accueilli cette idée avec grand intérêt et nous nous sommes engagés dès le début. Pour des raisons scientifiques, géographiques et de politique fédérale, nous avons proposé que cet institut soit constitué sous l'égide de l'EPF de Zurich. Lors d'une phase ultérieure, on nous a demandé quels sujets de recherche rendraient l'environnement académique bâlois plus attractif pour l'industrie pharmaceutique. Nous avons alors demandé à nos chercheurs quels investissements stratégiques à long terme ils souhaitaient voir dans leur environnement académico-scientifique. Un fait intéressant est que la réponse fut la même pour Novartis et pour Roche: la Biologie Systémique. En 2007, l'Institut des Sciences de la Vie a donné naissance au Département des

Biosystèmes de l'EPF de Zurich, et huit hautes écoles suisses et trois instituts de recherche s'investissent dans SystemsX.ch. Beaucoup de choses se sont passées pendant ces cinq ans.

**Qu'espérez-vous de SystemsX.ch?**

**René Imhof:** Jusqu'ici, la biologie comme discipline s'était manifestée de façon très fragmentée dans les universités suisses. Les activités de recherche, à part celles des Pôles de recherche nationaux, étaient peu coordonnées. En conséquence, il n'était pas facile pour nous dans le passé, en tant qu'entreprises, de trouver des partenaires adéquats. Ceci contrairement à la chimie, qui s'est mise depuis longtemps en réseau et est habituée à collaborer en grands groupes. SystemsX.ch peut susciter cette mise en réseau aussi en biologie et en médecine expérimentale.

**Herrling:** Quelques-unes des grandes questions qui se posent à la biologie ne peuvent plus être résolues de façon conventionnelle – par exemple par

### **Le Professeur**

**Paul Herrling** est directeur de la «Corporate Research» de Novartis.

### **Le Dr. René Imhof**

dirige l'ensemble des «Scientific and Talent Relations» de Roche.

la création d'un seul grand institut. La biologie aussi a besoin maintenant de «Big Science». En d'autres termes, il ne suffit plus de mettre simplement quelques grands groupes de recherche sur un sujet. En outre, plusieurs disciplines doivent collaborer – des physiologistes, des chimistes, des mathématiciens et des biologistes. Une coopération beaucoup plus étroite entre les groupes est nécessaire, ne serait-ce déjà que pour assurer la comparabilité des données. SystemsX.ch doit être un «lieu» où des questions de ce genre peuvent être abordées et résolues. Si SystemsX.ch parvient à mettre en place des noyaux de cristallisation, la Suisse a de grandes chances de se positionner à la pointe mondiale en Biologie Systémique.

### Comment Roche et Novartis s'engagent-ils dans la Biologie Systémique académique?

**Imhof:** Roche a conclu une coopération avec le centre de compétence pour la physiologie systémique et les maladies métaboliques de l'EPF de Zurich. Ce projet commun, dénommé «Systems Biology of Pancreatic beta-Cells», a démarré en mars 2006. Son but est de mieux comprendre la genèse du diabète de type 2. Cette maladie progresse rapidement dans le monde et concerne aujourd'hui 180 millions d'êtres humains. Nous espérons, au cours du projet, élaborer les bases nécessaires à la recherche de nouvelles voies pour le diagnostic et la thérapie de cette affection. Les recherches de onze postdocs, travaillant avec des professeurs de l'EPF et de l'Université de Zurich et en collaboration avec des scientifiques de Roche Pharma et Diagnostics, ont abouti dans cinq domaines partiels à des résultats du plus haut intérêt, en partie même surprenants. Des demandes de brevet sont déposées au fur et à mesure et des publications sont en préparation. Roche a investi jusqu'ici plus de neuf millions de francs dans ce projet de partenariat. Après trois ans de recherche intense, la collaboration s'adapte et se poursuit en fonction des résultats obtenus.

**Herrling:** Dès le début, nous avons indiqué clairement que nous ne nous considérons pas simplement comme institution distributrice de subsides de recherche. Nous sommes, comparativement, un gros contribuable, et à ce titre nous attendons que la Confédération et les cantons fixent des priorités pour l'avenir du pays et investissent en conséquence dans l'éducation et la science. Le financement de SystemsX.ch et du Département des Biosystèmes de l'EPF de Zurich à raison de 100 millions de francs chacun pour la période 2008 à 2011 a permis un certain nombre de choses en Biologie Systémique. Mais Novartis n'a pas voulu se montrer puriste et a alloué un million de francs pour l'achat d'un instrument high-tech pour la génomique dont profitent aussi maintenant les chercheurs de SystemsX.ch.

