

X-Letter

19

CONTRÔLER LES CELLULES

Des chercheurs décryptent le plus important système de régulation cellulaire.

3

TISSER DES LIENS

Science et promenade au premier congrès des docteurs à Weggis.

5

DIVER, BIEN QU'IDENTIQUE

Cellules génétiquement identiques avec des propriétés différentes.

6



Johan Malmström et Oliver Rinner, fondateurs de Biognosys, misent sur les biomarqueurs.

Photo: thm

Une spin-off du projet «PhosphoNetX» de SystemsX.ch en quête d'un «seed investment»

Zurich. Tout a commencé – comme souvent dans la recherche – lors d'une pause café. Johan Malmström (34) et Oliver Rinner (35), tous deux chercheurs dans le laboratoire du Prof. Ruedi Aebersold à l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPFZ, ont spontanément eu la même idée. Ils pensaient qu'un grand potentiel pour la commercialisation de biomarqueurs devrait découler du changement de paradigme important qui se déroule actuellement dans le domaine de la protéomique. La pause café dura un peu plus longtemps que d'habitude, et ainsi la start-up «Biognosys» vit le jour.

C'était au mois de septembre 2007. Un an plus tard, l'entreprise est dotée d'un capital de départ de 100'000 francs et inscrite au registre du commerce suisse en tant que société anonyme. Siège: EPFZ, Zurich, IMSB HPT C119. Là-bas, dans une aile de l'Institut de biologie systémique moléculaire sur le Hönggerberg, le duo travaille au développement de la start-up. Malmström officie en tant que secrétaire général, Rinner en tant que chef de la recherche. Ils participent également au projet de SystemsX.ch PhosphoNetX (cf. article en p.3). A leurs côtés, le chimiste et manager Philipp Antoni les conseille, qui,

suite en page 2

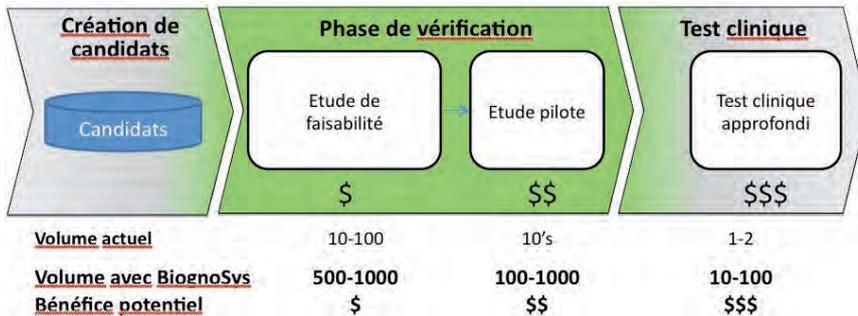
Magique?

Dr. René Imhof, Directeur, Roche Pharma Research, Bâle

Le brillant académique est à l'affût des nouvelles questions dans son domaine et cherche à comprendre les problèmes de la nature en prenant une approche radicale pour les simplifier et les rendre malléables. Les «chercheurs de médicaments» de l'industrie pharmaceutique sont quant à eux focalisés sur des objectifs précis à atteindre. Il s'agit de la santé de l'humanité et de maintenir le plus possible la complexité évidente des systèmes physiques sous contrôle. Y a-t-il donc quelque chose de magique dans l'idée d'une collaboration entre le monde académique et l'industrie? Oui et non! Non, comprendre ces différences n'a rien de sorcier. Oui, il y a quelque chose de magique dans la création de partenariats mutuellement enrichissants. Nous étions bien conscients de cette magie au commencement de la nouvelle collaboration avec le Centre de compétence pour la physiologie des systèmes et les maladies métaboliques de l'EPF de Zurich. Nous avons envoyés des scientifiques représentants les milieux académiques et Roche à un «conclave». L'organisation de celui-ci a favorisé une réflexion intuitive et l'émergence de nouvelles propositions. Le résultat: «la vie et

suite en page 4

Biognosys a déjà déposé une patente



Biognosys repousse les limites actuelles de la recherche de biomarqueurs.

Grafique: Rinner

suite de la page 1

tout comme Malmström, est fort d'une expérience solide avec les start-up, ainsi que le directeur de PhosphoNetX, Ruedi Aebersold, qui agit en tant que conseiller scientifique.

Du filet à l'appât

L'idée fondatrice de la firme se cache déjà dans le nom Biognosys: trouver, à l'aide des outils diagnostiques de la biologie systémique servant à détecter des maladies ou encore des impuretés dans les milieux de culture – des biomarqueurs, justement. Rinner projette par exemple de détecter les cancers à un stade si précoce que les chances de guérison seraient beaucoup plus grandes qu'après la localisation d'une tumeur déjà établie. Rinner est sceptique vis-à-vis des techniques de diagnostic pour les maladies incurables ou sur lesquelles un changement de style de vie n'a pas d'influence.

