

La biologie systémique «met le paquet»

Les biologistes espèrent que la biologie systémique leur permettra d'approfondir leur connaissance de la «vie», tandis que l'industrie pharmaceutique escompte en développer de nouveaux principes actifs pour des médicaments. Avec le projet coopératif de recherche et d'enseignement SystemsX.ch, la Suisse est sur le point de se lancer pleinement dans ce nouveau domaine de recherche.

«Nous apprenons aujourd'hui la langue dans laquelle Dieu a créé la vie» C'est en ces termes non dénués d'un certain pathos que le président américain Bill Clinton annonçait le 26 juin 2000 le décryptage du génome humain. Bientôt, promettait-il, grâce à la carte génétique de l'être humain, seraient trouvés de nouveaux chemins permettant de prévenir, de diagnostiquer et de guérir des maladies.

Mais le chemin présente plus d'embûches qu'on ne s'y attendait. «Certes, le projet du génome humain a rendu possible toute une série de technologies nouvelles et ouvert la voie à de nouveaux champs de recherche, mais nous continuons toujours à ne pas comprendre le langage de la vie», déclare Ruedi Aebersold, professeur à l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPF de Zurich. Lui-même – et avec lui un groupe de scientifiques en rapide augmentation – mise sur la biologie systémique pour pouvoir lire et comprendre le sens des séquences génétiques et la grammaire du génome.

Or, le projet du génome humain en était très éloigné. On avait en quelque sorte épilé toutes les lettres d'un livre sans toutefois en comprendre les mots, et moins encore le sens. Cela devrait maintenant relever du domaine du possible avec l'aide de la biologie systémique. Ce faisant, un gène se révélera peut-être constituer un mot qui décrit une protéine; à une phrase correspondrait une voie métabolique, et le contenu du génome engloberait l'architecture et les interactions possibles au sein d'un organisme.

Considérée plus largement, la biologie systémique peut également être vue comme une tentative pour décrire des processus vitaux dans leur globalité. Pendant près d'un demi-siècle, les biochimistes et les biologistes moléculaires avaient adopté la démarche inverse. Ils cherchaient à comprendre la «vie» en décomposant la cellule – en tant que plus petite unité de tout le monde vivant – en ses différents constituants, qu'ils entreprenaient d'analyser. Mais, chose étrange: à chaque étape de ce découpage de la cellule en protéines, acides nucléiques et acides aminés, la vie s'échappait du système, et tout ce qui restait, c'étaient des progrès enregistrés dans la compréhension moléculaire de la biologie.

La «vie» est beaucoup plus que la somme de ses parties. En conséquence, la biologie systémique se comprend comme une voie de recherche au sein de laquelle fusionnent la biologie, la physique, la chimie, les mathématiques et les sciences informatiques pour former une nouvelle discipline. Il est encore impossible de dire comment cette discipline nouvelle se définira exactement, mais le cours en est fixé. Un rôle important revient à la mesure précise et aussi globale que possible des processus de la vie dans les cellules. Il en résulte un nombre gigantesque de données enregistrées. Un génome compte aujourd'hui parmi les objets de recherche les plus simples. Il est beaucoup plus difficile de saisir, par exemple, le protéome, qui englobe la totalité des protéines actives dans une cellule, ou le

métabolome, avec l'ensemble des produits et intermédiaires métaboliques fabriqués par ces protéines. A la différence du génome, lequel reste le même du berceau à la tombe, la composition des protéines et des produits métaboliques change continuellement dans toutes les cellules de l'organisme. En une phrase: le génome est statique, ses produits sont dynamique.

La biologie systémique tente de maîtriser cette dynamique, en ce sens qu'elle ne saisit pas seulement quantitativement les processus survenant dans les cellules, mais qu'elle s'efforce en outre de transcrire ces processus de la vie en modèles mathématiques. Les chercheurs ressemblent ainsi aux météorologues, qui érigent des stations météorologiques et alimentent des ordinateurs avec les données enregistrées pour en déduire le temps qu'il fera. De manière analogue, la biologie systémique s'efforce de parvenir à une compréhension théorique des processus de la vie, qu'il est possible de vérifier ensuite dans le cadre d'expériences et d'observations ciblées.

