

X-Letter

24

SYSTEMSX.CH

Une nouvelle génération de projets de recherche ambitieux se prépare

4

«BATTLEX»

La recherche de nouvelles thérapies contre les infections bactériennes

6

CELLULES SOUCHES

Une équipe bernoise découvre un nouveau mécanisme de croissance chez les plantes

9

Bienvenue dans le futur! Durant la dernière demi-année, SystemsX.ch a publié deux nouveaux appels d'offres.

Consolider! C'est la devise de SystemsX.ch pour les quatre années à venir. Après la phase d'initialisation (2008–2011), il s'agit de concentrer les efforts de l'initiative afin d'ancrer durablement la biologie des systèmes dans le paysage de la recherche en Suisse. À ce titre, le lancement de nouveaux projets de recherche et de développement innovants de tailles variées constitue un pilier stratégique important.

Par Matthias Scholer
 Le «6th Call» a été publié en mars de cette année. La communauté scientifique peut encore postuler à l'un des deux types de

projets différents jusqu'au 26 août 2012. On y lance d'une part la nouvelle génération de projets SystemsX.ch dits «Research-, Technology- und Development Projects» (en court: RTD). Les 14 projets RTD lancés auparavant forment avec SyBIT, le projet interne de service et de développement IT, le noyau dur de SystemsX.ch. Avec quelques 81 millions investis, ce volet de l'initiative s'est vu attribué la plus large part des finances jusqu'ici.

D'autre part, l'appel d'offre actuel propose un nouveau type de projet nommé «Transfer Projects».

À travers le présent appel d'offre, SystemsX.ch met 30 millions de francs à disposition pour des projets de recherche – dans un système de «matching funds», où, à leur tour, les institutions-hôtes des projet sponsorisés y investissent la même somme que SystemsX.ch.

La quête de nouveaux RTDs

À partir de 2013, une nouvelle série de RTD pourra démarrer sa course. Ces grands projets devront renforcer tant la recherche interdisciplinaire qu'institutionnelle en Suisse. C'est aussi la raison pour laquelle l'une des conditions implicites pour un

Démarrage de la seconde moitié

Daniel Vonder Mühl, Directeur de SystemsX.ch



En octobre dernier, l'initiative SystemsX.ch a atteint le point culminant de sa phase initiale avec la première Conférence Internationale. Après que le Fond National Suisse s'est à nouveau déclaré favorable au prolongement de SystemsX.ch au vu de ses succès, une nouvelle période de financement s'ouvre pour 2013–2016. Le détail des projets soutenus sera dévoilé en automne. Les projets de SystemsX.ch peuvent être potentiellement maintenus jusqu'en 2018. 2012 marque donc une sorte transition située à mi-parcours de l'initiative SystemsX.ch. L'appel d'offre pour des nouveaux projets RTD et Projets de transfert affiche clairement les objectifs fixés pour la deuxième phase: en se basant sur des sources de données de natures différentes, il s'agit de:

- développer de nouvelles théories à travers la modélisation
- intégrer activement des entreprises et des hôpitaux dans les consortium
- aborder davantage de questions médicales.

La vision consiste donc à prévoir des tactiques de traitements spécifiques de maladies grâce à des modèles, de les mettre en pratique en partenariat avec les entreprises pour, au final, permettre aux patients d'en profiter.

SystemsX.ch
sixth call

Information event – we help you prepare your proposal

EPFL	Conferences SV 1717a	4 th June 2012, 16:15	D. Trono (EPFL) P. Moreillon (Unil)
University of Zurich	Inchel Y17 (M), Room 05	6 th June 2012, 16:15	D. Wyler (UZH) R. Eichler (ETHZ)
University of Bern	Kuppelraum, Hauptgebäude	11 th June 2012, 16:15	M. Täuber (Uni Bern) C. Leumann (Uni Bern)
University of Basel	Kollegienhaus, Hörsaal 117	25 th June 2012, 16:15	S. Gasser (FMI) E. Constable (Unib)

Program:

- ✕ Introduction
- ✕ SystemsX.ch: Aims, 6th Call for Proposals
- ✕ Experiences of ongoing RTDs (local RTD / SEB member)
- ✕ Discussion, Questions & Answers
- ✕ Apéro

Registration: www.systemsx.ch/events
 Submission deadline for the proposals: 26th August 2012
 For more information: www.systemsx.ch

Picture kindly provided by EPFL

SystemsX.ch
 The Swiss Initiative in Systems Biology

Réunions d'information prévues.



Cette année encore, SystemsX.ch lance une multitude de nouveaux projets de recherche.

projet RTD est la formation d'un consortium regroupant 3 à 8 groupes de recherche actifs dans des champs d'études différents au sein de minimum 3 institutions partenaires. SystemsX.ch encourage également explicitement des non-biologistes à prendre la tête des projets.

Un objectif clairement défini

Les nouveaux RTDs ne doivent pas seulement se contenter de combiner les approches théoriques et expérimentales dans la description de processus biologiques. L'accent est actuellement placé sur l'application des résultats obtenus dans la recherche clinique. C'est pourquoi SystemsX.ch favorise les offres de

projets dont le concept implique la participation d'entreprises issues du secteur privé. L'appel reste ouvert à la prolongation des projets initiés en 2008, pour peu qu'ils parviennent à redéfinir leurs objectifs en conséquence.

Le choix tombe en automne

Le Comité Scientifique de SystemsX.ch (le SEB) et le panel international du Fond National se pencheront sur le choix des projets en automne prochain. SystemsX.ch a pour rôle de vérifier la compatibilité des projets soumis avec les objectifs de l'initiative, pendant que les représentants du FNS évaluent les qualités respectives des travaux de recherche.

Institution partenaire	Interdisciplinary PhD Projects	Transition Post-doc Fellowship
EPF Lausanne	8	5
EPF Zurich	10	6
FMI Bâle	0	1
Uni Bâle	1	2
Uni Berne	1	0
Uni Genève	1	1
Uni Lausanne	2	0
USI Lugano	0	1
Uni Zurich	2	1
Total	25	17

Tableau 1 Aperçu des candidatures soumises après le 5^{ème} appel d'offre.

Les projets RTD sélectionnés recevront au maximum un soutien non-renouvelable de 3 millions de francs pour une durée de 4 ans.

Renforcer la collaboration avec le secteur privé

Les «Transfer Projects», un nouveau type de projets formulé dans le dernier appel d'offre de SystemsX.ch, ont pour objectif de soutenir efficacement la collaboration entre l'industrie privée et les établissements de recherche publiques.