«Jusqu'à présent, la protéomique a donné des résultats décevants en ce qui concerne la recherche de biomarqueurs», affirme Rinner. Il est certes possible aujourd'hui de déterminer simultanément une grande quantité de protéines en milieu liquide. Mais ce procédé non-spécifique, comparable à la pêche avec un filet à large maille, igno-

re quelque peu les molécules décisives. C'est pourquoi Rinner et Malmström ont opté pour une approche de «canne et appât».

Avec cette nouvelle technologie, ils peuvent pêcher spécifiquement, parmi l'opaque diversité des protéines et de fragments de protéines, celles dont ils ont des raisons fondées de croire qu'elles sont en lien avec une maladie. Naturellement, il faut savoir ce que l'on est en train de chercher. Ce savoir est tiré de la littérature scientifique ou d'expériences préparatoires. Ce procédé de «targeted proteomics», ou protéomique ciblée, constitue un changement de paradigme en protéomique classique. Jusqu'alors, celle-ci visait par exemple à cataloguer l'ensemble des protéines du corps humain à l'aide de spectromètres de masse. Cela a fonctionné pour environ 40% des protéines induites du séquençage du génome. Le rôle de Aebersold fut déterminant dans la mise au point des technologies impliquées dans ce processus, et il est une fois encore en première ligne de la recherche en protéomique ciblée.

Aussi simple qu'un fax

Rinner évoque la principale difficulté dans la recherche de biomarqueurs: «Le goulot d'étranglement était jusqu'à présent la confirmation que les protéines candidates étaient pertinentes». Malmström et Rinner espèrent surmonter ce problème grâce à leur technologie récemment développée. «L'innovation qu'elle présente est que nous pouvons déterminer 20 fois plus rapidement qu'avant si cela vaut la peine de faire des études cliniques avec une protéine candidate», explique Rinner. Biognosys mène déjà de la sorte des tests sur de tels candidats. Pour une recherche clinique et son financement cependant, la petite

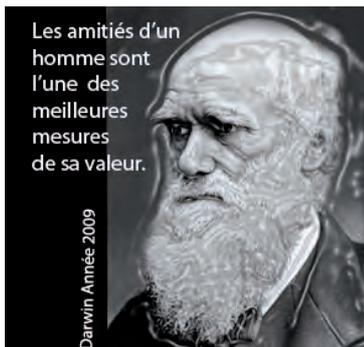
société, avec ses trois employés, est bien trop petite. Elle est donc à la recherche de partenaires. «Sur le long terme, nous envisageons aussi de mener nous-mêmes des études cliniques, mais c'est une musique d'avenir», dit Rinner, parce que les retombées financières d'un biomarqueur commercialisable sont bien sûr plus importantes qu'avec des biomarqueurs-candidats dont l'utilité n'a pas encore été confirmée par une étude clinique (cf graphique). Pour parvenir à leur fins, ils imaginent également, dans une phase initiale, de mener des tests sur mandats de sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques.

La technologie utilisée pour confir-



mer la pertinence d'une protéine candidate est principalement l'oeuvre de Paola Picotti qui l'a développé dans le cadre d'un post-doc dans le laboratoire de Ruedi Aebersold. Malmström et Rinner misent aussi sur la patente soumise par l'EPFZ pour l'Europe et les Etats-Unis. Comme de rigueur dans ces cas-là, l'EPFZ a issu une licence – exclusive, bien entendu – au bénéfice du découvreur. Cette technologie, qui permet de tester 50 biomarqueurs-candidats à la fois, devrait encore être développée. Un des buts supplémentaires de Biognosys est de mettre au point un spectromètre de masse spécialement conçu pour la découverte de biomarqueurs qui soit aussi simple d'usage qu'un fax.

Ce projet serait irréalisable sans argent frais. Une société de capital-risque mène actuellement une évaluation «due diligence» pour décider si Biognosys va recevoir un «seed investment», une aide au démarrage. «Il s'agirait d'une véritable percée pour nous, ainsi nous serions prêts pour la reprise économique», espère Rinner. Auparavant, la société avait déjà obtenu quelques succès dans la course au maigre capital-risque suisse. Elle a notamment remporté deux prix «venture kick» (cf article en p.4) et Philipp Antoni a reçu la distinction de «venture leader 2009» décernée par la Commission fédérale pour la technologie et l'innovation et la société de révision de Ernst & Young.



Les systèmes de régulation cellulaire importants sont encore peu connus. «PhosphoNetX» s'est donné pour objectif de comprendre la phosphorylation.



«PhosphoNetX va apporter des changements de fond à la biologie systématique», affirme le chef du projet Ruedi Aebersold.

