

X-Letter 30

Big data

Défis et opportunités dans la biologie des systèmes

Sommaire

4 «SyBIT prépare les scientifiques aux big data»

Peter Kunszt, responsable du projet de technologie de l'information et de bioinformatique SyBIT, sur les défis liés à la recherche avec les big data.

4



6 Convertir les big data en connaissances

Le SIB Institut Suisse de Bioinformatique aide les chercheurs dans le domaine des sciences de la vie à gérer leurs informations.

7 Plus malin que le cancer

Dans le volume énorme de données génétiques se cache peut-être la clé de la guérison du cancer et d'autres maladies graves.

8 Les micro-organismes dans le point de mire

Les chercheurs du projet MicroScapesX examinent le fonctionnement de communautés de micro-organismes.

7



10 La super-bactérie insidieuse

La tuberculose est en augmentation. Les scientifiques du projet TbX tentent d'enrayer la propagation de souches multi-résistantes.

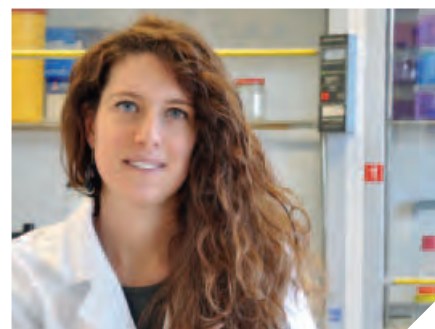
12 Guerre déclarée aux résistances aux antibiotiques

Deux jeunes entrepreneurs ont le vent en poupe.

13 Onze nouveaux projets dans le domaine médical

Les sujets de recherche des projets SystemsX.ch lancés en 2015 vont des anévrismes au VIH en passant par le cancer du sein.

16



14 Les gènes rendent le cholestérol mortel

Des chercheurs de l'EPF Zurich examinent le rôle des gènes dans le développement de maladies cardiovasculaires.

16 De la lumière pour contrôler des protéines

Dans le cadre de son projet de doctorat interdisciplinaire, Silvia Bellotto a développé de minuscules interrupteurs sensibles à la lumière permettant de contrôler des protéines.

18 Gestion des données au niveau européen

Le projet FAIRDOM encourage l'échange et l'utilisation continue de données et de modèles scientifiques issus de la biologie des systèmes.

19 En conclusion

- Bienvenue dans notre équipe, Maja!
- Merci et au revoir, Matthias!
- IBM et ZHAW, nouveaux partenaires
- Workshop SystemsX.ch pour postdoctorants

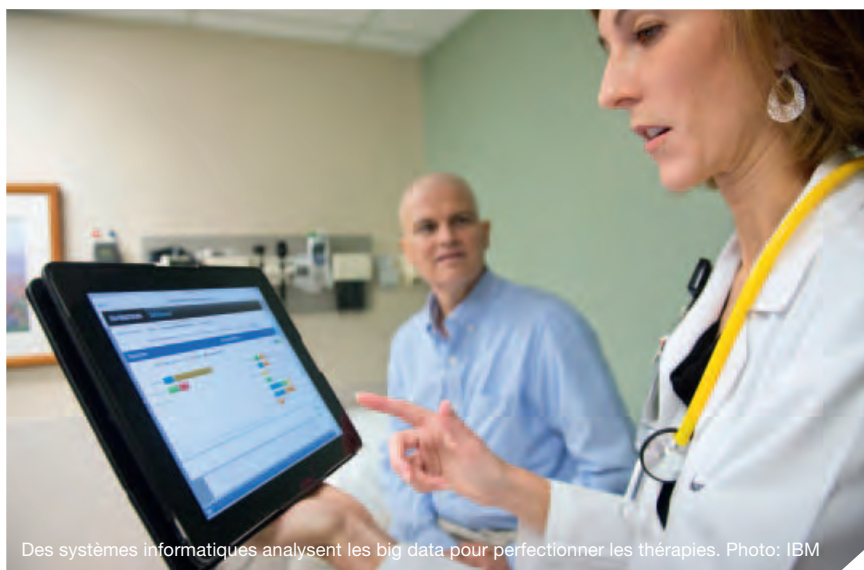
Impressum

Editeur: SystemsX.ch, Clausiusstr. 45, CLP D 2, CH-8092 Zurich — Contact: admin@systemsx.ch, Tél. +41 44 632 42 77, www.systemsx.ch — Rédaction: Maja Schaffner (mas), Christa Smith (csl) — Avec la participation de: Daniel Vonder Mühl (vdm), Heide Hess (hh) — Traduction: scitrans.ch — Graphisme & Impression: Mattenbach AG, Winterthur
Abonnement à la newsletter: communications@systemsx.ch

Couverture: Division d'une cellule. Illustration: Daniel Zwimpfer, Lucerne



«Les big data promettent de devenir une des ressources les plus précieuses du 21^{ème} siècle.»



Des systèmes informatiques analysent les big data pour perfectionner les thérapies. Photo: IBM

Lorsqu'on contemple les quelque 70 dernières années de la révolution informatique et que l'on voit le progrès accompli en cette période relativement courte, on est inévitablement surpris. Les premiers ordinateurs électroniques programmables construits dans les années 1940 étaient essentiellement des calculatrices ultra-rapides. Ont suivi l'ordinateur central, l'ordinateur personnel, Internet et le réseautage social. Aujourd'hui débute l'ère de l'informatique cognitive, où les machines nous aident à réfléchir et à prendre des décisions plus judicieuses.

Le programme informatique Watson d'IBM marque un tournant dans cette révolution. L'ex-champion du jeu télévisé Jeopardy! lit maintenant des millions de pages de textes médicaux pour ensuite apporter son assistance au personnel médical. Et ce n'est que le premier pas dans cette nouvelle ère.

Imaginez un futur monde, où les systèmes informatiques aideront à accélérer la productivité d'un facteur 10 ou 100 pour résoudre des problèmes complexes, impliquant des quantités astronomiques de données connues sous le nom de big data. Il y a dix ans, le concept d'une interaction entre l'homme et l'ordinateur était encore inimaginable, mais est tout à fait concevable dans cette nouvelle ère informatique.

Il s'agit d'une bonne chose, en particulier pour la biologie des systèmes, synonyme typique d'un défi big data. Par chance les scientifiques ont eu quelques idées

particulièrement astucieuses permettant d'apprivoiser cette bête. L'une d'entre elles est un stratagème appelé quantification de l'incertitude des données. Je suis tenté de comparer cette méthode à la lecture d'un résumé en 25 mots d'un roman policier de 300 pages, qui nous révélerait qui a commis le meurtre, pourquoi et comment, sans que nous ayons lu le livre.

Dans les domaines de la biologie des systèmes et de la santé, cela signifie un diagnostic rapide et de précision pour ainsi dire parfaite des patients; et ce sans analyse de toutes les informations, mais grâce à l'extraction des motifs décrivant le plus fidèlement les phénotypes moléculaires observés. Dans le cas d'un patient souffrant d'un cancer, cette méthode permet de détecter et de déchiffrer l'hétérogénéité sous-jacente du cancer. Parallèlement, nous développons des modèles statistiques permettant d'identifier les populations de cellules cancéreuses présentant les caractéristiques les plus propices à un traitement ciblé. Il en résulte que nous sommes à même d'effectuer des analyses plus approfondies et donc de fournir aux patients des recommandations de traitement optimisées et individualisées.

Grâce à des applications comme celle-ci, et bien d'autres, les big data promettent de devenir une des ressources les plus précieuses du 21^{ème} siècle.

*Dr. Alessandro Curioni
Vice-président et directeur
IBM Research – Zurich*



Peter Kunszt connaît les défis qu'engendre la recherche avec les big data.

Peter Kunszt est responsable de SyBIT, le projet de bioinformatique de SystemsX.ch

«SyBIT prépare les scientifiques aux big data»

Dans le domaine de la biologie des systèmes, les big data ont depuis longtemps la réputation d'être une source précieuse d'informations. Pourtant, les connaissances sur les processus dans les systèmes biologiques ne peuvent être accumulées que si on parvient à extraire les informations pertinentes du volume gigantesque de données. Peter Kunszt et son équipe viennent en aide aux chercheurs pour automatiser de tels processus. Grâce à SyBIT, le projet de soutien TI, ils contribuent à ce que les scientifiques suisses fassent partie, à long terme, de l'élite mondiale.

D'où vient ce volume énorme de données dans la biologie des systèmes?