Il est important de relever que les objectifs de recherche doivent correspondre aux besoins des deux partenaires impliqués. Afin de le garantir, la direction du projet doit comporter des représentants des institutions publiques et privées.

Un maximum de 300 000 francs sera attribué pendant deux ans aux projets sélectionnés. Si un projet aboutit à un succès, celui-ci pourra être prolongé pendant une année supplémentaire.

«The 5th Call» – l'embaras du choix

Le 5^{ème} appel d'offre publié en novembre dernier par SystemsX.ch permettait aux chercheurs intéressés de soumettre leur dossier au Fond National Suisse jusqu'à fin janvier 2012.

L'appel d'offre s'adressait d'une part à la relève scientifique avec les «Transition Post-doc Fellowships». D'autre part, les «Interdisciplinary PhD Student Projekts» visaient la création et le soutien de doctorats interdisciplinaires.

SystemsX.ch a l'intention de financer 10 projets par catégorie. De nouvelles inscriptions sont parvenues jusqu'à la fin du délai (cf Tab1).

Transition Post-doc Fellowships

Dans cette catégorie, on cherche des jeunes chercheurs ambitieux prêts à mener leur propre projet interdisciplinaire de manière autonome. La durée est limitée à deux ans, avec l'option d'une prolongation pour une année supplémentaire.

SystemsX.ch

- prend le salaire du chercheur à sa charge;
- couvre les frais de matériel pour un montant maximal de 10 000.- par année

Quelques conditions initiales doivent être remplies, dont les principales sont résumées ici:

- une part importante des travaux de recherche interdisciplinaire doit être dévolue à la mesure quantitative ou à la mise au point de modèle pour la simulation de processus biologiques;
- les candidats sélectionnés sont autorisés à utiliser les infrastructures de l'une des institutions partenaires de SystemsX.ch pour le projet;
- les candidats doivent intégrer un nouveau groupe de recherche avec lequel il n'ont pas encore collaboré;
- les candidats doivent s'initier à une discipline nouvelle pour eux («Transition»).

Les candidats les plus prometteurs seront invités à présenter leur projet au début du mois de juillet 2012 auprès d'une commission de représentants du Comité Scientifique de SystemsX.ch (le SEB) et du Fond National Suisse (FNS). Les experts décideront ensuite à quel membre de la relève scientifique ils attribueront le soutien de SystemsX.ch.

Le prochain appel d'offre pour les Post-doc Fellowships aura lieu en automne 2012, avec un délai de soumission fixé à janvier 2012.

Interdisciplinary PhD Projects (IPhD)

L'une des tâches imparties à SystemsX.ch est l'encouragement et la formation de futurs biologistes systémiques. C'est pourquoi SystemsX.ch lance régulièrement des appels d'offre pour le soutien ciblé de travaux de doctorats interdisciplinaires.

Avec le «5th Call», de nouveaux postes de doctorats seront à nouveau financés, où la collaboration interdisciplinaire avec des disciplines partenaires de la biologie des systèmes (informatique, ingénierie, nanotechnique, physique, etc ...) doit être un élément central.

Pendant 3 ans, avec une prolongation éventuelle d'une année, SystemsX.ch soutient un(e) doctorant(e) au sein d'un groupe de recherche en couvrant:

- son salaire
- les frais de matériel à raison de maximum 10 000 francs par an

- les frais de participation à des conférences internationales à raison de maximum 2000 francs

SystemsX.ch participe ainsi non seulement la formation de la relève, mais promeut également la collaboration interdisciplinaire indispensable à la biologie des systèmes tout en soutenant substantiellement des travaux de recherche prometteurs.

Le prochain appel d'offre pour les projets IPhD sera publié en automne 2012, avec un délai d'inscription fixé à janvier 2013.

Durabilité et innovations

En plaçant ces deux appels d'offre, SystemsX.ch a posé les bases de la phase de consolidation de l'initiative. Le soutien ciblé de projets innovants garantit non seulement le développement de nouvelles plateformes technologiques, mais aussi l'intégration durable de la recherche en biologie des systèmes dans les structures existantes. Le premier pas est fait. Le motto devient: à plein gaz vers le futur!

SystemsX.ch Autumn School

La préparation de l'Autumn School 2012 de SystemsX.ch va bon train. Pour cette occasion, le rendez-vous est déjà pris du 8 au 13 octobre 2012 à l'hôtel Bellevue-Terminus à Engelberg.

Le programme du cours, taillé sur mesure pour les besoins des biologistes des systèmes, est mis au point par SyBIT, le programme IT interne de SystemsX.ch, de pair avec son partenaire en coopération KNIME. En plus d'une introduction aux notions fondamentales et à «l'IT pour les sciences de la vie», des sessions «hands on» auxquelles chacun peut amener ses propres données de laboratoire sont prévues afin d'y tester de nouveaux outils d'analyse. La nature des données ne joue aucun rôle.

En marge du travail bien sûr, le loisir ne sera pas en reste: Engelberg et ses environs offrent à ce effet de nombreuses possibilités d'activités.

Le programme de l'Autumn School 2012 sera bientôt publié sur notre homepage.



Cet automne, l'Autumn School aura lieu à Engelberg.

«Pour le **développement d'une communauté**, il ne suffit pas de temps, mais il faut **aussi des hommes de volonté**.»

Jens Selige travaille depuis le début de l'année comme coordinateur de recherche auprès de SystemsX.ch. L'un de ses principaux objectifs est le renforcement de l'identification de la communauté des chercheurs avec SystemsX.ch. À cette fin, il prévoit déjà des événements où les considérations spécialisées sont reléguées au second plan.

Quelles tâches figurent au carnet d'un coordinateur de recherche auprès de SystemsX.ch?

Grosso modo, on peut distinguer deux domaines: d'une part, accomplir les nombreuses et diverses tâches administratives. D'autre part, planifier et concevoir des rencontres didactiques pour les

Cela vaut également pour les travaux relatifs à la planification des différentes manifestations de SystemsX.ch ...

Tout à fait. En fin de compte, il m'incombe non seulement de réunir les conditions cadres nécessaires aux événements planifiés, mais également de

peuvent fournir un coup de pouce. Afin de faire meilleure connaissance et de faire croître une communauté, le temps ne suffit pas, il faut aussi des hommes avec la volonté de le faire. Nous offrons un cadre pour cela au moyen de divers types d'événements.



La première rencontre autour de la cheminée eu lieu à la Villa Hatt.

PhD et les Postdocs, et prendre soin de la Science Community.

