

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

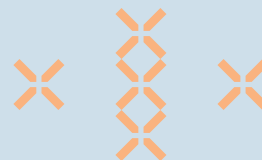
Principal Investigateur: Prof. Dirk Bumann (Biozentrum, Basel)

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