Ce sont les importants développements au niveau des technologies permettant d'observer les systèmes biologiques qui ont rendu possible la recherche dans le domaine de la biologie des systèmes. Des progrès considérables ont par exemple été faits au niveau de l'appareillage servant à séquencer l'ADN. Mais les progrès ont également été impressionnants dans les domaines de la spectrométrie de masse, et tout récemment, de la microscopie. Tous ces appareils génèrent des quantités croissantes de données, ce qui peut être comparé aux caméras digitales de plus en plus performantes: chaque année arrivent sur le marché de nouveaux modèles, offrant un nombre croissant de mégapixels et requérant de nouveaux supports de stockage d'information à capacité de plus en plus grande. La même tendance s'observe dans la recherche, bien que dans une toute autre dimension. C'est la raison pour laquelle nous parlons de big data.

Que signifie ce terme pour vous?

Mis à part la quantité, les big data sont caractérisés par la complexité des données, en particulier dans le domaine de la biologie des systèmes. On se trouve souvent confronté à différentes caté-

gories de valeurs dont il faut clarifier les liens. De telles données sont donc difficiles à interpréter. La vitesse est un autre aspect à considérer; lorsqu'on possède d'importantes quantités de données complexes, il devient de plus en plus difficile de les exploiter dans un délai raisonnable; sans compter l'incertitude des données, donc la qualité et la fiabilité des informations, car les valeurs peuvent être sujettes à des erreurs de mesure.

Lequel de ces aspects représente le défi le plus important?

Il y a toujours une relation étroite entre quantité, complexité et vitesse. Tout en tenant compte de ces trois facteurs, notre mission est de trouver, en collaboration avec les chercheurs, les meilleures solutions permettant de répondre rapidement et avec les techniques actuellement disponibles à leurs questions scientifiques.

Pouvez-vous préciser ce point? Comment le projet SyBIT soutient-il les chercheurs de SystemsX.ch?

Cela dépend du projet. Selon les besoins des chercheurs, nous les aidons à assembler l'équipement informatique et les logiciels ou nous organisons l'accès à des ordinateurs centraux. Mais nous soutenons également les scientifiques au niveau des analyses et des évaluations ainsi que de la gestion et du stockage de leurs données.



Dans le cadre du projet SyBIT, nous mettons à disposition tout le savoir dans le domaine de la gestion des données et aidons à automatiser et à rendre efficace les différentes étapes. Nous préparons pour ainsi dire les scientifiques aux big data, afin qu'ils puissent profiter pleinement du potentiel de ces nouvelles technologies.

Les besoins en support informatique augmentent-ils?

Oui, très clairement. Le volume et la complexité des données vont en croissant, ce qui signifie pour les scientifiques que la gestion de leurs données devient toujours plus difficile et prend de plus en plus de temps. On s'imagine qu'il s'agit là d'une tâche facile, mais avec le grand volume d'informations tel qu'il se rencontre par exemple au niveau de la spectroscopie de masse, déjà la saisie des données est une étape compliquée. Il convient d'annoter et de classer correctement les données d'expériences de toutes sortes si l'on tient plus tard à être en mesure de les réattribuer au bon projet et, au besoin, de les reproduire. Pour l'analyse et l'évaluation des volumes énormes de données, il est souvent nécessaire de faire appel à des algorithmes capables d'identifier automatiquement les caractéristiques et les motifs intéressants.

Pouvez-vous nous citer un exemple concret?

Nous soutenons actuellement le projet MorphogenetiX, dans le cadre duquel les chercheurs se servent de la microscopie en trois dimensions pour étudier la spécialisation de cellules. Grâce à cette nouvelle technologie, la fixation des échantillons avec du formol devient superflue, et il est ainsi possible de les filmer vivants. Le microscope 3D prend jusqu'à 700 images par seconde, et les scientifiques sont ainsi à même d'observer la division cellulaire et de démontrer comment se forme par exemple une cellule spécialisée du cerveau.

Le volume des informations ainsi générées est énorme. SyBIT vient donc en aide aux chercheurs du projet MorphogenetiX pour l'évaluation des données assistée par ordinateur. Un de mes collaborateurs travaille plusieurs mois sur place et, avec les spécialistes du projet, teste les algorithmes développés, dans le but d'automatiser l'exploitation de cette masse de données.

Les grands volumes de données nécessitent une grande capacité de stockage. Que garder? Qu'ignorer?

Afin de pouvoir trancher sur l'importance de nos données, nous devons parfaitement les connaître. Dans le cadre de cette recherche qui, grâce à des technologies innovantes, produit des données en grand nombre, il convient en premier lieu de comprendre ces informations et d'identifier les motifs et les connexités. Particulièrement dans la recherche fondamentale, on ne comprend souvent pas tout de suite ce qui se cache derrière les résultats, ce qui explique pourquoi les chercheurs souhaitent généralement stocker toutes les données. Souvent, ce n'est que vers la fin d'un projet que devient clair quelles informations sont pertinentes au projet et lesquelles peuvent être éliminées du fait qu'il sera plus tard possible de les reproduire sans difficultés et même plus précisément.

Et comment assurez-vous qu'à l'avenir les données seront toujours accessibles?

Malheureusement, la sauvegarde à long terme des données est encore un problème irrésolu. Dans les domaines de la génomique et de la protéomique, il existe déjà des banques de données centralisées internationales, mais à longue échéance, leur financement n'est pas encore garanti. Pour l'archivage de données issues de procédés d'imagerie, par exemple, une solution n'est pas encore à portée de main. Après l'expiration de SyBIT, aucune institution ne gèrera de telles informations.

Qui, à votre avis, en serait responsable?

À mon avis, l'archivage des données incomberait aux bibliothèques. Il n'est pas acceptable que les scientifiques doivent payer pour faire conserver leurs informations. L'Etat doit élaborer des solutions. Heureusement que le problème a déjà été reconnu. A l'heure actuelle, plusieurs options sont en voie d'être examinées et aussi discutées sur le plan politique.

SyBIT touche à sa fin en 2018, en même temps que SystemsX.ch. Comment le soutien informatique sera-t-il assuré par après?

Par des groupes de soutien locaux. L'idée est née dans l'Arc lémanique où, en 2004 déjà, le groupe «Vital-IT» a été mis sur pied. Celui-ci offre puissance informatique, mémoire et soutien dans le domaine bioinformatique. A l'exemple de ce groupe, nous avons également réussi à établir des partenaires locaux de SyBIT dans les Universités de Zurich et de Bâle ainsi qu'à l'EPF Zurich. Le soutien des scientifiques sera donc assuré après l'expiration de SyBIT et de SystemsX.ch.

Et que faut-il entreprendre pour ancrer ce savoir-faire dans la communauté scientifique?

Fort heureusement, nous pouvons aujourd'hui déjà observer que les chercheurs de SystemsX.ch appliquent les connaissances acquises dans de nouveaux projets. Les spécialistes des équipes de soutien apportent également leur aide à des projets ne faisant pas partie de SystemsX.ch, et ainsi les compétences acquises sont également transmises à d'autres groupes de recherche.

Les hautes écoles sont-elles prêtes à affronter la recherche à fort volume de données après la fin de SyBIT?

Oui, en principe. Les équipes de soutien locales sont ancrées dans les hautes écoles sous forme de services en bioinformatique, et le SIB Institut Suisse de Bioinformatique en assumera la coordination après l'expiration de SyBIT. Ces dernières années, nous avons en outre aidé les institutions partenaires de SystemsX.ch à mettre en place l'infrastructure informatique nécessaire. Il convient maintenant de mettre en réseau les différentes ressources locales, afin que les hautes écoles puissent profiter de tous les services et de toutes les infrastructures spécialisées disponibles. Cela contribue également à ce qu'à long terme les chercheurs suisses continuent à faire partie de l'élite mondiale dans le domaine de la biologie des systèmes.

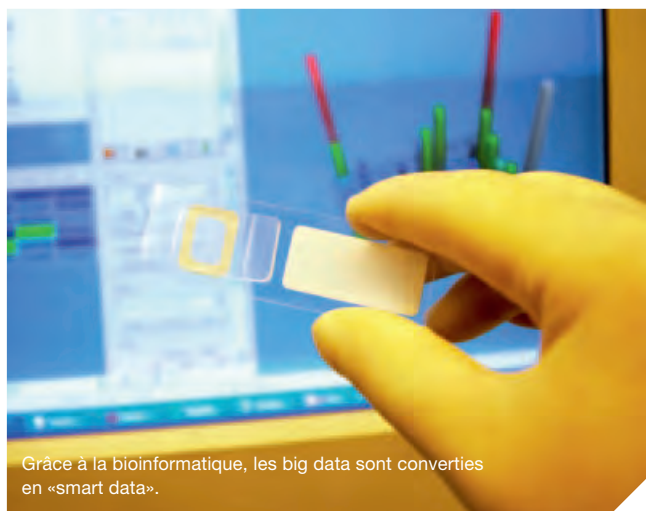
SIB Institut Suisse de Bioinformatique

Convertir les big data en connaissances

Le SIB Institut Suisse de Bioinformatique est spécialisé dans la gestion de données dans le domaine des sciences de la vie. Cette institution partenaire de SystemsX.ch soutient les chercheurs dans l'analyse, la modélisation et le stockage de leurs données et est impliquée dans de nombreux projets de SystemsX.ch.