Photo: Christian Flierl

Thomas Müller **Zurich.** Les pièces détachées d'une voiture décortiquée n'expliquent pas à elles seules pourquoi celle-ci peut rouler, freiner, clignoter ou encore klaxonner. Cependant, en biologie, on a parfois l'illusion que les pièces détachées de la cellule une fois connues, leur fonctionnement se révélerait ensuite de lui-même. Ainsi, des biologistes ont espéré que le séquençage du génome mènerait «automatiquement» à de nouvelles découvertes sur les maladies.

Malheureusement, ce ne fut le cas que dans une mesure limitée. Il s'avéra plutôt que la régulation des gènes, c'est-à-dire quand est-ce qu'un gène particulier est activé ou désactivé, est plus complexe qu'on ne le pensait. En effet, les gènes ne sont pas les seuls impliqués. A ce génome statique – nous conservons le même toute notre vie – s'ajoute l'univers dynamique des protéines. Ce sont elles qui, en fin de compte, constituent la vie, et forment en outre un réseau

d'interaction extrêmement complexe.

Gardien du génome

A chaque instant, des milliers de protéines vaquent à leurs occupations dans nos cellules. Certaines sont présentes en grand nombre, d'autres en quantités infimes, ce qui d'ailleurs ne signifie pas nécessairement qu'elles sont moins importantes. «Nous ne savons encore que très peu de choses au sujet des systèmes de régulation essentiels pour les cellules, explique Ruedi Aebersold, Professeur à l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPFZ. Il y dirige le projet «PhosphoNetX», qui fait partie de SystemsX.ch et dont l'objectif est de remédier à cette lacune.

Ce projet de recherche concerne la phosphorylation des protéines. Dans ce processus, des protéines spécialisées appelées kinases accrochent un groupe phosphate sur d'autres protéines, ce qui provoque un changement dans le fonctionnement de ces dernières. A l'inverse, les phosphatases opèrent la modification contraire et rétablissent la fonction de base de la protéine régulée.

La protéine suppresseur de tumeur p53 est un exem-

ple connu de régulation par phosphorylation. Elle agit en quelque sorte comme gardien du génome. Si une cellule vient à proliférer de façon incontrôlable et présente des signes propres au cancer, la phosphorylation de p53 pousse la cellule concernée au suicide. Le risque de cancer est ainsi évité. Cette protéine ne dispose de pas moins que 18 sites de phosphorylation, comme autant d'interrupteurs qui semblent indiquer qu'il existe plusieurs moyens d'activer la protéine.

Si l'on se représente qu'une fraction allant d'un dixième à la moitié de toutes les protéines cellulaires sont régulées grâce à ce mécanisme et qu'il y a plus de 500 kinases différentes et environ 150 phosphatases actives, on réalise qu'il existe un nombre vertigineux de circuits de régulation possibles. Le professeur Aebersold estime qu'un dixième du kinome a été étudié in vivo à ce jour. On a déterminé à quel stimulus certaines kinases et phosphatases réagissent, et quels processus cellulaires elles déclenchent. «Par conséquent, la plupart des modèles mathématiques décrivant le comportement dynamique de systèmes biologiques sont sim-

suite en page 4

«PhosphoNetX – «Phosphorylation-Modulated Informational Networks of the Cell»



Principal investigator	Ruedi Aebersold, Institute of Molecular Systems Biology (IMSB), ETH Zurich
Groupes de recherche impliqués	Lucas Pelkmans, IMSB, ETHZ; Andreas Plückthun, Biochemical Institute, Université de Zurich; Christian von Mering, Biology Department, ETHZ und Swiss Institute of Bioinformatics; Viola Vogel, Laboratory for Biologically Oriented Materials, ETHZ; Nelson Bradley, Institute of Robotics and Intelligent Systems, ETHZ
Nombre de groupes de recherche	6
Rapport chercheurs : administration	20 : 1
Rapport biologiste : non biologiste	18 : 3
Budget total (2008-2011)	8'585'400 CHF dont 4'200'000 CHF de SystemsX.ch

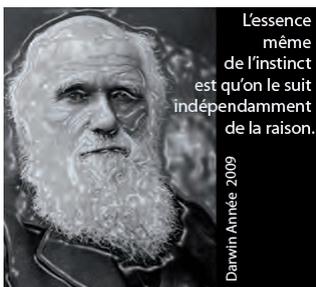
suite de la page 3

plement incomplets et donc probablement faux», conclut Aebersold.