Tu bénéficies d'une formation dans le domaine des biotechnologies et d'une expérience de plusieurs années de recherche biomédicale. Ton savoir spécialisé dans le domaine de la recherche en biologie t'est-il d'une quelconque utilité pour tes nouvelles tâches administratives?

Pour assumer mon rôle, des connaissances spécialisées et une compréhension des processus en cours sont certainement un atout. Ainsi, je garde toujours à l'esprit le point de vue du chercheur dans mon travail. Et last but not least, ces compétences me sont utiles pour répondre aux questions scientifiques adressées au bureau de management.

contribuer au concept de ces derniers. Par exemple, j'ai récemment introduit une offre de «social events».

Jens Selige, le bon vivant?

(Rire) Si seulement! Non, en fait, même s'il convient aussi de déguster une bonne bière fraîche lors d'un «social event», le contexte et les objectifs définis sont clairs et s'inscrivent dans la stratégie globale de SystemsX.ch.

Le but central de notre organisation est d'établir une communauté de chercheurs en biologie systémique solidement ramifiée à travers tout le pays. Il faut donc également assurer la croissance de la nouvelle génération de biologistes des systèmes. Pour cela, des manifestations où l'aspect professionnel passe pour une fois au second plan

Peux-tu nous donner un exemple?

En mars dernier, on a organisé la première «rencontre autour de la cheminée» à la Villa Hatt à Zurich. Tous les étudiants PhD de SystemsX.ch y étaient invités et pouvaient s'entretenir de divers sujets dans une atmosphère détendue. Les thèmes abordés comprenaient par exemple l'aide mutuelle entre projets de recherche ou encore le soutien que les PhDs sont en droit d'attendre de la part de SystemsX.ch.

De telles rencontres permettent évidemment aux doctorants d'apprendre à mieux se connaître, et nous donne aussi l'occasion de mieux comprendre leurs besoins et leurs attentes. Nous ne voulons pas constamment communiquer et travailler dans le sens «top down»,

mais aussi permettre à un dialogue de s'établir «bottom up».

Ces rencontres autour de la cheminée ont-elles lieu uniquement à Zurich?

Non. Non prévoyons d'organiser de telles rencontres à Bâle, Lausanne et Genève. Nous les annonçons par e-mail quelques semaines à l'avance.

Y a-t-il d'autres «social events» prévus hormis ces rencontres autour de la cheminée?

Au début du mois de mai, deux «équipes SystemsX.ch» ont pris part aux estafettes de SOLA. Elles réunissaient des personnes de tout bords, à l'image de la communauté des chercheurs de SystemsX.ch. Parmi nos coureurs, on trouvait le directeur de notre bureau de management, mais aussi des PIs, des postdocs et des doctorants!

Comme l'écho fut très positif, nous prévoyons de nouvelles occasions de ce genre – mais je ne veux pas en dire trop. Laissez-vous surprendre!

Revenons à la formation continue. À quoi peut-on s'attendre dans ce domaine?



Une partie de l'équipe des coureurs de SystemsX.ch aux estafettes SOLA cette année:

Maxime Auzon-Cape, Gabriella Mosca (tous deux Uni Berne) et Jens Selige (SystemsX.ch).

Comme les années précédentes, une «Student Retreat» est prévue, précédée d'une «Summer School», quoique nous

devrions plutôt parler d'une «Autumn School» à Engelberg cette année, car les deux événements n'y auront pas lieu avant le mois d'octobre. Les deux sont propices à l'échange d'expériences et de savoir et au réseautage entre spécialistes. Le programme dure plusieurs jours, mais son contenu va encore être précisé. Le titre de travail actuel est «Practical Data Management and Analysis Methods». (Ndlr.: plus de détails en page 3).

Jetons encore un regard vers le futur. Quels sont tes objectifs personnels pour SystemsX.ch?

La première phase de SystemsX.ch a permis le développement de très bonnes fondations. Si on prend l'image d'un arbre, alors c'est le moment de le mener à fleurir. À mon sens, il s'agit de veiller, outre à maintenir le niveau de recherche atteint, à l'intégration des résultats dans les prochains modèles et projets à venir. Il faut également entretenir les structures établies; assurer la pérennité de SystemsX.ch se trouve ainsi tout en haut de la liste des priorités. Je souhaite moi aussi apporter une contribution à ces objectifs.

Interview Matthias Scholer

Systems Biology of Human Diseases 2012

La «conférence SBHD» a eu lieu pour la première fois hors de Boston à Heidelberg cette année.

SystemsX.ch a apporté son soutien à cet événement transatlantique en tant que co-organisateur et via les contributions scientifiques de Martin Fussenegger (D-BSSE) et Ruedi Aebersold (EPFZ).

Cette participation active devrait encore se renforcer dans le futur – Une conférence «SBHD» sur sol Suisse est envisagée.

Depuis la fusion du «Massachusetts Institute of Technology» (MIT) et de la Harvard Medical School de Boston pour former le «Council for Systems Biology in Boston» (CSB²) en 2008, la conférence SBHD a lieu annuellement sous l'impulsion du Professeur Peter Sorger. Entre temps, avec la participation de l'«Helmholtz Alliance on Systems Biology», l'évènement est devenu transatlantique et l'accent s'est peu à peu déplacé de la biologie des systèmes pour s'ouvrir à la médecine des systèmes ainsi qu'à la pharmacologie des systèmes.

Le centre allemand pour la recherche contre le cancer (DKFZ) et le «Center for

Quantitative Analysis of Molecular and Cellular Biosystems» (BioQuant) représenté par son Directeur, le Professeur Roland Eils, étaient les hôtes de cette dernière édition.

La conférence a offert à plus de 300 participants du monde entier un large aperçu de différents thèmes. La modélisation des systèmes biologiques, mise en relation avec des questions d'ordre médical, a pris un nouveau tour davantage orienté vers des applications futures.

Prendre activement soin des contacts

Les Drs. Daniel Vonder Mühl et Jens Selige ont représenté le bureau de mana-

gement de SystemsX.ch durant la manifestation. Ils ont mis le séjour à profit pour soigner les connexions établies ainsi que créer de nouveaux contacts. Un stand SystemsX.ch offrait des informations concernant les activités de l'initiative en cours et le paysage actuel de la recherche en Suisse.

Sur le plan scientifique mais aussi organisationnel, SystemsX.ch a fait un pas supplémentaire important pour permettre le raccord de l'initiative avec la scène scientifique internationale.

sel

Il y a peu d'années encore, le développement de **nouveaux antibiotiques** était au point mort. Mais depuis l'apparition menaçante de nouvelles résistances bactériennes contre la plupart des médicaments, **on recherche fiévreusement de nouvelles approches thérapeutiques**. Lancée dans la course, l'équipe de «**BattleX**» suit une piste prometteuse.