Ces dernières années, un projet dans le domaine des sciences de la vie sans bioinformatique est devenu presque inimaginable. A titre d'exemple, sept groupes travaillant au SIB Institut Suisse de Bioinformatique participent aux onze projets approuvés lors du 10^{ème} appel d'offres de SystemsX.ch.

La bioinformatique consiste en l'application de la technologie informatique à la compréhension et à l'utilisation efficace de données biologiques. En d'autres mots, elle aide à convertir les big data en «smart data», en connaissances allant de la compréhension de la structure en trois dimensions de macromolécules au développement de médicaments et à la cartographie de voies moléculaires.



Grâce à la bioinformatique, les big data sont converties en «smart data».

Recherche appliquée dans le domaine médical

Les big data pourraient contribuer à l'amélioration du diagnostic et de la thérapie médicale. Depuis quelques années déjà, le SIB est associé à la recherche appliquée dans le domaine médical. Vital-IT, le centre de calcul de haute performance (high-performance computing, HPC) du SIB, a par exemple développé l'algorithme pour un test prénatal non invasif. Celui-ci permet de dépister les trisomies et les réarrangements chromosomiaux les plus fréquents dans le sang des femmes enceintes et a été commercialisé. Un autre groupe du SIB a développé un modèle permettant de prédire l'évolution d'un anévrisme. Ce modèle aide les médecins à définir le traitement le plus approprié pour le patient. Durant l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest l'année passée, un troisième groupe a offert son soutien en estimant la dynamique de l'infection, information essentielle pour le contrôle de l'épidémie. Il ne s'agit là que de trois des nombreux projets développés par le SIB dans le domaine de la santé humaine, sans compter ceux liés au diagnostic et au traitement de divers types de cancers.

Coordination de la bioinformatique en Suisse

Le SIB Institut Suisse de Bioinformatique est une fondation académique à but non lucratif d'utilité publique reconnue. Il coordonne les activités bioinformatiques au niveau national. Le SIB met à disposition de la communauté des sciences de la vie des ressources bioinformatiques de pointe, dont

- la **biocuration et l'expertise bioinformatique** permettant aux scientifiques de créer des représentations précises et exhaustives du savoir biologique et de profiter pleinement de la technologie bioinformatique;
- les **banques de données et de connaissances** grâce auxquelles les chercheurs ont accès aux données et informations biologiques;
- les **logiciels** pour l'analyse, la visualisation, l'interprétation et la comparaison de données et pour la modélisation de systèmes biologiques;
- les **infrastructures informatiques et de stockage**, pour le stockage, l'analyse et le traitement de données biologiques, dont les big data.

Des outils logiciels à la performance informatique

Le SIB développe, entretient et met à disposition de la communauté globale des chercheurs en sciences de la vie plus de 150 banques de données de haute qualité, outils logiciels et plates-formes. La plupart des ressources du SIB sont disponibles en libre accès sur ExPASy, le portail de ressources bioinformatiques du SIB. Ces ressources couvrent divers domaines des sciences de la vie, dont la génomique, la protéomique et l'évolution.

Le SIB dispose de huit plates-formes scientifiques et centres HPC, ainsi que des bioinformaticiens intégrés dans différents laboratoires. Il est ainsi en mesure d'offrir aux scientifiques dans les universités et l'industrie des services d'analyse de données spécialisés et de la performance informatique leur permettant de faire de la recherche biomédicale de pointe.

Les services proposés comprennent l'analyse de données à haut débit, le soutien scientifique dans les projets (bio)médicaux, le développement d'algorithmes, la formation en biostatistique et l'accès à la capacité de calcul nécessaire ainsi qu'à un service d'assistance technique et de soutien.

Vous trouverez de plus amples informations sous:
www.isb-sib.ch



Big data: une chance pour la médecine

Plus malin que le cancer

Les chercheurs suisses sont d'accord que les big data pourraient révolutionner la médecine humaine, car la clé de la guérison du cancer et d'autres maladies graves se cache peut-être dans le volume énorme de données génétiques.

Monsieur Dupont souffre de troubles respiratoires. Son médecin généraliste diagnostique un cancer. Mais au lieu de l'envoyer chez un spécialiste, il prélève un échantillon de tissu qu'il introduit dans un appareil petit et maniable comme un ordinateur portable. L'instrument déchiffre immédiatement le code génétique des cellules cancéreuses. En quelques minutes, il fournit toutes les données pertinentes à la thérapie et même l'ordonnance pour l'assortiment le plus efficace de médicaments.

Bibliothèque de gènes

Grâce aux big data, ce scénario est devenu envisageable. «Aujourd'hui déjà, nous sommes à même de séquencer le génome d'une tumeur en l'espace d'une semaine», dit Niko Beerenwinkel, professeur de biologie computationnelle au Département des biosystèmes de l'EPF Zurich. La médecine n'en est pas encore au point où le médecin généraliste peut soigner Monsieur Dupont. «Mais grâce aux big data, nous sommes, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, en état de nous procurer une vue d'ensemble de cette maladie à l'échelle moléculaire», explique Beerenwinkel.

Les chercheurs séquencent les gènes de divers types de tumeurs provenant de milliers de patients et comparent ces données avec le cours de la maladie. Dans cet énorme volume d'informations se cache la réponse à la question: Quelle combinaison de mutations génétiques a conduit à ce cancer? Et cette réponse fera avancer d'un grand pas le développement d'une thérapie efficace. Beerenwinkel est convaincu que «ce savoir nous permettra de nous mettre en quête de nouveaux médicaments».

Nouveaux médicaments

Grâce aux big data, cette quête s'éloigne des chimiothérapies non spécifiques. Cette nouvelle approche consiste à inactiver les gènes indispensables à la survie du cancer. Il serait par exemple envisageable de développer un médicament inhibant la

transcription du gène ciblé. Le problème est que l'emplacement de ces gènes clés peut être différent dans chaque type de cancer et dans chaque patient. Les big data sont l'outil parfait pour les dénicher.

De grandes banques de données contenant les informations des patients sont indispensables à ce genre de recherches. Mais elles en sont également le point faible. Beerenwinkel donne à réfléchir: «Les hautes écoles telles que l'EPF Zurich savent se servir de grands volumes de données, mais la sécurité des informations doit être améliorée». Qui a accès aux informations et avec qui peuvent-elles être partagées? Les hautes écoles doivent éclaircir ces points. Beerenwinkel a déjà réagi: «Dans notre institut, l'accès aux différentes parties de la banque de données est clairement réglementé».

Dans les hôpitaux, qui sont potentiellement les ultimes utilisateurs des informations, la situation est inversée: la sécurité des données est très bien assurée, mais le personnel a du mal à gérer l'immense volume de big data. «Nous devons connecter les deux mondes», songe Beerenwinkel.

Plus grand que «big»

Ces problèmes n'atténuent pas les ambitions des chercheurs. Grâce aux big data, ils savent aujourd'hui combien le cancer est malin. Contrairement à ce que l'on croyait longtemps, une tumeur n'est pas une masse homogène de cellules mais un système complexe de cellules différenciées. Cela signifie que dans chaque cellule des gènes différents peuvent avoir subi une mutation. Les cellules individuelles sont donc en état de développer une résistance contre un ou plusieurs médicaments. Il en découle qu'il ne sera peut-être pas suffisant de soigner le patient avec un médicament unique.

«La solution idéale serait de séquencer les gènes de chaque cellule», explique Beerenwinkel. Des milliards de cellules multipliés par dix milliards de gènes par cellule; un grand chiffre, même pour des big data. Beerenwinkel parle donc d'un niveau supérieur: «Il s'agirait de «huge data»». Au plus tard lorsque la communauté scientifique aura maîtrisé ce niveau, nous en arriverons à la situation vécue par Monsieur Dupont chez son médecin. Le traitement personnalisé du cancer sera devenu réalité.



Les big data déterminent pour chaque patient l'assortiment parfait de médicaments.

Les micro-organismes dans le point de mire

Les micro-organismes sont généralement invisibles à l'œil nu et pourtant omniprésents. Les chercheurs du projet MicroScapesX examinent le fonctionnement des communautés complexes dans lesquelles ils vivent. Leurs résultats pourraient par exemple contribuer à ce que le traitement de patients souffrant de brûlures se fasse un jour sans antibiotiques.