**L'industrie pharmaceutique a longtemps défendu le principe selon lequel la recherche fondamentale est l'affaire de l'Etat, et qu'elle-même s'occupe de la recherche appliquée. Qu'est-ce qui a changé pour que Roche et Novartis veuillent maintenant collaborer plus étroitement avec les hautes écoles?**

**Imhof:** Au fond, rien n'a changé. La collaboration entre les universités, qui font de la recherche fondamentale, et l'industrie a une longue tradition en Suisse. Cette coopération est précisément l'une des forces de la place industrielle et scientifique suisse. La biologie s'allie maintenant à d'autres domaines de recherche dans lesquels une étroite collaboration existe depuis longtemps, tels que les sciences de l'ingénierie, la construction mécanique, la chimie ou la pharmacie. Maintenant, c'est la biologie, plus précisément la Biologie Systémique, qui promet de pouvoir résoudre quelques-uns de nos problèmes scientifiques et médicaux. A notre avis, l'enseignement est tout aussi important que la recherche. Il est très important qu'à l'avenir des scientifiques soient formés de manière à être à la hauteur des exigences interdisciplinaires de la Biologie Systémique. Les biologistes de demain devront être notamment plus versés qu'aujourd'hui en informatique. Aujourd'hui déjà, nous avons besoin de ressources humaines ayant ce genre de qualifications.

### Collaboration avec l'industrie

SystemsX.ch accorde une grande importance à la collaboration avec des entreprises privées. Par exemple, la société FemtoTools, à Zurich, participe à l'un des grands projets de recherche de SystemsX.ch. Lors de manifestations spéciales de réseautage et lors de visites sur place, des scientifiques de l'économie privée font connaissance avec les domaines de recherche et les chercheurs de SystemsX.ch, et avec les méthodes et technologies que ceux-ci utilisent. Cela peut déboucher sur de nouvelles coopérations, par exemple sous la forme de partenariats publics-privés. A noter enfin que des projets de SystemsX.ch ont même de bonnes chances de donner naissance à des spin-off. Quelques-uns des chercheurs de SystemsX.ch ont démontré par le passé qu'ils peuvent mettre en valeur des connaissances académiques dans de nouvelles entreprises.



**«La collaboration entre les universités, qui font de la recherche fondamentale, et l'industrie a une longue tradition en Suisse.»**

**René Imhof**

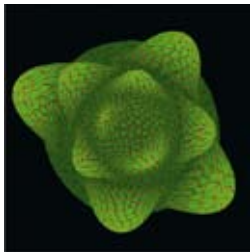


**«Si SystemsX.ch parvient à mettre en place des noyaux de cristallisation, la Suisse a de grandes chances de se positionner à la pointe mondiale en Biologie Systémique.»**

**Paul Herrling**

# La vie comme un jeu de construction systémique

«La vie» est un système de systèmes imbriqués les uns dans les autres, qui se déploie du niveau moléculaire jusqu'à celui de la biosphère. SystemsX.ch s'est fixé pour but de mieux comprendre quelques-uns de ces systèmes biologiques.



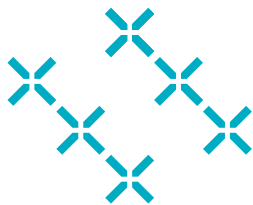
Simulation sur ordinateur de la pointe extrême d'une pousse de plante.

«La vie» est une chose fascinante. Tout ce qui rampe et vole sur la Terre est le résultat de l'évolution qui dure depuis des milliards d'années. Tout a commencé par de simples unicellulaires, et ce sont aujourd'hui, selon les estimations, entre cinq et trente millions d'espèces de bactéries, algues, champignons, plantes et animaux, ainsi que l'être humain, qui occupent toutes les niches imaginables sur la planète. Ensemble, ils constituent la biosphère, le plus grand système biologique de la Terre.

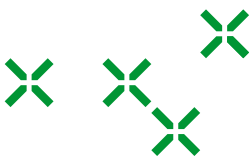
A l'autre extrémité de l'échelle se trouvent les briques moléculaires de la vie, communes à tous les êtres vivants: vingt-trois acides aminés, l'ADN (la substance génétique) et sa sœur l'ARN, quelques espèces de sucre et des molécules de graisses. Si l'on assaisonne le tout avec une prise de substances minérales et qu'on y ajoute de l'eau en abondance, on a réuni l'essentiel de ce qui constitue un être vivant – mais on est encore loin d'avoir un être vivant.