Par Matthias Scholer

«S'il vous plaît, ne touchez à rien», avertit Dirk Bumann avant notre entrée dans les laboratoires du Biozentrum de Bâle. À raison: si l'on emportait par mégarde quelques uns de ses sujets de recherche avec soi, les conséquences seraient très gênantes. «Nous étudions les shigelles, les bactéries qui causent la dysenterie. L'une des formes de diarrhée les plus répandues à travers le monde», explique le Professeur de Biologie de l'infection.

Plus de 80 millions de personnes sont infectées chaque année et plusieurs milliers de patients n'y survivent pas.

La plupart des contaminations ont lieu par contact corporel direct avec une personne infectée, ou par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Un à quatre jours plus tard, les premiers symptômes apparaissent. La diarrhée contient typiquement du sang et le patient est affaibli par les grandes pertes d'eau. Pour les enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéficientes en particulier, la maladie se montre parfois fatale.

En principe, ces cas de diarrhée sévère peuvent être traités avec des antibiotiques traditionnels. Le hic: de nombreuses souches de shigelles sont désormais résistantes aux traitements courants. Cette évolution dramatique a poussé des chercheurs du monde entier à se mettre au travail. Des biologistes des systèmes participent également à la recherche de nouvelles stratégies de défense. En bref, cette discipline orientée vers l'avenir tente de comprendre et de visualiser l'ensemble des processus moléculaires qui ont lieu entre les systèmes biologiques – une condition nécessaire pour entamer le développement de nouveaux médicaments.



C'est Dirk Bumann qui rassemble et tire les ficelles du projet RTD «BattleX».

Affamer de façon ciblée

Le projet RTD «BattleX» de Dirk Bumann et son équipe s'activent également dans ce domaine. «Les shigelles appartiennent au genre de bactéries qui s'introduisent à l'intérieur de cellules-hôtes. Elles leur subtilisent ensuite leur nourriture, qu'elles s'approprient pour leur propre reproduction et leur propagation. Nous tentons d'identifier quels produits du métabolisme sont essentiels aux intruses. Sitôt ceux-ci identifiés, nous essayerons de trouver des moyens d'empêcher les bactéries de se ravitailler».

Autrement dit: on tente d'affamer les agents pathogènes. Ce qui paraît simple est hautement complexe. Dirk Bumann résume la situation actuelle: «Avec Shigella, nous avons un organisme relativement bien connu en tant qu'objet de recherche. Par ailleurs, de nombreuses voies métaboliques des cellules humaines sont elles aussi bien connues. Mais les interactions entre les molécules de ces deux systèmes sont si complexes qu'il demeure malgré tout difficile de les comprendre». Sans la combinaison d'expériences en labora-

toire et de modélisations mathématiques, les chercheurs seraient en mauvaise posture. À l'intersection des deux méthodes se crée comme un giratoire. Premièrement, les expériences produisent des résultats interprétés et classifiés grâce aux modèles. À leur tour, les modèles simulent des interactions supputées entre métabolites individuels, avant que de nouvelles expériences permettent de vérifier l'exactitude de leurs prédictions.

«Pour atteindre les objectifs de BattleX, des expert(e)s de toutes disciplines doivent collaborer étroitement», relève Bumann. La complexité de la tâche apparaît clairement lorsque l'on superpose les cartes des interactions métaboliques établies jusqu'ici.

Une jungle de substances

Dirk Bumann nous éclaire quelque peu dans cet épais fourré de processus métaboliques: «La cellule prélève des dizaines de substances de ses environs liquides afin de maintenir son propre métabolisme en état de marche. Parmi celles-ci, le sucre, les vitamines et les acides ami-

nés». À peine ingérées, ces molécules sont dégradées grâce à de nombreuses variétés d'enzymes présents dans la cellule, ce qui lui permet non seulement d'extraire de l'énergie, mais aussi les composants de base essentiels à la fabrication de ses propres protéines. Dans la foulée, des centaines de résidus et de produits intermédiaires sont formés. Pour les shigelles au style de vie parasitique, «cette jungle moléculaire est un véritable paradis. Au sein d'une cellule-hôte, les bactéries trouvent littéralement tout ce dont elles ont besoin», explique Bumann.

À la recherche du coup de grâce

Les chercheurs se focalisent sur les réactions et les interactions chimiques

ayant lieu au moment des «razzias alimentaires» menées par les bactéries. «Nous devons d'abord découvrir quelles substances les shigelles «volent» aux cellules-hôtes, à quel moment et en quelle quantité. Ce n'est qu'un fois cette connaissance acquise que nous pourrions essayer d'interférer», explique le scientifique. Et comme si cette entreprise n'était pas déjà suffisamment complexe, une autre difficulté s'y ajoute: «Il ne suffit pas de bloquer une seule voie métabolique et d'espérer éradiquer la bactérie. Car lorsque celle-ci vient à manquer d'une substance en particulier, elle se rabat simplement sur une substance alternative». Les chercheurs visent donc à porter le coup de grâce: «Le but consiste à infliger des dommages maximaux à

la shigelle en interférant un minimum avec le réseau métabolique de la cellule-hôte».

Si les chercheurs y parvenaient, cela fournirait le point de départ pour le développement de nouveaux médicaments. Mais l'espoir du scientifique face à l'accroissement mondial des résistances aux antibiotiques est modeste. «Même si nous réussissons à isoler *Shigella* du métabolisme de la cellule-hôte, nous sommes encore loin d'une application clinique». Car l'étape suivante consistera à vérifier que cette approche thérapeutique est efficace contre d'autres agents pathogènes. Le cas échéant, on pourra envisager une coopération avec le département de recherche d'une multinationale pharmaceutique.

L'équipe de BattleX

BattleX englobe un consortium de sept groupes de recherche, dont six en Suisse et un en Islande et aux USA.