Jan van der Meer vérifie la prolifération des bactéries dans la fiole.

Les micro-organismes se rencontrent dans le sol, les cours d'eau, l'air, d'autres êtres vivants et sur toutes les surfaces. Qu'ils soient utiles ou nocifs dépend avant tout de la nature des espèces vivant ensemble. «Ils forment généralement des communautés utiles», dit Jan van der Meer, professeur de microbiologie à l'Université de Lausanne et directeur du projet RTD MicroScapesX. Il serait néanmoins souvent intéressant de pouvoir influencer de manière ciblée la composition en micro-organismes, par exemple dans l'intestin de l'homme. «Jusqu'à présent, les essais se faisaient plutôt à tâtons», explique van der Meer, et cite, à titre d'exemple, les produits probiotiques servant à enrichir la flore intestinale.

Aujourd'hui, les connaissances fondamentales nécessaires à une intervention ciblée manquent encore. On ne sait pour ainsi dire rien concernant la nature des micro-organismes présents dans un même milieu, la manière dont ils colonisent de nouveaux espaces vitaux et la façon dont leurs communautés changent dans l'espace et le temps. «Dans le cadre de MicroScapesX, nous espérons en particulier déterminer ce qui se passe lorsque des espèces supplémentaires sont introduites dans un écosystème préexistant», explique le directeur du projet.

Vue d'ensemble des communautés microbiennes

Les associations de micro-organismes sont souvent très complexes. «Dans les sols, par exemple, des milliers d'espèces vivent ensemble», explicite van der Meer. Les scientifiques du projet MicroScapesX ont choisi une approche propre à la biologie des systèmes pour mieux examiner les interactions entre ces organismes minuscules. L'équipe interdisciplinaire composée de mi-

crobiologistes, de spécialistes de la modélisation et de médecins considère les communautés de microbes dans leur ensemble et examine ce système sous divers angles. Leur approche est tant expérimentale que basée sur des modèles informatiques développés par les chercheurs eux-mêmes. Ce faisant, ils amassent de nouvelles connaissances en abondance concernant la coexistence des micro-organismes.

Des micro-organismes pour assainir les sols

Cependant, ces modèles doivent être alimentés en données et mis à l'épreuve. Van der Meer et son groupe examinent donc le système des sols et les bactéries qui y vivent. À titre d'essai, des micro-organismes sont d'ores et déjà introduits dans le sol, dans le but d'éliminer des contaminants chimiques tels que le mazout. «Nous ne savons pas exactement ce que ces microbes y font», admet van der Meer. Moyennant leurs expériences, les chercheurs étudient ce qui se passe lorsqu'ils introduisent de nouvelles espèces dans le système. A long terme, il est prévu de faire intervenir, de manière contrôlée et en qualité d'équipe de nettoyage, des communautés complètes de micro-organismes dans les sols contaminés et de les diriger précisément.

Influencer la colonisation et la coexistence

Avant de poursuivre des objectifs aussi ambitieux, les chercheurs sont contraints d'identifier les facteurs propices à l'essor de communautés appropriées. Il pourrait s'agir de facteurs tels que l'existence de nutriments, la disponibilité d'oxygène ou la manière dont les espèces s'adaptent les unes aux autres.

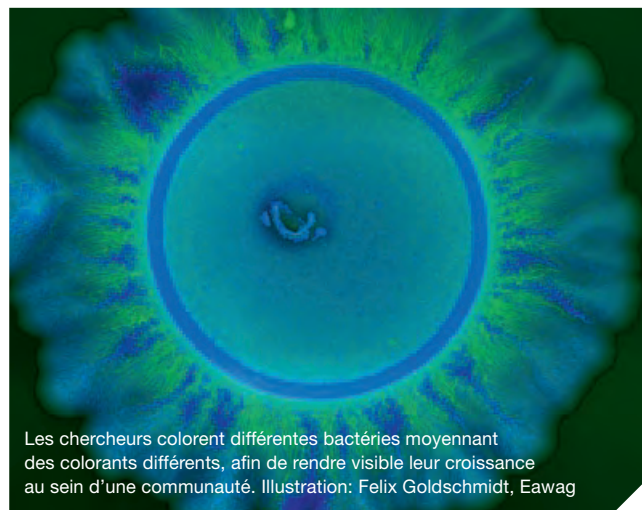
Les expériences des groupes de Dani Or et David Johnson à l'EPF Zurich devraient élucider ce dernier point et également fournir des données destinées à la modélisation. Moyennant des communautés artificielles, les scientifiques étudient les rapports entre les bactéries sélectionnées (cf. illustration). Ils déterminent si les microbes coopèrent ou s'ils se font concurrence, et comment leurs rapports mutuels influencent leur répartition spatiale.

Combattre les infections des brûlures

Les chercheurs s'intéressent non seulement aux interactions entre les différents micro-organismes, mais aussi à la manière dont ils colonisent de nouveaux espaces vitaux. Plutôt que de se limiter à de pures expériences en laboratoire, le groupe de Yok-Ai Que travaillant au Centre hospitalier universitaire vaudois examinera ce processus en étudiant les brûlures de patients.

«Après la brûlure, les zones détruites de la peau, presque aseptiques dans un premier temps, sont très rapidement envahies par des micro-organismes pathogènes agressifs», explique van der Meer. Ces infections sont dangereuses et, dans les cas graves, conduisent à un choc septique et à la mort du patient. Cette invasion par des microbes nocifs est difficile à combattre avec des antibiotiques, du fait qu'au cours du traitement les pathogènes développent très rapidement des résistances contre ces médicaments.

Les médecins du Centre hospitalier universitaire à Lausanne vont donc examiner le déroulement de la colonisation des plaies. Ils espèrent surtout déterminer s'il est possible de stopper l'invasion par les pathogènes sans recourir à des antibiotiques, et si oui, comment. Actuellement, les zones de la peau ayant subi une brûlure sont si possible recouvertes de peau provenant du patient lui-même, et les plaies sont régulièrement lavées et traitées avec des antibiotiques pour contrecarrer les infections. «Il est éventuellement possible d'améliorer le traitement en colonisant la peau blessée de «bons» germes inoffensifs. Ces microbes occuperaient le territoire et empêcheraient ainsi que les pathogènes se propagent», explique van der Meer.



Une collaboration interdisciplinaire fructueuse

Van der Meer est visiblement ravi d'avoir la possibilité d'investiguer, dans une équipe interdisciplinaire, «la vie à l'échelle microscopique» moyennant des approches aussi variées. Les partenaires se réunissent régulièrement pour discuter des progrès faits dans leurs travaux. Selon les dires du directeur du projet, il est très pratique que tous les participants disposent de connaissances dans le domaine de la microbiologie, bien qu'ils travaillent dans des disciplines très différentes.

Le projet est encore en phase de développement et il ne peut pas encore être répondu de manière détaillée aux nombreuses questions des chercheurs. Van der Meer qualifie toutefois la collaboration entre les cinq partenaires de très enrichissante. Radieux, le directeur du projet, raconte: «Nous apprenons beaucoup les uns des autres. C'est ainsi que nous développons régulièrement de nouvelles idées et approches; celles-ci nous aident à réaliser notre objectif qui consiste à comprendre en détail les communautés microbiennes.»

MicroScapesX en bref

Chef du projet: Prof. Jan Roelof van der Meer

Groupes de recherche:

- Prof. Jan Roelof van der Meer, Département de microbiologie fondamentale, Université de Lausanne – Soil microbes and diversity analysis
- Dr. David Johnson, Institute of Biogeochemistry and Pollutant Dynamics, Department of Environmental Systems Science, EPF Zurich – Synthetic communities
- Prof. Dani Or, Institute of Terrestrial Ecosystems, Department of Environmental Systems Science, EPF Zurich – Agent-based spatial modeling of microbial communities
- Dr. med. Yok-Ai Que, Service de médecine intensive adulte, Centre hospitalier universitaire vaudois – Burn wound treatments
- Prof. Vassily Hatzimanikatis, Laboratoire de biotechnologie computationnelle des systèmes, Section de chimie et génie chimique, EPF Lausanne et SIB Institut Suisse de Bioinformatique – Modeling of metabolic interactions

Budget global (2014–2018): 5,215 millions de CHF, dont 2,531 millions en provenance de SystemsX.ch

Type de projet: Research, Technology and Development Project (projet RTD)



MicroScapesX
Design and Systems Biology
of Functional Microbial
Landscapes



Sébastien Gagneux dans le sas du laboratoire de biosécurité de l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse.