## Eveil à la vie

Ces briques n'engendrent la vie que lorsqu'elles sont en relation pertinente les unes avec les autres et forment des «systèmes». Une protéine peut contribuer à la formation de structures, par exemple comme protéine de soutien, ou accélérer en tant qu'enzyme des processus métaboliques. Une membrane cellulaire est un système qui sépare l'intérieur d'une cellule de son environnement. Des cellules du même type s'organisent en tissus ou organes, pour assumer des tâches spécialisées. Une série d'organes s'assemblent en un système circulatoire, respiratoire, digestif, lymphatique, immunologique ou nerveux. Puis viennent les êtres vivants, les écosystèmes et enfin la biosphère.



**LipidX**  
Systems Biology of  
Biomembranes



**Plant Growth**  
in a Changing  
Environment

SystemsX.ch étudie toute une palette de systèmes biologiques. Les projets de recherche «YeastX» et «DynamiX» travaillent avec des levures, donc des êtres vivants unicellulaires, qui servent de modèle pour la cellule biologique en général. «LiverX» se concentre sur le foie. L'objectif de «WingX» est de comprendre comment une mouche construit ses ailes.

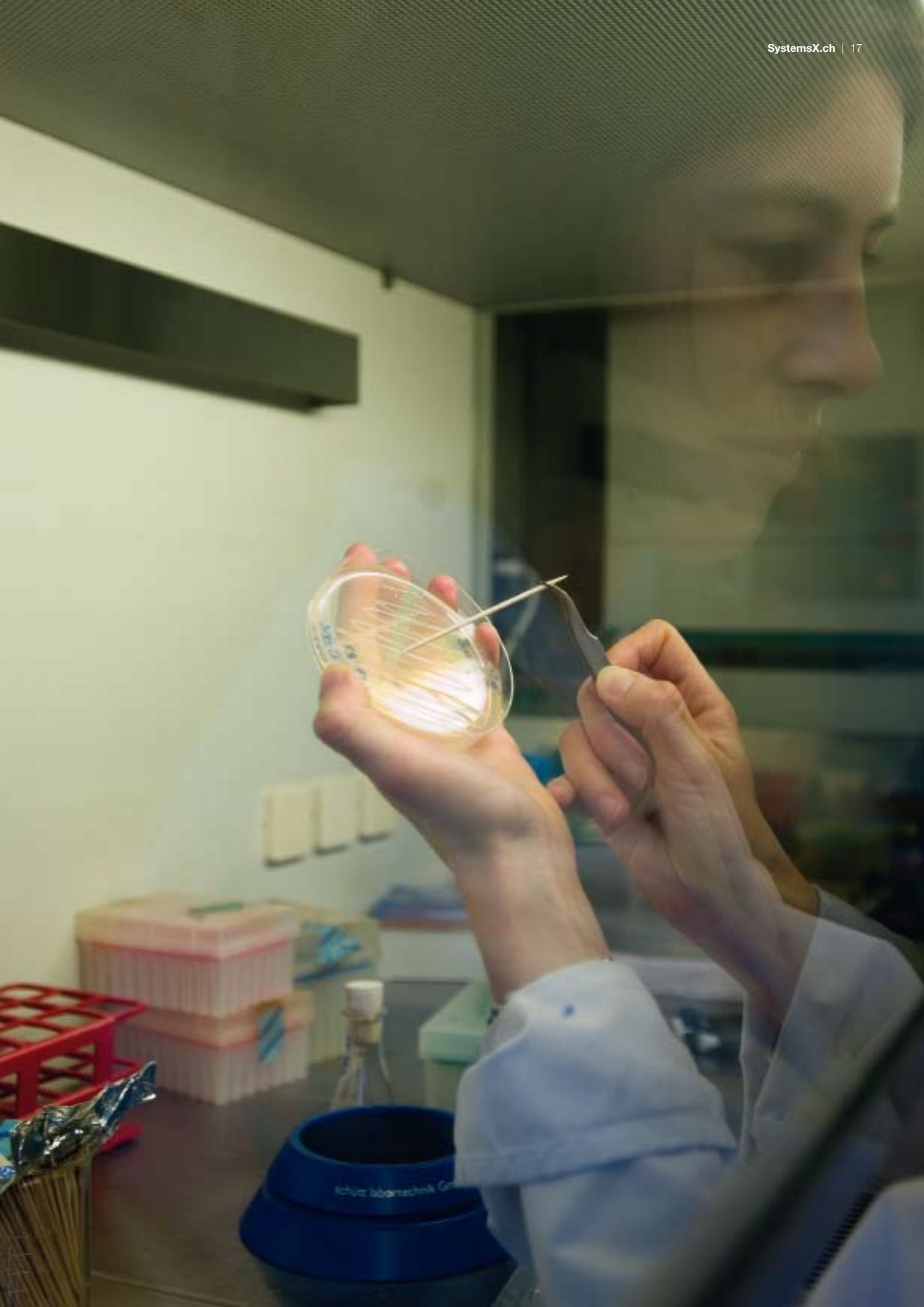
Gisou van der Goot, professeure au Global Health Institute de l'EPF de Lausanne, a pris pour sujet d'étude un système biologique qui, bien qu'essentiel à tout être vivant, est encore très insuffisamment compris: les composants des biomembranes, les lipides. Contrairement aux protéines et à l'ADN, qui ont été étudiés en détail depuis cinquante ans, les lipides ont été longtemps négligés par la recherche en biologie moléculaire. Or ce sont les lipides qui divisent une cellule en compartiments, ce qui permet à différents processus métaboliques de se dérouler en parallèle. Des lipides forment aussi les liaisons nerveuses qui transmettent des signaux électriques. Et ils jouent aussi un rôle important dans la maladie d'Alzheimer et les maladies infectieuses.