- **Dirk Bumann** Biozentrum, Bâle – *Shigella*, Biologie moléculaire, modélisation, coordination
- **Bernhard Palsson** University of Iceland, Center for Systems Biology - modélisation
- **Vassily Hatzimanikatis** EPFL, Lausanne – modélisation
- **Amos Bairoch** CALIPHO, SIB, Université de Genève
- **Ralph Schlapbach** Université de Zurich – Management de donnée, protéomique
- **Julia Vorholt** EPFZ, Zurich – métabolomique
- **Cécile Arrieumerlou** Biozentrum, Bâle – *Shigella* Biologie de l'infection, RNAi

BattleX en un coup d'œil

Principal Investigateur: Prof. Dirk Bumann (Biozentrum, Basel)

Nombre de groupes de recherche: 7

Chercheurs : Administrateurs 35:4

Biologistes : Non-biologistes 22:17 (Administration incluse)

Budget total (2010–2013): CHF 10.8 Mio, dont CHF 5 Mio en provenance de SystemsX.ch



BattleX
Manipulating the Fight
between Human Host Cells
and intracellular Pathogens

SystemsX.ch: une perspective historique

Par Alban Frei

Au sein du Professorat d'histoire de la technique de l'EPF de Zurich, un doctorant se focalise sur la recherche en biologie des systèmes en Suisse. Son étude se penche sur l'organisation institutionnelle de l'initiative de recherche richement dotée de SystemsX.ch, ainsi que sur le contexte scientifique et politico-économique dans lequel elle a vu le jour. Elle vise à déterminer l'influence à long terme de l'effort de recherche en biologie systémique sur les structures

des institutions partenaires. En parallèle, une réflexion est également menée sur la mise en application du paradigme réductionniste de la biologie moléculaire dans le cadre de l'approche holistique de la biologie des systèmes, comme sur la culture scientifique de cette nouvelle discipline de recherche. Ces quatre aspects – organisation institutionnelle, conjoncture sociopolitique, évolution épistémologique et pratique culturelle – constituent les lignes directrices de ce projet. Ce travail de doctorat en histoire

des sciences offrira ainsi un regard externe sur les avancées de la recherche dans le domaine hautement dynamique de la biologie systémique et analysera son développement dans le contexte social et politique.

Le projet sera soutenu pendant un an par l'EPF de Zurich et SystemsX.ch, puis par le Fond National Suisse pour les 3 années suivantes.

Contact:
alban.frei@history.gess.ethz.ch

La puissance de la biologie des systèmes

Une équipe internationale menée par des chercheurs de l'EPF a démontré pour la première fois qu'il est possible d'analyser un très grand nombre de données provenant de différentes cellules alors même que celles-ci s'appêtent à changer. Les méthodes informatiques qu'ils ont mises au point permettent de décrypter des mécanismes de régulation biologique extrêmement complexes.

Par Fabio Bergamin

Les techniques de la biologie moderne se sont développées à une telle allure durant les dernières décennies qu'il est aujourd'hui facile d'accumuler une multitude de données. Non seulement peut-on décoder le matériel héréditaire d'un organisme, mais aussi, pour chaque cellule, déterminer quel gène est actif et avec quelle intensité, sans parler de la détection des molécules de régulation, du niveau de production d'une protéine particulière ou en quelle quantité certains métabolites circulent au sein de la cellule.

A contrario, la tâche consistant à évaluer ces données afin d'en tirer de nouvelles conclusions ou de tester de nouvelles hypothèses est quant à elle bien plus ardue. «La biologie actuelle se noie pratiquement dans l'océan de données récoltées, alors qu'il y manque souvent une mesure essentielle», constate Uwe Sauer, Professeur à l'Institut de Biologie systémique moléculaire.

D'après lui, des méthodes informatiques innovantes pourraient assister les biologistes dans l'évaluation de ces masses de données. En collaboration avec Jörg Stelling, Professeur au Département pour les Biosystèmes, ainsi qu'avec une équipe internationale, il est parvenu à illustrer les possibilités qu'offre l'informatique à la biologie systémique dans le cas de la bactérie *Bacillus subtilis*.

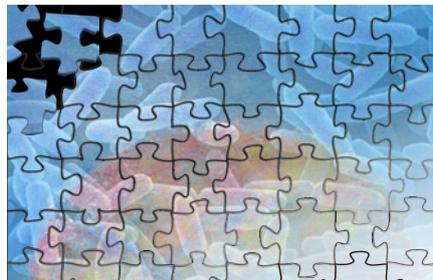
L'ensemble de données suprême

Les chercheurs ont d'abord procédé au rassemblement exhaustif des centaines de milliers de valeurs mesurables à propos de cette bactérie. Il faut ici noter que cette collection de données ne reflète pas l'état de la bactérie à un moment précis, mais plutôt une séquence de mesure correspondant à plusieurs heures au cours desquelles le microorganisme ne cesse de s'adapter aux conditions changeantes de son environnement.

Dans le laboratoire, la colonie de bactéries était placée dans un milieu contenant du sucre de raisin, puis on

remplaçait ce dernier par de l'acide malique en guise de source de nutriment alternative. On menait ensuite l'expérience à nouveau, cette fois-ci dans le sens inverse. Pendant ce temps, les mesures de tous les paramètres biologiques connus étaient effectuées à intervalles rapprochés.

On a alors obtenu le plus gros ensemble de données disponible à l'heure actuelle au sujet de ces processus.



Plus complexe que prévu

À l'aide d'une combinaison de méthodes d'analyse informatiques déjà disponibles ou nouvellement mises au point par leurs soins, les scientifiques ont pu montrer par exemple que les bactéries modifiaient fortement leur métabolisme ainsi que les mécanismes de régulation qui le contrôlent, bien qu'il ne s'agisse que d'une simple adaptation au changement de nutriment. «Les processus métaboliques de la bactérie sont étroitement liés entre eux, et la nature met ici en jeu un système de régulation bien plus complexe que celui que nous pourrions théoriquement concevoir comme étant le plus simple», explique Jörg Stelling. Au lieu d'une modification attendue au niveau d'une poignée de gènes, ce sont presque la moitié des 4000 gènes que compte au total la bactérie dont l'activité s'altère.

Qui plus est, les chercheurs sont parvenus à expliquer pourquoi *Bacillus subtilis* s'acclimate comparativement plus vite à l'acide malique qu'au sucre de raisin. À l'aide d'analyses informatiques, ils ont identifié des gènes qui agissent pratiquement comme des freins au moment de l'adaptation au sucre de

raisin, car leur activité se modifie plus lentement.

Les perspectives foisonnantes de la biologie systémique

Last but not least, les chercheurs ont identifié dans le génome de la bactérie une centaine de régions actives dans la régulation jusqu'ici inconnues. Ils ont aussi établi une prédiction de la fonction d'une série de gènes encore non déterminés.

Mais la motivation première des chercheurs ne se bornait pas à la description plus détaillée du métabolisme de *Bacillus subtilis*, mais visait bien à étendre le champ d'application de la biologie des systèmes. «Grâce à nos méthodes, nous pouvons reconnaître les processus-clés au sein du méli-mélo de réactions qui ont lieu dans la cellule», affirme Sauer. On peut ainsi déchiffrer le fonctionnement des voies de régulations hautement complexes qui s'étendent sur l'ensemble du génome, impliquant une part importante de l'ensemble des molécules de régulation et des protéines.