Biologie des systèmes de la tuberculose résistante aux médicaments (TbX)

La super-bactérie insidieuse

La tuberculose est transmise par de minuscules gouttelettes dispersées lors d'accès de toux. En Suisse, cette maladie a pratiquement été oubliée, mais aujourd'hui elle est de retour. Au cours des 60 dernières années, des souches multi-résistantes se sont développées en Asie centrale et en Europe de l'Est et se propagent maintenant. Les chercheurs du projet TbX espèrent les devancer.

A l'échelle mondiale, 1,5 million de personnes meurent chaque année de la tuberculose, causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Neuf millions de nouveaux cas sont comptés annuellement. Mais il ne s'agit pas là du plus grand problème. Trois pour cent des nouvelles infections sont le fait de souches bactériennes ayant développé une multi-résistance, ce qui signifie qu'elles sont devenues insensibles à plusieurs antibiotiques différents. «La maladie engendrée par de telles souches est extrêmement difficile à soigner», explique Sébastien Gagneux, chef de la division travaillant sur la tuberculose à l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse à Bâle.

Chaque année, environ un demi-million de patients dans le monde développent une tuberculose multi-résistante, ce qui préoccupe tant les autorités sanitaires globales que Gagneux. Pour cette raison, lui et son équipe du projet RTD TbX tentent d'élucider les processus biologiques à l'origine de ce développement de résistances.

Les prisons, terrain fertile pour super-bactéries

Pour ce faire, ils travaillent notamment avec le Ministère de la santé de la Géorgie. Dans ce pays, la tuberculose multi-résistante est très fréquente et représente 20 à 30 pour cent de tous les cas. Ce phénomène s'explique, en partie, par la situation historique, dit Gagneux. «La Géorgie faisait partie de l'URSS. Pendant cette période, les prisons étaient pleines et les conditions hygiéniques et

médicales médiocres.» Dans ce milieu, les bactéries de la tuberculose se sont non seulement propagées mais ont également développé des résistances contre certains antibiotiques courants.

Pour que le traitement soit effectif, le patient doit être traité pendant six mois avec quatre antibiotiques différents. L'élimination certaine de toutes les bactéries n'est assurée qu'au bout de cette période. Dans les prisons, il y avait souvent une pénurie d'antibiotiques et la période de traitement était trop courte. Les souches faibles étaient ainsi éliminées, alors que celles plus réfractaires survivaient et étaient dorénavant résistantes au médicament. «Ce sont ce que l'on appelle les super-bactéries», révèle le chercheur.

Après l'effondrement de l'Union soviétique, un grand nombre de détenus a été libéré, et ainsi les souches tuberculeuses résistantes ont été introduites dans la population. La précarité des soins médicaux après la chute de l'URSS a favorisé leur propagation.

La course aux armements en flacons

Les souches géorgiennes sont envoyées au laboratoire de Sébastien Gagneux à Bâle. Il y examine leurs différences génétiques en laissant à chaque fois s'affronter deux souches: il les introduit dans un flacon contenant un milieu de culture et détermine, après un mois de culture, laquelle a pris le dessus. Il compare ensuite les souches à l'échelle moléculaire. Pour ce faire, il détermine à l'aide d'un spectromètre de masse tandem et d'un ordinateur à

haute performance la composition protéique des bactéries. Ce procédé a été développé par le groupe Aebersold à l'EPF Zurich.

Ces données permettent aux scientifiques de tirer des conclusions concernant le mode d'action de divers gènes, puisque ces derniers exercent une influence directe sur la production des protéines. Gagneux explique qu'il est ainsi «possible d'élaborer un modèle tenant compte tant des gènes que du phénotype moléculaire». A l'avenir, ces résultats pourront éventuellement contribuer au développement de nouvelles thérapies. Par exemple par l'inactivation sélective de certains gènes d'une souche responsable de la tuberculose, dans le but d'annuler la résistance à un antibiotique. Pour y parvenir, Gagneux collabore avec un partenaire industriel, BioVersys AG à Bâle (cf. article page 12).

Evolution extrêmement lente

L'agent pathogène de la tuberculose est quelque peu paresseux quant à son évolution. La bactérie de la tuberculose ne se divise qu'une fois toutes les 24 heures, alors que d'autres se divisent une fois par heure. Outre sa lenteur, elle présente un désavantage supplémentaire: elle est dépourvue de plasmides, fragments circulaires d'ADN grâce auxquels les bactéries échangent des informations génétiques entre elles. Ces plasmides codent en particulier pour les résistances contre des antibiotiques.

Sans plasmides, chaque souche bactérienne doit développer ses propres résistances au prix de multiples divisions et de mutations spontanées. En raison de ces conditions défavorables, les bactéries de la tuberculose nécessitent plus de temps pour développer des résistances. Il existe néanmoins des centaines de souches multi-résistantes de l'agent de la tuberculose. «Ce sont précisément ces souches qui nous intéressent, puisqu'elles soulèvent de nombreuses questions importantes», évoque Gagneux.

L'une concerne les coûts du succès reproducteur. Lorsqu'une souche développe une résistance, elle doit en payer les frais; non pas en argent mais au prix d'une réduction du succès reproducteur. «Généralement, les souches résistantes sont, dans une première phase, moins virulentes», reconnaît Gagneux. La bactérie

acquiert donc une immunité face à un antibiotique au prix d'une virulence diminuée. Mais l'évolution ne s'arrête pas là. Après quelques générations, de nombreuses souches compensent ce handicap par d'autres mutations. «Ces souches sont par la suite aussi virulentes qu'avant», avertit Gagneux.

Modèles servant d'aide à la décision thérapeutique

Pour mieux comprendre les mécanismes à la base de ces processus, les données de la spectroscopie de masse sont introduites dans un modèle métabolique. Gagneux résume l'objectif de son équipe: «A l'avenir, nous espérons utiliser ce modèle pour déterminer si une souche donnée de l'agent de la tuberculose est susceptible ou non de se propager.» Suivant le résultat, il sera nécessaire ou non d'isoler le patient; décision importante pour sa qualité de vie et les frais de traitement. «Il sera ainsi possible d'adapter individuellement les stratégies de traitement», explique Gagneux. Les données et modèles pourraient également servir au développement de nouveaux antibiotiques.

Les chercheurs développent en outre un modèle de la répartition géographique de la tuberculose. «Moyennant ce modèle, nous espérons pouvoir prédire où une souche donnée va faire son apparition», révèle Gagneux. Ces informations sont également importantes pour la Suisse, où environ 500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Les trois quarts de ces patients sont des immigrants. Les cas restants sont des personnes établies dans le pays depuis longtemps. Il peut s'agir, par exemple, de grands-parents infectés il y a 50 ans. Selon Gagneux, «la bactérie a la capacité de rester inactive dans le corps pendant des décennies». La maladie peut se déclarer lorsque le système immunitaire est affaibli.

Jusqu'à présent, peu de cas de tuberculose multi-résistante ont été enregistrés en Suisse. «Mais en raison de l'expansion de l'UE vers l'est et de la libre circulation des personnes qui s'ensuit, les germes pourraient facilement être introduits chez nous aussi. Ce n'est qu'une question de temps avant que d'autres cas apparaissent en Suisse.»

TbX en bref

Chef de projet: Prof. Sébastien Gagneux

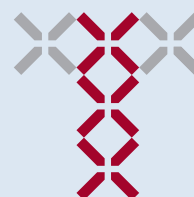
Groupes de recherche:

- Prof. Sébastien Gagneux, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse, Université de Bâle – Biologie des infections, biologie évolutive, épidémiologie moléculaire
- Dr. Xueli Guan, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse – Lipidomique
- Prof. Ruedi Aebersold, Institut de biologie systémique moléculaire, EPF Zurich – Protéomique
- Prof. Uwe Sauer, Institut de biologie systémique moléculaire, EPF Zurich – Métabolomique
- Dr. Christian Beisel, Département des biosystèmes (D-BSSE), EPF Zurich – Génomique
- Prof. Tanja Stadler, Département des biosystèmes (D-BSSE), EPF Zurich – Modélisation phylodynamique
- Jörg Stelling, Département des biosystèmes (D-BSSE), EPF Zurich – Modélisation métabolique

Partenaire industriel: BioVersys AG, Bâle

Budget total (2014–2018): 6,068 millions de CHF, dont 2,999 millions en provenance de SystemsX.ch

Type de projet: Research, Technology and Development Project (projet RTD)



TbX
Systems Biology of
Drug-resistant Tuberculosis
in the Field



BioVersys

Une start-up déclare la guerre aux résistances aux antibiotiques

Un nombre croissant d'agents pathogènes deviennent résistants à des antibiotiques et menacent la santé de millions de personnes partout dans le monde. Mais plus pour longtemps, peut-être. La start-up BioVersys développe des substances actives destinées à bloquer les résistances.