Plus de mille lipides différents fourmillent dans notre corps et nous ne savons ce qu'ils font que pour une minorité d'entre eux. «LipidX» veut changer cela et vise à comprendre comment les cellules du corps humain fabriquent leurs membranes, comment celles-ci sont maintenues en marche et quelles fonctions certains composants de lipides assurent à cet égard.

## Des modèles de plantes aux modèles du climat

Le projet «Plant Growth in a Changing Environment» englobe plusieurs systèmes biologiques à la fois sous la direction de Cris Kuhlemeier, professeur de sciences végétales à l'Université de Berne. Une équipe de recherche étudiera les particularités de la croissance de cellules végétales à l'aide de l'arabette des dames utilisée comme modèle végétal.

Une question abordée à un niveau systémique supérieur est de savoir comment une plante produit une nouvelle feuille ou une fleur et quelles forces biophysiques et influences environnementales agissent à cet égard. Un groupe de recherche veut faire un pas de plus et ouvrir de nouvelles voies à une agriculture durable. Il est prévu enfin, comme objectif lointain, d'intégrer le monde végétal dans les modèles climatiques des physiciens de l'atmosphère et de parvenir ainsi à une meilleure compréhension de l'interaction entre l'atmosphère et la biosphère.





L'Indien Rajesh Ramaswamy fait un doctorat interdisciplinaire en informatique et biochimie à l'EPF de Zurich.

## L'étudiant modèle et polyvalent

**Une plume, du papier et un laptop – c'est tout ce dont le doctorant Rajesh Ramaswamy a besoin pour ses recherches. A l'aise aussi bien en physique, électronique, biologie et informatique, il incarne le biologiste systémique type. Le but de sa thèse de doctorat est de comprendre comment le corps humain construit un organe.**

Rajesh Ramaswamy (25) a grandi à Madras, ville du sud de l'Inde. Ses parents, qui travaillaient dans une banque et dans l'enseignement, ont toujours donné une grande importance à son éducation et à celle de sa sœur. Ils ont envoyé leurs enfants dans des écoles privées et consenti de grands sacrifices pour y parvenir. Par exemple, la famille n'est jamais allée en vacances. Les résultats parlent d'eux-mêmes. En physique, Rajesh Ramaswamy est sorti de terminale dans le pour mille supérieur de toute l'Inde.

A l'Université de Madras, Ramaswamy a étudié le génie électrique et développé des architectures de processeurs. Mais il s'intéressait déjà au mode de fonctionnement du cerveau humain et commença à acquérir les connaissances nécessaires en travaillant ces matières tôt le matin et tard le soir, en plus de ses branches d'études. Il ne fait aucun doute que Rajesh Ramaswamy doit être considéré comme un étudiant modèle aux nombreuses aptitudes. Mais il n'est pas pour autant plein de lui-même, en dépit de ses performances impressionnantes et des réussites de sa jeune carrière. «En fin de compte, c'est une question de probabilité, et il n'y a aucune garantie de succès aux examens, même si vous êtes vraiment bon», indique prudemment l'ingénieur électricien indien.