Données et méthodes accessibles au public

Dans une prochaine étape, ils appliqueront leurs méthodes à un organisme plus complexe: la levure du boulanger. Ils souhaitent bien sûr à terme étudier les cellules des mammifères. Leurs outils pourraient également servir à identifier des molécules qui feraient potentiellement l'objet d'un ciblage pharmacologique.

Les chercheurs ont mis toutes leurs données et leurs méthodes d'analyses à disposition de la communauté scientifique. «Nos collègues sont libres d'analyser nos données avec leurs propres outils. Ils peuvent également analyser leurs propres données avec nos méthodes, et contribuer à l'élaboration de ces dernières», relève Stelling.

Buescher JM et al.: Global Network Reorganization During Dynamic Adaptations of *Bacillus subtilis* Metabolism. *Science*, 2012;335:1099-103.

Élastiques à cheveux, tomates et biologie systémique: trois mots-clés dans l'étude récemment publiée par l'Institute of Plant Sciences de l'Université de Berne. Des scientifiques ont réussi à capturer de **nouveaux secrets** à propos des **cellules des plantes**.

Par Matthias Scholer

Les cellules souches fournissent à la plante une source de cellules à tout faire. En effet, soit leurs cellules-filles demeurent cellules souches, soit elles se différencient afin d'assumer n'importe quelle fonction spécifique dans un tissu ou un organe.

née par la forme de l'embryon, les plantes se remodelent constamment durant leur vie. Afin de prévenir une formation d'organes intempestive et une croissance incontrôlée, la pointe des pousses est soumise à un certain nombre de mécanismes garde-fous. «Nous savons par des études antérieures que l'hormone de

données issues des diverses mesures, mais aussi pu visualiser les changements de forme des cellules. «Cela signifiait que nous pouvions suivre le comportement de chaque cellule séparément au sein du méristème pendant un intervalle de temps donné et analyser ses variations en fonction de différentes conditions environnementales», explique Smith.

Ce faisant, les chercheurs ont découvert une différence jusqu'ici inconnue entre les cellules du centre et les cellules de la périphérie. Alors que ces dernières gonflaient considérablement dans l'eau pure et desinflaient dans l'eau saline, ce à quoi on peut s'attendre, les cellules souches se comportaient différemment: elles ne gonflaient qu'à peine.

Élastiques à cheveux et tomates

Pour comprendre pourquoi le comportement des cellules méristématiques dépend de la zones dans laquelle elles se situent, l'équipe a examiné la pointe des pousses de tomates dans différentes solutions osmotiques. Bien qu'elles puissent desinfler, les cellules du centre ne peuvent s'étendre, ce que les chercheurs appellent un comportement non linéaire. En principe, un matériau élastique devrait s'étendre ou rapetisser proportionnellement si la force appliquée est la même. Comment interpréter le comportement non linéaire des cellules centrales? Est-ce que ce celui-ci revêt une importance particulière pour la plante?

Tout d'abord, il fallait un modèle mathématique adéquat. C'est Alain Weber, PhD et mathématicien qui se chargea de son développement. «J'ai commencé par décrire mathématiquement des matériaux d'élasticité variable», raconte Weber. Et c'est là que les bandeaux à cheveux entrent en scène. Pour illustrer son propos, il étire deux élastiques, l'un épais et l'autre plus fin, tout deux de même longueur et liés au centre. Quand les élastiques sont étirés,



Tous les ingrédients nécessaires au projet: des chercheurs, des pousses de tomates, des élastiques pour les cheveux et des techniques modernes.

L'équipe (de g. à d.): Alain Weber, Anne-Lise Routier, Daniel Kierzkowski, Richard Smith.

Dans les plantes, on trouve ces cellules souches en des points bien précis appelés méristèmes, situés par exemple à la pointe des pousses. «On distingue la zone périphérique et la zone centrale du méristème», explique le Professeur Richard Smith. Ce canadien est à la tête du groupe de recherche bioinformatique ayant étudié les propriétés mécaniques des cellules méristématiques. «Les cellules souches sont logées dans une sorte de niche dans la zone centrale. Poussées vers la périphérie par la croissance du centre, c'est là qu'elle se différencie en fonction du rôle qu'elles vont ensuite jouer dans la plante».

Alors que chez les animaux la structure du corps est déjà largement détermi-

croissance ne peut induire la formation d'organes à l'intérieur de la niche des cellules souches. Jusqu'à présent, l'hypothèse dominante était que seuls quelques facteurs génétiques étaient à l'origine de cette protection», dit Smith. Son équipe est parvenue à prouver que ce n'était pas le cas.

Un nouveau logiciel

Richard Smith a commencé à développer un nouveau logiciel pour permettre aux chercheurs bernois associés au projet RTD de SystemsX.ch «Plant Growth» d'étudier les forces physiques qui entrent en jeu dans la croissance cellulaire chez les plantes (cf. encadré). Grâce à lui, l'équipe a non seulement quantifié les

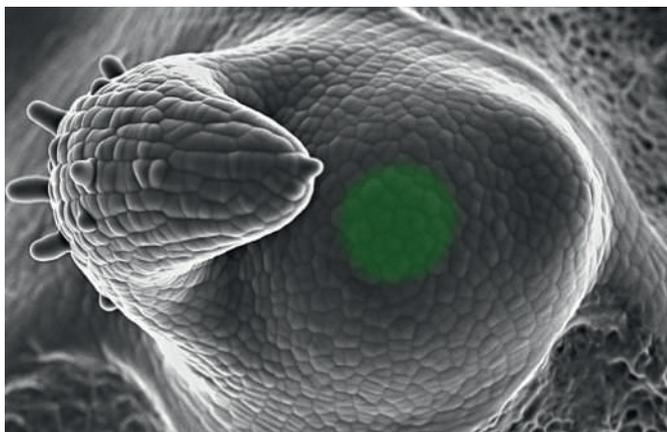


MorphoGraphX

C'est le nom du software développé par Richard Smith dans le cadre du projet RTD de SystemsX.ch «Plant Growth». Ce programme permet aux scientifiques de réaliser des mesures et de visualiser les cellules étudiées. Cette application open source est déjà exploitée par d'autres projets de SystemsX.ch tels que «WingX». Selon Smith, MorphoGraphX est le premier software permettant la segmentation de couches de cellules formant des surfaces courbes dans des images microscopiques. Smith encourage ses usagers à modifier le programme et à l'adapter à leurs besoins respectifs. Plus d'informations sous: www.MorphoGraphX.org

le plus fin s'étend davantage au début, jusqu'à ce qu'il soit étendu au maximum et deviennent très raide. À ce stade, l'élastique épais se met à s'étirer davan-

tage. «Nous pouvons observer que l'élongation varie en fonction de la nature du matériau. Nous avons supposé que les cellules de la pointe de la pousse sont



Vue d'un méristème apical de tomate au microscope électronique à balayage. La zone marquée en vert contient les cellules souches.

comparables au bandeau fin, incapable de s'étendre davantage. Afin de vérifier cette hypothèse, nous devons les décrire mathématiquement et construire un modèle», explique Weber.