Les résistances sont en quelque sorte l'assurance-vie des agents pathogènes. Lorsque des bactéries résistantes sont exposées à des antibiotiques, elles activent un mécanisme de protection, assurant ainsi leur survie. La start-up BioVersys, qui participe au projet TbX de SystemsX.ch, pourrait bientôt mettre fin à ce phénomène: Elle développe actuellement des substances actives destinées à bloquer les gènes de résistance tant redoutés. «Les patients devront prendre cette substance en même temps que l'antibiotique approprié», explique Marc Gitzinger, biotechnologiste et PDG de BioVersys. La substance en question empêcherait que le gène de résistance du pathogène soit lu et que le mécanisme de protection soit activé. Ce principe pourrait même remettre d'aplomb des antibiotiques devenus inefficaces.



Marcel Tigges (à gauche) et Marc Gitzinger. L'idée pour leur start-up est née pendant leur thèse de doctorat.

Lutte efficace contre la tuberculose

«Nous avons fait le plus de progrès dans le développement d'une substance contre les bactéries résistantes responsables de la tuberculose», dit Gitzinger. Son équipe a déjà développé plusieurs candidats prometteurs à même d'abolir les résistances dans les expériences avec des animaux. «La meilleure substance sera perfectionnée et plus tard soumise à des études cliniques», développe Gitzinger.

La question de savoir si les agents pathogènes de la tuberculose sont en état de développer des résistances contre la nouvelle substance active est particulièrement importante, car cette substance aurait alors perdu sa vertu. En tant que partenaire du projet TbX de SystemsX.ch (cf. page 10), l'entreprise dispose de toute une collection de bactéries de la tuberculose provenant du monde entier. «Nous nous servons de ces souches pour tester si elles développent des résistances à notre substance et si oui, à quelle vitesse», explique Gitzinger. Il s'agit d'une occasion unique de déterminer l'efficacité à long terme de la substance qui permettra peut-être un jour de sauver des millions de vies humaines.

Une start-up avec le vent en poupe

L'entreprise BioVersys a été fondée en 2008 au Département des biosystèmes de l'EPF Zurich situé à Bâle, où travaillaient les deux doctorants en biotechnologie, Marc Gitzinger et Marcel Tigges. Depuis, la jeune affaire a été récompensée à plusieurs reprises et a par exemple gagné le *Venture Kick 2008* ainsi que le *Swiss Technology Award 2011*. En 2013, BioVersys a été classé au deuxième rang des start-up en Suisse par la *Handelszeitung* et l'institut IFJ.

Les deux jeunes entrepreneurs ont déjà bouclé un second tour de financement avec des investisseurs externes et travaillent notamment avec l'entreprise pharmaceutique GlaxoSmithKline. Que faut-il pour fonder une start-up prospère? Selon Gitzinger, «il est certainement indispensable d'être convaincu du projet». Il serait également important de demander de l'aide auprès d'institutions telles que la Commission pour la technologie et l'innovation CTI ou *venturelab* qui soutiennent les fondateurs d'entreprises.

Selon Gitzinger, le succès de BioVersys s'explique entre autres par le soutien qu'ont apporté de bons conseillers. «Un autre facteur important est évidemment notre équipe solide qui pousse le développement des substances actives», ajoute le jeune entrepreneur.

Vous trouverez de plus amples informations sous:
www.bioversys.com



10^{ème} appel d'offres

Onze nouveaux projets dans le domaine médical

Neuf nouveaux projets dans la catégorie Medical Research and Development Projects (projets MRD) démarrent cette année. Ils ont été approuvés fin 2014 par le Fonds national suisse, dureront trois ans et seront soutenus par SystemsX.ch avec un montant total de 18,5 millions de CHF. Au sein de l'ensemble de ces projets de grande envergure des approches propres à la biologie des systèmes seront appliqués spécifiquement à des thèmes médicaux ou cliniques. Les sujets de recherche vont des anévrismes au cancer du sein et au VIH (cf. tableau 1). Presque tous les responsables de projet sont des médecins travaillant dans un des cinq hôpitaux

universitaires suisses. 53 groupes de recherche provenant de disciplines et d'institutions différentes participent à ces projets.

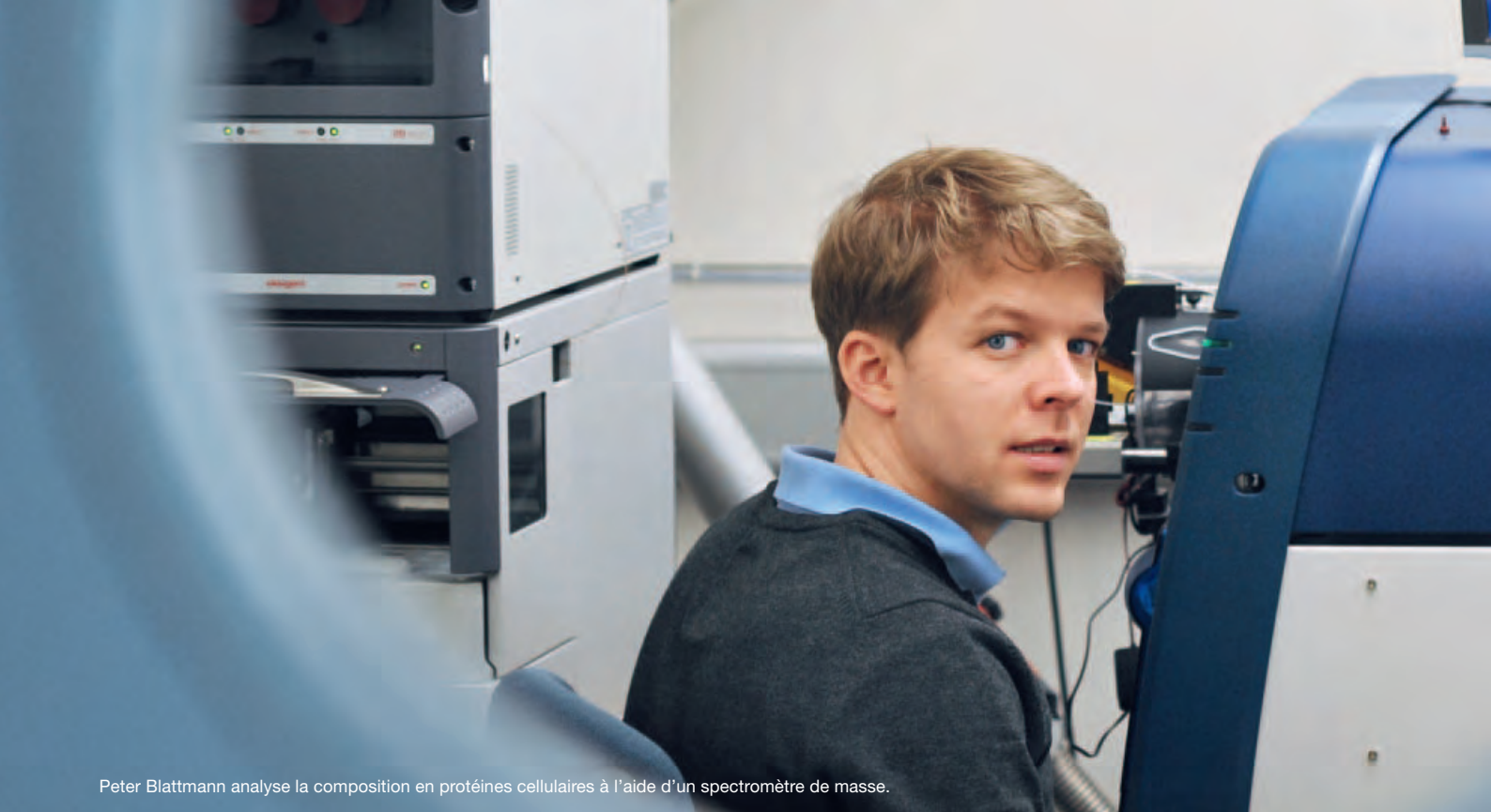
Deux nouvelles collaborations scientifiques avec l'industrie, également axées sur le domaine médical, démarrent dans la catégorie Transfer Projects (TF) (cf. tableau 2). Ces projets de transfert dureront deux ans et SystemsX.ch leur attribuera un total de CHF 600 000. Dans cette catégorie, SystemsX.ch soutient non seulement la recherche appliquée dans le domaine de la biologie des systèmes, mais aussi les collaborations entre le milieu académique et le secteur privé.

Tableau 1: SystemsX.ch soutient ces neuf projets MRD jusqu'à la fin de l'initiative en 2018.