PhosphoNetX s'est ainsi fixé trois buts. Tout d'abord, la mise à jour du réseau formé par les 500 kinases et les 150 phosphatases. Ensuite, il s'agira de déterminer le flux d'information effectif au sein de ce réseau. A titre de comparaison, c'est comme si l'on cartographiait le réseau ferroviaire suisse avant de répertorier les trains qui y circulent. Enfin, le troisième but sera l'application de ces nouvelles connaissances à quatre domaines centraux de la biologie: la division cellulaire, le transport d'information à travers les membranes cellulaires, la réponse des cellules à la déformation mécanique et le cancer.

Révolutionner la biologie

De tels buts ne sont pas atteignables par les techniques actuelles et le développement de nouvelles technologies joue donc un rôle prépondérant, à l'image de la technologie SRM (selected reaction monitoring) qui permet en peu de temps de déterminer qualitativement et quantitativement toutes les kinases et les phosphatases prenant part à une voie de signalisation donnée. Ces informations sont cruciales pour la modélisation de systèmes biologiques. Ruedi Aebersold est confiant que «les technologies qui seront développées et les données générées dans le cadre de PhosphoNetX vont révolutionner la biologie.»



L'essence même de l'instinct est qu'on le suit indépendamment de la raison.

Darwin Année 2009

«venture kick» apporte son soutien aux sociétés prometteuses



Les lauréats de «venture kick» 2009: les fondateurs de inSphero, une société associée à l'Université de Zurich et à l'EPFZ.

Photo: IFJ

Daniel Vonder Mühl **Berne.** La fondation d'une société passe par le transfert efficace de la recherche dans les Hautes écoles vers le secteur privé. «venture kick» aide aussi les chercheurs de SystemsX.ch à lancer des spin off en offrant des fonds allant jusqu'à 130'000 francs. Cette année, la société zurichoise «InSphero» a bénéficié du premier prix de 100'000 francs.

«venture lab», le programme national de l'Agence d'encouragement à l'innovation KTI offre toute une palette de modules: de la formation de base en entrepreneuriat jusqu'à la recherche des premiers fonds de lancement d'une entreprise.

«venture kick» ambitionne de doubler le nombre d'entreprises créées à partir des Universités et Hautes écoles et de contribuer ainsi à convertir un maximum de découvertes de la recherche en produits commercialisables. Il n'y a que deux conditions de participation: tout d'abord, la société ne doit pas encore avoir été fondée, et deuxièmement, elle doit provenir d'une Haute école (Université, EPF, Haute école spécialisée). Ainsi, tous les chercheurs participant à SystemsX.ch sont concernés.

La postulation peut se faire en tous temps. Dans une première phase, huit projets à la fois obtiennent la possibilité de se présenter

devant un jury. Les quatre projets retenus reçoivent chacun 10'000 francs en se qualifiant pour le deuxième tour. Les deux gagnants du second tour reçoivent chacun 20'000 francs pour affiner leur projet d'avantage. Au cours de la «finale», 100'000 francs sont enfin attribués au lauréat.

Les montants – a peu près trois millions CHF dans les deux années passées – sont accordés sans condition. Toutefois, la société doit être fondée: les 100'000 ne peuvent être versés que sur un compte d'entreprise. Des quelques 89 projets de start-up soutenus jusqu'à présent, 60 projets ont abouti à la création d'une entreprise.

Les modules de «venture lab», et en particulier «venture kick» ont permis de mettre Biognosys en selle. «venture lab» se réjouit de la participation dynamique des chercheurs de SystemsX.ch. Le bureau de management (D. Vonder Mühl) de SystemsX.ch ou de «venture lab» (B. Schillig) répondront volontiers aux questions à ce sujet.

Plus d'info: www.venturekick.ch/
www.venturelab.ch

Soutien des coopérations avec l'industrie

Zurich. SystemsX.ch lance deux nouveaux types de projets: le projet BIP vise l'accroissement du produit intérieur brut et le projet ISA offre aux chercheurs du secteur privé une formation continue ciblée.

Dans le cadre des BIP (Bridge 2 Industry Projects), des chercheurs des Hautes écoles et de l'industrie travaillent ensemble sur un thème de la biologie systémique. Ces collabo-

rations durent un an et sont soutenues par SystemsX.ch à raison de 120'000 CHF par année. Les candidatures de projets sont évaluées par le comité scientifique plusieurs fois par an. Le projet ISA (Industry Sabbatical@Academia) invite les chercheurs d'entreprises à faire des stages de formation continue dans les groupes de recherche des hautes écoles.

VDM

www.systemsX.ch/BIP-ISA

Magique?

suite de la page 1

le destin des cellules pancréatiques bêta dans l'évolution du diabète de type 2». Après trois ans de travail, nous pouvons apprécier les fruits de cette collaboration enrichissante: de nouveaux biomarqueurs, molécules cibles, techniques d'imagerie et instruments de prédiction bioinformatiques sont à présents de potentiels outils diagnostiques et thérapeutiques pour le diabète de type 2. Magique!