Une protection contre une croissance indésirable

Une question demeure: en quoi cette propriété mécanique est-elle un avantage pour la plante? «Au vu des résultats, nous pensons maintenant qu'elle protège la niche de cellules souches d'une croissance indésirable en empêchant les hormones d'initier la formation de nouveaux organes et de tissus différenciés», conclut Smith. La croissance et la formation d'organes chez la plante sont déterminés non seulement par la génétique, mais aussi par l'élasticité des parois cellulaires.

Sans l'étroite interaction et la collaboration des scientifiques de différents domaines, ce travail aurait été presque impossible. Et Smith de relever: «Ce projet fournit selon nous un excellent exemple de recherche interdisciplinaire. Après tout, c'est bien l'origine de la biologie des systèmes».

Ce projet a presque entièrement été financé par SystemsX.ch.

Modélisation de l'activité cérébrale: du développement de techniques d'imagerie aux applications cliniques

Lorsque John Nash, un mathématicien de génie, a été diagnostiqué avec la schizophrénie, ses chances de rétablissement étaient infimes. La médecine des années 0 n'avait en effet que peu de connaissances au sujet de cette maladie. De façon alarmante, cette situation reste aujourd'hui encore largement inchangée, les maladies psychiatriques comme la dépression, la dépendance aux drogues, ou la schizophrénie représentant encore de nos jours de véritables challenges pour la médecine contemporaine. Ceci est en particulier dû au fait que ces maladies sont le fruit d'interactions complexes et mal connues entre les gènes et l'environnement. D'autres pathologies peuvent aussi présenter des

symptômes similaires, voire identiques. Ainsi, l'efficacité d'un médicament peut varier de manière importante entre les patients, contraignant les cliniciens à adapter les traitements en permanence. Malgré tout, il est important de ne pas stigmatiser ces maladies et de continuer à pouvoir développer de nouvelles thérapies.

Vers un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge des patients

La plupart des troubles psychiatriques ont des bases physiologiques mal connues et sont donc principalement définis aux travers des symptômes présentés par les patients. Cela pose de

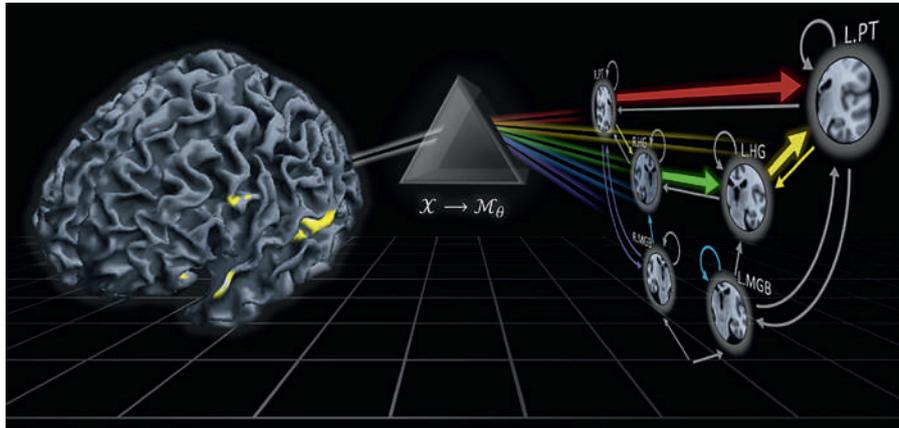
nombreux problèmes aux cliniciens puisque certains de ces symptômes peuvent résulter de dysfonctionnements cérébraux très divers. À l'inverse, de nombreux diagnostics médicaux regroupent fréquemment des patients présentant des symptômes différents sous la même classe. Par exemple, une personne souffrant de délires et de troubles de la pensée peut être diagnostiquée comme schizophrène, de la même manière qu'une autre personne souffrant d'hallucinations et de troubles moteurs. Ces exemples démontrent la nécessité de mettre en place des diagnostics médicaux plus spécifiques. Enfin, le développement de traitements plus efficaces passera de manière inévitable

par une meilleure compréhension des mécanismes pathophysiologiques sous-jacents à ces différents troubles mentaux.

Une nouvelle étape dans cette direction vient d'être franchie par Kay Henning Brodersen et Klaas Enno Stephan de l'Ecole Polytechnique et

un groupe de contrôles sains. Pendant que l'activité cérébrale des participants était étudiée par Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique (IRM fonctionnel), les chercheurs leur ont demandé d'écouter des textes passivement. Un modèle mathématique a ensuite été utilisé afin d'évaluer séparément pour

tude» rapporte Kay Brodersen, premier auteur sur cette étude. «Ceci a été possible en utilisant conjointement les modèles de causalité des réseaux cérébraux (dynamic causal modeling ou DCM) avec des techniques mathématiques comme le «machine learning» et les inférences Bayésiennes».



Les microscopes mathématiques pourraient servir au diagnostic de maladies psychiatriques.

de l'Université de Zurich. C'est dans le cadre du projet «Neurochoice» financé par SystemsX.ch et en se basant sur l'analyse de la fonction cérébrale à partir de modèles mathématiques, que les deux scientifiques ont cherché à utiliser ces connaissances pour des applications cliniques. «Nous avons, en d'autres termes, développé des «microscopes mathématiques» qui nous ont permis de mettre en évidence des paramètres physiologiques et computationnels qui ne peuvent pas être mesurés directement» explique Klaas Enno Stephan, directeur de la nouvelle Unité de Neuro-modélisation Translationnelle (Translational Neuro-modeling Unit or TNU) de Zurich. «Ceci nous a permis d'obtenir des classifications plus précises que celles générées précédemment et d'approfondir l'analyse des mécanismes de conditions pathologiques diverses».