Titre du projet	Investigateur principal	Institutions impliquées
PrionX: Systems biology of prion diseases	Adriano Aguzzi	UZH/USZ, UZH, UniL, SIB, University of Cambridge
AneuX: Modeling shape as a biomarker for instability of intracranial aneurysms	Philippe Bijlenga	UniGE/HUG, ZHAW, UZH, ETHZ, UniGE, UZH/USZ
HIV-X: The interplay of host and viral factors in the hurdle to cure HIV-1	Huldrych Günthard	UZH/USZ, ETHZ, EPFL, UZH, UniBas, SIB
GutX: Systems biology of intestinal microbial metabolism in inflammatory bowel disease	Andrew Macpherson	UniBE/Inselspital, ETHZ, SIB
VirX: A systems approach to the HDAC6/Ub/aggresome pathway and Ubiquitin proteasome system in viral disease	Patrick Matthias	FMI, UZH, UniGE/HUG, ETHZ, SIB, UniL/CHUV
MelanomX: Single cell level systems biology of tumor/micro-environment cross-talks in adaptive resistance to melanoma therapy	Olivier Michielin	UniL/CHUV, SIB, UniL, EPFL
StemSysMed: A systems medicine approach to hematopoietic stem cell diseases	Radek Skoda	UniBas, UZH/USZ, ETHZ, UniBas/USB
HDL-X: A systems biology approach to anti-atherogenicity and anti-diabetogenicity of high density lipoproteins (HDL)	Arnold von Eckardstein	UZH/USZ, ETHZ
Breast cancer MetastasiX: Mathematical modeling of tumor heterogeneity during progression to metastases and clinical validation	Walter Paul Weber	UniBas/USB, UniBas, UZH, FMI, SIB, IBM

Tableau 2: Deux nouvelles collaborations de recherche avec l'industrie démarrent cette année.

Titre du projet	Requérant	Collaborateurs
MoDeLoMX – MacrOphage DiffErenciation Logical Modeling	Ioannis Xenarios	SIB, Roche
Harnessing the immunome's potential to fight cancer: evaluating synergistic antibody drug conjugate – immunotherapy treatments for cancer by comprehensive systems biology analysis	Alfred Zippelius	UniBas/USB, ETHZ, NBE-Therapeutics



Peter Blattmann analyse la composition en protéines cellulaires à l'aide d'un spectromètre de masse.

Transition Postdoc Fellowship (TPdF)

Les gènes rendent le cholestérol mortel

Une vie sans activité physique, une alimentation trop grasse et le surpoids sont les ingrédients d'un infarctus. Ces dernières années, une composante supplémentaire se retrouve de plus en plus au centre de l'attention: le patrimoine héréditaire. Le mode d'action de certains gènes semble trancher sur la manière dont nos cellules gèrent le cholestérol. Des chercheurs de l'EPF Zurich espèrent en élucider le fonctionnement.

Les maladies cardiovasculaires sont la cause de mortalité la plus fréquente dans les pays industrialisés. Longtemps, les chercheurs pensaient qu'un apport excessif de cholestérol dû à une alimentation trop grasse, de même que l'artériosclérose qui s'ensuit, sont à la base de ces affections. Depuis quelques années, pourtant, l'attention se porte toujours plus sur une explication génétique. «Le risque de développer une artériosclérose est plus élevé chez certaines personnes que chez d'autres en raison de leurs gènes», révèle Peter Blattmann, biochimiste à l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPF Zurich. Dans le cadre de son Transition Postdoc Fellowship soutenu par SystemsX.ch, il souhaite déterminer comment l'interaction entre le patrimoine héréditaire et la chimie cellulaire décide du sort, sclérose ou non, des artères.

Tout comme dans le cancer ou le diabète, de très nombreux gènes jouent un rôle dans le contenu en cholestérol du sang. Des études entreprises ces dernières années et appelées «genome-wide association studies» ont dévoilé la région du matériel héréditaire dans laquelle se trouvent ces gènes. Des milliers de positions sur l'ADN extrait d'échantillons de sang de volontaires ont été analysées. Les résultats ont ensuite été comparés au contenu en cholestérol du sang de ces personnes. Résultat: bien au-delà de cent gènes sont liés au cholestérol.

Les cellules filtrent le cholestérol

Le cholestérol est une substance à double tranchant. Il peut d'une part être mortel, mais il s'avère d'autre part indispensable à nos

cellules. Notre vie serait impossible sans cholestérol, puisqu'il agit comme une sorte de ciment et contribue ainsi à la stabilité des membranes cellulaires. La plupart des cellules du corps sont à même de produire leur propre cholestérol. Il serait pourtant préférable qu'elles renoncent à cette production et filtrent hors du sang le cholestérol apporté par l'alimentation. Les cellules disposeraient ainsi de matériau de construction et le danger d'une artériosclérose serait écarté.

On ignore l'influence exacte des gènes sur le métabolisme du cholestérol dans nos cellules, et il s'agit précisément là du point de départ du projet de Peter Blattmann. Il espère déchiffrer la fonction de chaque gène et déterminer comment les gènes interagissent, ce qui lui permettrait de dresser un tableau clinique. A cette fin, il travaille avec des lignées de cellules humaines qu'il cultive dans des boîtes de petri. Certaines de ces lignées sont issues du foie. Cet organe est vital à la régulation du cholestérol: il le filtre hors du sang et, par l'intermédiaire de la bile, le transmet à l'intestin qui finalement le rejette hors du corps. Les cellules hépatiques de certaines personnes font ce travail avec diligence, alors que d'autres l'exécutent moins efficacement en raison de leurs gènes.

Comprendre les protéines

Afin de comprendre cette variabilité, Blattmann bloque sélectivement les gènes de ses lignées cellulaires en intervenant dans la chaîne de commandement interne de la cellule. Dans un premier



temps, les gènes transforment leurs instructions en RNA, une sorte de plan de construction que la cellule utilise pour produire ses protéines. Ces dernières sont les bêtes de somme des cellules, et ce sont elles qui décident finalement de la manière dont une cellule gère le cholestérol.

Blattmann interrompt la chaîne de contrôle en introduisant des molécules appelées siRNA dans la cellule. Il s'agit de courts fragments d'ARN qui se lient à des séquences spécifiques d'ARN, entravant ainsi leur fonctionnement, ce qui équivaut à une lacune dans le plan de construction. La cellule n'est donc plus en état de produire certaines protéines. Blattmann cherche à comprendre comment ces lacunes modifient la composition des protéines dans les cellules.

Pour ce faire, il doit mesurer la teneur en protéines des cellules, ce qui n'est possible que depuis peu de temps. Il y a quelques années seulement, le groupe du Professeur Aebersold à l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPF Zurich a développé une méthode d'analyse permettant de traiter d'importantes quantités de données. Ceci requiert, entre autres, un spectromètre de masse tandem, soit deux spectromètres de masse placés en série et de taille à mesurer les concentrations de quelques trois mille protéines différentes.

Fragments triés par ordinateur

A cette fin, Blattmann doit dans un premier temps fractionner les cellules en les couvrant d'urée. La cellule se décompose en une bouillie de protéines qui sont toutefois encore trop volumineuses pour le spectromètre de masse. Moyennant des enzymes, elles sont donc réduites en fragments encore plus petits, soit en leurs éléments de base nommés peptides. Ces derniers sont triés par chromatographie en fonction de leurs propriétés chimiques et ensuite injectés dans le spectromètre de masse.

Le spectromètre de masse tandem détermine la concentration exacte de chaque peptide. L'ordinateur à haute performance attribue chaque peptide à la protéine correspondante. Cela équivaut

à deviner, sans plan de construction, l'allure d'un modèle Lego complet à partir d'une caisse de pièces détachées. Le spectromètre de masse et l'ordinateur savent s'y prendre. Ils reconnaissent simultanément plus de 15 000 peptides et fournissent en deux à trois heures les informations concernant la composition en protéines les plus courantes d'une cellule.

Blattmann reporte ces données dans un modèle. Celui-ci ressemble à un schéma électronique révélant l'influence réciproque des protéines. «Ce modèle nous permet de jeter un coup d'œil exclusif dans la cellule», explique Blattmann. Il peut ainsi étudier l'entière chaîne hiérarchique entre les protéines et déterminer l'effet qu'ont des modifications dans la chaîne, par exemple sur la capacité d'absorber le cholestérol se trouvant dans le sang.

Développement de médicaments plus efficaces

Ces résultats pourraient un jour permettre d'expliquer pourquoi les médicaments réduisant le taux de cholestérol dans le sang sont plus efficaces chez certains patients que chez d'autres. Les statines sont un exemple d'un tel médicament. Elles réduisent la production de cholestérol par les cellules et stimulent en même temps l'absorption du cholestérol sanguin.

De nombreuses personnes présentant des taux de cholestérol trop élevés prennent ce médicament. «Il est très efficace chez la plupart des patients», dit Blattmann. Mais le résultat n'est pas très satisfaisant chez certaines personnes, ces dernières étant vraisemblablement porteuses d'une combinaison défavorable de gènes.