Son engagement extraordinaire lui a valu une bourse de la Max Planck Graduate School of Neural and Behavioral Sciences à Tübingen. Là, il s'est penché sur la question de savoir comment la cochlée humaine transforme les ondes acoustiques en signaux

électriques qui peuvent être traités par le cerveau. Et c'est ici aussi qu'il a comblé son retard en biologie générale et terminé sa thèse de master. Il a passé quelques mois comme étudiant invité de troisième cycle au Cold Spring Harbor Laboratory, USA.

Ensuite, il s'est mis à chercher un lieu où il puisse combiner ses aptitudes de physicien, d'ingénieur et de neurobiologiste et se livrer à l'étude de processus biologique en utilisant des modèles sur ordinateur. Le lieu qu'il trouva fut le laboratoire d'Ivo Sbalzarini à l'Institut d'Informatique Théorique de l'EPF de Zurich. Son but est ici de faire un doctorat interdisciplinaire, un IPhD financé par SystemsX.ch. Ruth Kroschewski, à l'Institut de Biochimie de l'EPF de Zurich, lui a proposé un problème de biologie. Elle a développé un système expérimental qui permet d'examiner les premières étapes de la formation des organes en se servant de cellules de rein. Tous les organes ont en commun que leurs cellules y enveloppent des cavités, appelées lumens, d'où un substrat est délivré aux cellules, ou dans lesquelles les cellules environnantes déposent un substrat.

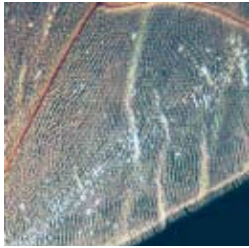
Il est saisissant de voir avec quelle intensité Ramaswamy s'adonne à ce qui l'intéresse. «Il exige beaucoup de lui-même et va finalement au-delà de ses limites physiques», dit Ruth Kroschewski. «Rajesh est un scientifique doué, qui a un horaire de travail très particulier», ajoute Ivo Sbalzarini.

Pendant les deux prochaines années, Ramaswamy veut diviser la formation des lumens en étapes simples, simuler ces dernières par des modèles qu'il confrontera avec des expériences biologiques pour déterminer si les modèles résistent à la réalité. «La physique m'aide à modéliser ce système biologique en utilisant les lois de la nature dans le langage des mathématiques, et l'informatique m'aide à comprendre le comportement complexe du système en me servant de nouveaux paradigmes de modélisation», explique-t-il. Et en effet, il y a sur sa table de travail des feuilles remplies de formules mathématiques écrites à la main et un laptop pour les calculer. Le travail de Ramaswamy poursuit la voie tracée par les spécialistes des cellules souches. Ceux-ci essaient, par différentes astuces, d'obtenir un type donné de cellule à partir d'une cellule souche. Mais Ramaswamy et ses professeurs aimeraient aussi comprendre comment la nature construit un organe avec ces cellules différenciées.

**Il est saisissant de voir avec quelle intensité Ramaswamy s'adonne à ce qui l'intéresse.**

# La biologie se transforme en une science exacte

**La biologie était jusqu'ici une science donnant une description qualitative de la nature. Avec la Biologie Systémique, elle est en voie de devenir (presque) aussi quantitative et exacte que la physique. Des modèles mathématiques de processus biologiques joueront un grand rôle.**



Une construction gracile: gros-plan d'une aile de mouche.

«Et maintenant, la météo...». Ce que la présentatrice annonce jour après jour comme prévisions météorologiques est probablement l'application pratique la plus fréquente de simulations mathématiques dans la vie quotidienne. Les prévisions météorologiques sont la version orale de ce que des modèles mathématiques attendent comme évolution du temps la plus probable en un lieu donné, partant des données fournies par de nombreuses stations météorologiques. Bien entendu, l'ordinateur ne remplace pas les météorologues. Les compétences de ces spécialistes sont toujours nécessaires, par exemple pour mettre en balance différents modèles quand ceux-ci se contredisent, ou pour tenir compte de particularités locales. Mais sans la représentation que les modèles mathématiques sur ordinateur se font du temps qu'il va faire, les météorologues ne pourraient pas maîtriser et évaluer les données à disposition. La vérification de la prévision est aisée: il suffit, le lendemain, de jeter un coup d'œil par la fenêtre.