Collaboration avec une équipe clinique

Afin de démontrer la pertinence de leur démarche scientifique, les deux chercheurs ont travaillé en collaboration avec une équipe de cliniciens dirigés par le Dr. Alexander Leff de l'University College London. Ensemble, ils ont analysé l'activité cérébrale de deux groupes de personnes: un groupe de patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC) et souffrant de troubles du langage; et

chaque participant de quelle manière les régions cérébrales impliquées dans le traitement de la parole interagissent entre elles, les régions ayant subi des dommages lors de l'AVC étant soigneusement exclues du modèle mathématique.

Les chercheurs se sont ensuite demandé s'il était possible de détecter la présence d'une lésion éloignée à partir des modèles de connectivité cérébrale établis pour la partie saine du cerveau. «En adaptant notre modèle mathématique à chaque individu, nous avons été capables de diagnostiquer une personne ayant subi un AVC avec 98% d'exacti-

De nouvelles études sont actuellement planifiées pour d'autres patients

Cette première étude a été menée sur une condition clinique entraînant une symptomatologie bien définie, c'est-à-dire, sur des troubles du langage causés par un AVC. À l'avenir, Klaas Stephan et Kay Brodersen ont donc décidé de tester leur modèle sur d'autres maladies, comme la schizophrénie, la dépression ou la dépendance aux drogues, dont la symptomatologie est plus subtile ou complexe et où la médecine contemporaine rencontre encore des difficultés. Les deux chercheurs espèrent que leur approche permettra de subdiviser ces syndromes en sous-groupes physiopathologiques bien définis. L'identification de telles sous-catégories sera un grand pas vers un diagnostic plus précis et permettra en fin de compte de prédire le traitement le plus efficace pour chaque patient.

K. H. Brodersen, T. M. Schofield, A. P. Leff, C. S. Ong, E. I. Lomakina, J. M. Buhmann, K. E. Stephan (2011). Generative embedding for model-based classification of fMRI data. PLoS Computational Biology, 7(6): e1002079. doi:10.1371/journal.pcbi.1002079.

Nouvelle Unité de Neuro-modélisation Translationnelle



Klaas Enno Stephan

De nos jours, il n'existe pas de test objectif pour le diagnostic des maladies psychiatriques. C'est la mission de la toute nouvelle Unité de Neuro-modélisation Translationnelle (Translational Neuro-modeling Unit or TNU) de l'Université et de l'Ecole Polytechnique de Zurich que de changer cela. Les scientifiques et les ingénieurs en informatique de cette nouvelle unité collaborent avec des psychologues et des cliniciens afin de développer des modèles mathématiques de systèmes neuronaux. Ceci dans le but de pouvoir analyser l'activité cérébrale et le comportement. Ces modèles sont en quelque sorte des «microscopes mathématiques» qui permettent la quantification de phénomènes pathologiques dans les circuits neuronaux. Le but à long terme de ce type d'étude est de pouvoir diagnostiquer les patients de manière plus précise et de pouvoir prédire l'efficacité de traitements. Le fondateur et directeur de cette nouvelle unité de recherche, le Prof. Klaas Enno Stephan, est un clinicien et un spécialiste en neurosciences informatiques. Il est l'un des principaux chercheurs du projet 'Neurochoice' financé par SystemsX.ch depuis 2008.

SystemsX.ch/BioLAGO – De nouvelles impulsions en provenance du lac de Constance



En avril 2012, l'un des fondateurs de «BioLAGO», le Prof. Klaus P. Schäfer, était invité par le bureau de management de SystemsX.ch dans le cadre de sa quête de nouvelles impulsions pour la biologie systémique en Suisse via le réseau Life Science Netzwerk.

Le Life Science Netzwerk BioLAGO, soutenu par un partenariat public-privé, lie étroitement des entreprises de recherche autour du lac de Constance en Allemagne, en Suisse et en Autriche.

Une coopération est prévue entre SyBIT et une entreprise originaire de Constance établie à Zurich: «KNIME.com AG» en est à ses débuts prometteurs.

Le 25 juillet 2012, BioLAGO organise le mini-symposium annuel «Uni meets Pharma» à l'Université de Constance. SystemsX.ch y participera activement via une contribution du Prof. Ernst Hafen..

sel

Le Glossaire de SystemsX.ch

Projet de recherche, de technologie et de développement (RTD project):

Projet phare de SystemsX.ch.

Durée de plusieurs années.

Projet pilote interdisciplinaire (IPP):

Recherche à risque. Durée 1 an.

Doctorat interdisciplinaire (IPhD):

Durée de 3 à 4 ans.

Board of Directors (BoD):

Le plus haut comité de gestion stratégique de SystemsX.ch réunissant tous les présidents, recteurs et directeurs des institutions concernées.

Scientific Executive Board (SEB):

Comité opérationnel composé de scientifiques des institutions concernées.



SystemsX.ch

The Swiss Initiative in Systems Biology

MENTIONS LÉGALES

Dr. Matthias Scholer (msc)

Journaliste scientifique

Tel: +41 44 632 42 77

Matthias.Scholer@SystemsX.ch

Dr. Jens Selige (sel)

Coordinateur Scientifique

Tel: +41 44 632 74 23

Fax: +41 44 632 15 64

Jens.Selige@SystemsX.ch

Dr. Daniel Vonder Mühl (VDM)

Managing Director

SystemsX.ch

Tel: +41 44 632 78 88

Daniel.Vondermuehl@SystemsX.ch

SystemsX.ch

Clausiusstr. 45 CLP D 7

CH-8092 Zurich

Web: www.SystemsX.ch

Pour s'inscrire à la newsletter:

communications@SystemsX.ch



Jens Selige – un nouveau coordinateur de recherche à SystemX.ch

- A grandi à Baden-Württemberg.
- Études d'ingénieur en biotechnologie. Diplôme obtenu dans le cadre du double diplôme français/allemand à l'Institut Génétique Humain (IGH) du CNRS de Montpellier et à l'Institut Robert Koch de Berlin.
- Collaborateur scientifique dans le cadre des études précliniques d'Altana Pharma AG. Point fort: gastroentérologie et diabète.

- Intègre le programme international de doctorat de l'Université de Constance et Zurich/EPFZ (IRTG1331). Promotion à la chaire de Biochimie pharmacologique du Professeur Albrecht Wendel, agissant toutefois depuis les laboratoires de recherche préclinique de Nycomed GmbH à Constance. Point fort: maladies respiratoires.
- Postdoc au sein de la chair de Toxicologie in vitro et de Biomédecine du Professeur Marcel Leist à l'Université de Constance.
- Coordinateur Scientifique dans le cadre de la deuxième Initiative d'excellence de l'Université de Constance
- Coordinateur Scientifique au sein de SystemsX.ch depuis 2012.