Le lieu où cela pourrait se passer est le Centre des biosystèmes de l'EPF de Zurich (C-BSSE), à Bâle. Cet institut de recherche est l'une des sept institutions actuellement existantes axées sur la biologie systémique regroupées dans l'initiative SystemsX.ch à l'échelle de la Suisse (voir encadré). Le directeur et créateur de l'Institut, le professeur Renato Paro, appuie son établissement sur trois piliers:

- les spécialistes en sciences naturelles étudient dans des cellules et des populations de cellules les réseaux métaboliques dynamiques;
- les mathématiciens et les spécialistes en sciences informatiques simulent les processus dans des modèles informatiques;
- tandis que les bio-ingénieurs travaillent à reprogrammer certaines fonctions cellulaires à partir des plans de construction ainsi obtenus – par exemple pour la régénération tissulaire.

La nomination du nanobiologiste et bio-ingénieur californien Luke Lee est d'ores et déjà une réalité, la constitution du département de configurations de modèles sera la prochaine étape.

L'industrie pharmaceutique s'intéresse, elle aussi, à la biologie systémique et s'engage en faveur de SystemsX.ch. C'est ainsi que Roche participe à un projet de SystemsX.ch, qui analyse le diabète au moyen de méthodes de biologie systémique. «Compte tenu du démarrage réussi de notre coopération scientifique, nous avons accru notre engagement avec le Centre de compétence Systems Physiology and Metabolic Diseases en passant de 7 à 10 postdoctorants», explique René Imhof, chef de la recherche pharmaceutique de Roche Bâle.

La raison profonde de l'engagement de l'industrie pharmaceutique réside dans l'espoir de découvrir de nouvelles pistes spécifiques pour des médicaments – et pas uniquement contre le diabète. Le projet du génome humain a certes apporté des milliers de pistes possibles pour de nouveaux médicaments, mais on ne dispose pas d'une méthode rationnelle permettant de repérer le petit nombre de celles qui sont utilisables. Une amélioration, ne serait-ce que minime, du taux de réussite entraînerait déjà des économies notables.

Thomas Müller pour le Dossier Santé

SystemsX.ch – le nouveau vaisseau amiral de la recherche suisse

thm. A défis exceptionnels, solutions exceptionnelles. Afin de répondre aux exigences de la recherche biologique systémique en Suisse, les trois hautes écoles de l'EPF de Zurich, de l'Université de Bâle et de l'Université de Zurich – appuyées par Roche et Novartis – ont élaboré en commun de 2004 à 2006 le réseau de recherche dénommé SystemsX. Motif de ce rapprochement: la compréhension du fait que la biologie systémique nécessite la création de plate-formes technologiques coûteuses que les hautes écoles concernées ne pouvaient envisager qu'en unissant leurs efforts. L'EPF de Lausanne a rejoint le groupe à l'été 2006, et, récemment, les Universités de Berne, Lausanne et Genève ont manifesté leur intérêt.

Dans son message relatif à l'encouragement de la formation, de la recherche et de l'innovation sur la période 2008 à 2011, le Conseil fédéral a promis à la fin janvier 2006 d'octroyer 200 millions de francs à SystemsX. 100 millions de francs sont réservés au Centre des biosystèmes Science and Engineering (C-BSSE) de l'EPF de Zurich à Bâle, les 100 autres millions allant aux projets restants de SystemsX.

En fait, avec SystemsX est créé un nouvel instrument de promotion de la recherche qui disposera de moyens nettement plus importants que les pôles de recherche nationaux – jusqu'ici les vaisseaux amiraux en matière d'encouragement de la recherche. Au total, ce sont 460 millions de francs que les universités et l'industrie pharmaceutique impliquées dans ce projet entendent investir dans SystemsX entre 2008 et 2011. Il s'ensuit un changement de dénomination en SystemsX.ch, ce qui signifie qu'à partir de 2008 l'ensemble des forces de la Suisse engagées dans la biologie systémique seront rassemblées dans cette initiative.