## Le métabolisme universel

Les biologistes aimeraient être aussi familiarisés avec les voies métaboliques et les mécanismes de régulation des cellules et des organes aussi bien que les météorologues le sont avec le temps. Ceci n'a pas été possible jusqu'à présent. D'une part, pour des raisons techniques, les nombreux ensembles de données nécessaires à cette fin ne peuvent pas être relevés, ou ne peuvent l'être qu'au moyen d'un effort gigantesque. D'autre part, la complexité des phénomènes biologiques, immense comparée à celle des processus physiques, fait problème. Que l'on songe seulement aux nombreux milliers de réactions biochimiques qui se déroulent dans une seule cellule en des fractions de seconde. Vouloir «reproduire» tout cela à l'échelle réelle semble tout simplement sans espoir.

Et néanmoins, les dix groupes de recherche du projet «YeastX» veulent prendre le taureau par les cornes. Sous la direction d'Uwe Sauer, professeur à l'Institut de Biologie Systémique Moléculaire de l'EPF de Zurich, ils développent une nouvelle approche mathématique. Elle permet de modéliser des processus métaboliques d'une manière qui aide les chercheurs à sélectionner, parmi une multitude d'expériences possibles, mais laborieuses et onéreuses, celles qui sont les plus pertinentes. Concrètement, ils veulent savoir comment une cellule de levure détecte et élabore les substances nutritives que sont le sucre et l'azote.

Ceci touche à la question fondamentale de savoir comment des cellules traduisent des signaux de leur environnement en processus métaboliques intracellulaires. Les scientifiques s'attendent à ce que les processus de régulation et d'élaboration qui restent à découvrir ne soient pas valables seulement pour la levure de boulanger; ils pensent qu'ils sont utilisés aussi par de nombreux autres types de cellules et qu'ils ont donc une validité universelle.

## Les secrets de la construction des ailes

Plus concret, mais pas moins complexe, est le dessein des scientifiques du projet «WingX» de reproduire sur ordinateur la construction de l'aile de la mouche drosophile. L'appareil de vol de ce diptère se développe à partir d'un petit groupe de cellules précurseurs qui se multiplient jusqu'au déploiement de l'aile entière, constituée d'environ 60'000 cellules. Bien que l'aile de la drosophile figure parmi les organes les mieux étudiés, il n'est toujours pas clair, après des décennies de recherche en génétique et biologie cellulaire, comment elle se forme.

Sous la direction d'Ernst Hafen, aussi professeur à l'Institut de Biologie Systémique Moléculaire de l'EPF de Zurich, douze groupes de recherche élaborent une vue d'ensemble centrée sur la modélisation mathématique de l'aile. Des données génétiques, des mécanismes de régulation, la composition des protéines et des procédés d'imagerie convergent dans cette modélisation, si bien que finalement, il y a bon espoir que le développement temporel et spatial de l'aile puisse être pour la première fois décrit quantitativement et dans sa continuité. Afin de vérifier la justesse et la robustesse des descriptions mathématiques imbriquées les unes dans les autres, il est prévu de tester des prévisions du modèle par des expériences biologiques.



**YeastX**  
Towards an Understanding  
of Nutrient Signaling



**WingX**  
Systems Biology  
of the Drosophila Wing



## **SystemsX.ch**

L'initiative suisse en Biologie Systémique ...

... veut savoir comment «la vie» fonctionne.

... vise une position à la pointe de la recherche mondiale.

... investit plus de 200 millions de francs dans la Biologie Systémique.

... cherche à collaborer avec l'économie privée.

### **Mentions légales**

Concept, textes et rédaction:

Thomas Müller, SystemsX.ch

Production:

Natalia Emery Trindade, SystemsX.ch

Traduction française:

Jean-Jacques Daetwyler, Berne

Revision française:

Claire Huguenin,

Elaboration graphique et mise en page:

Ruedi Widmer Grafik, Winterthur

Photographe:

Christian Flierl, Bâle

### **Contact**

Dr. Daniel Vonder Mühl,

Managing Director

SystemsX.ch

Clausiusstr. 45

CLP D4

CH-8092 Zurich

Phone +41 (0) 44 632 78 88

Fax +41 (0) 44 632 15 64

daniel.vondermuehl@systemsX.ch

### **Abonnez-vous à notre Newsletter:**

admin@systemsX.ch

### **Visitez notre site web:**

[www.systemsX.ch](http://www.systemsX.ch)