Dans le but d'investiguer les interactions entre les statines et le génome, Blattmann ajoute des quantités différentes de ce médicament à ses lignées cellulaires. En même temps, il bloque un gène après l'autre et détermine l'effet de ces inactivations sur l'absorption du cholestérol. «A l'heure actuelle, nous ne savons que peu de choses sur nos cellules. Mais si nous disposons de modèles, nous sommes en mesure de comprendre ce qui se passe dans une cellule lorsqu'elle est exposée à un médicament particulier», dit Blattmann. A l'avenir, de tels modèles pourraient également contribuer au développement de médicaments plus efficaces.

Le projet en bref

Titre du projet: Understanding the genotype to phenotype transformation for cholesterol regulation using a network-based approach

Requérant: Dr. Peter Blattmann, Institut de biologie systémique moléculaire, EPF Zurich

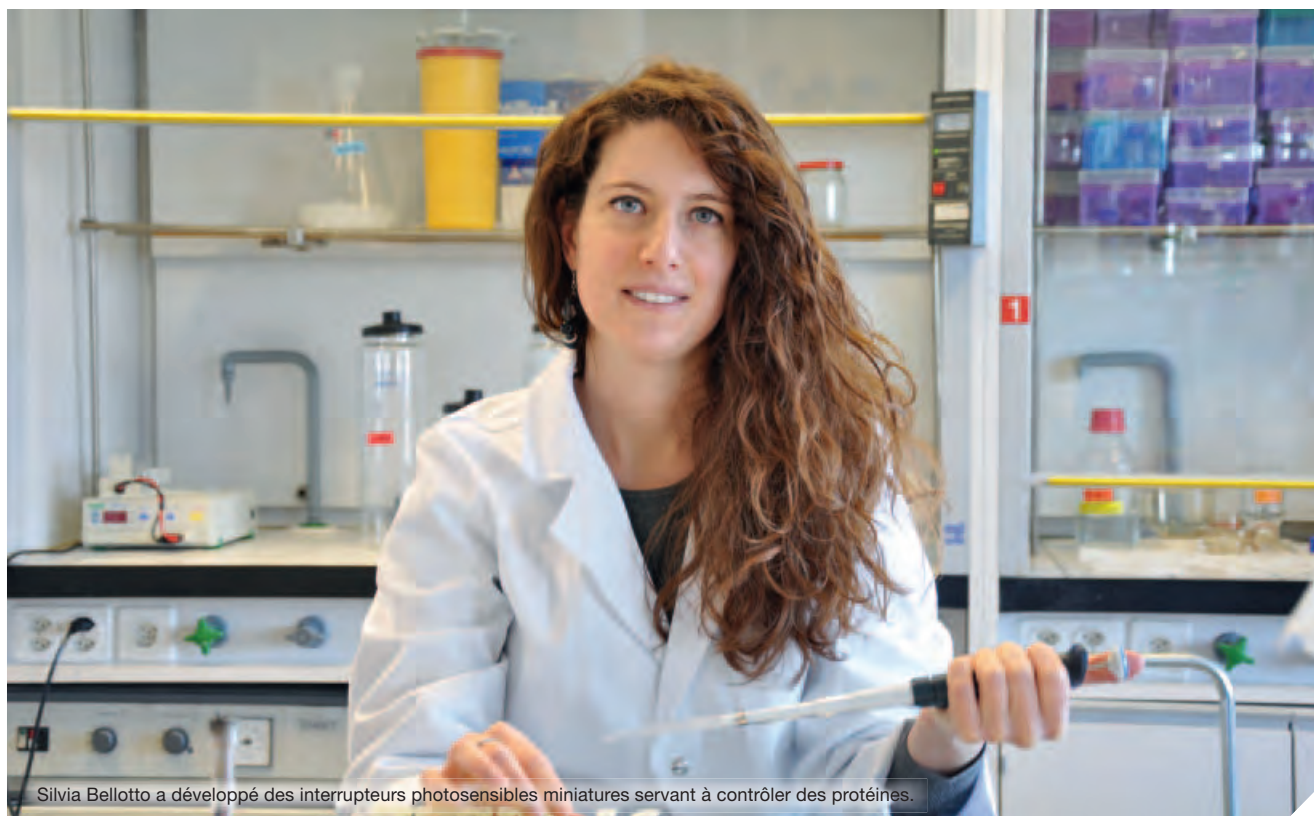
Groupe de recherche hôte: Prof. Ruedi Aebersold, Institut de biologie systémique moléculaire, EPF Zurich

Durée du projet: 2013–2015

Type de projet: Transition Postdoc Fellowship (TPdF) – les jeunes chercheurs en possession d'un doctorat forment leur propre requête de projet interdisciplinaire et se frayent un chemin dans une discipline complémentaire et nouvelle pour eux.

De la lumière pour contrôler des protéines

Les biotechnologistes rêvent de pouvoir moduler précisément l'activité de protéines dans une cellule ou un organisme. Des molécules qui les aideraient à réaliser ce rêve, et qu'il serait possible d'activer ou d'inactiver très sélectivement à un endroit ou un moment précis, seraient des outils de grande valeur à la recherche fondamentale. Le projet de doctorat interdisciplinaire de Silvia Bellotto est une étape dans la transformation de cette vision en réalité.



Silvia Bellotto a développé des interrupteurs photosensibles miniatures servant à contrôler des protéines.

Dans les cellules d'organismes vivants, les protéines jouent un rôle important dans presque tous les processus. Elles sont, entre autres, impliquées dans le transport, la production et la dégradation de substances. Les scientifiques examinent le rôle des protéines, notamment dans le métabolisme cellulaire, la communication de cellule à cellule et le développement du cancer. Les protéines sont toutefois très nombreuses et ont souvent plus d'une tâche à accomplir. Il est donc difficile d'établir la fonction exacte d'une protéine particulière. Pour élucider ce problème les scientifiques se servent de molécules qui reconnaissent et se lient à des protéines spécifiques, conduisant ainsi à leur inactivation. Ce faisant, il est possible d'étudier la fonction des protéines ciblées. Mais il y a un piège. Dans une expérience typique, ces molécules sont ajoutées à une cellule ou à un organisme entier à un moment précis; mais il n'est pas possible de les retirer ou de les inactiver rapidement. La plupart de ces molécules ne peuvent en outre pas être introduites localement, donc dans une région distincte de la cellule ou de l'organisme. Pour être en mesure de moduler des protéines dans une situation temporelle et spatiale spécifique, il serait donc idéal de disposer de molécules pouvant

être activées ou inactivées à un moment précis et dans une région bien définie.

Dans son travail de doctorat, la biotechnologiste Silvia Bellotto démontre comment atteindre cet objectif en utilisant des molécules se propageant partout dans une cellule ou un organisme, mais activées par la lumière à un moment et à un endroit prédéterminés. Dans ce but, la chercheuse a développé des ligands dits photocontrôlables. Il s'agit de molécules qui changent de forme sous l'effet de la lumière. Elles sont alors en état de se lier à une protéine spécifique et de l'inhiber. «Une molécule fonctionnant selon ce principe peut être contrôlée par la lumière. Et il est possible de déterminer précisément quand et dans quelle partie de la cellule ou de l'organisme elle doit agir», explique Bellotto.

De minuscules interrupteurs sensibles à la lumière

Les ligands photocontrôlables développés par Silvia Bellotto comportent deux éléments différents: ils sont composés d'une molécule d'azobenzène se pliant sous l'effet de la lumière et d'un peptide qui se lie à la protéine cible. Les deux éléments sont reliés entre eux par leurs bouts (cf. illustration page 17).

Le ligand ressemble à une sorte d'interrupteur miniature: «Lorsque le ligand est éclairé, l'azobenzène, sensible à la lumière, se plie et provoque ainsi le pliage du peptide», explique Bellotto. Le peptide plié est alors en état de se lier à la protéine cible et de la bloquer. Ce processus est réversible. «Lorsque l'obscurité est maintenue suffisamment longtemps, que la longueur d'onde d'irradiation est modifiée ou que la température est augmentée, le ligand se détend à nouveau et se sépare de la protéine qui retourne dans son état fonctionnel», développe la chercheuse.

Expériences en laboratoire de chimie

«De tels ligands photocontrôlables, capables d'inhiber des protéines en changeant de forme sous l'influence de la lumière, existent déjà», reconnaît Bellotto. Mais ils ne sont pas encore techniquement parfaits: la plupart d'entre eux lient également les protéines dans leur état non illuminé, bien que moins solidement. «Idéalement, la forme illuminée se lierait très efficacement, alors que la forme non illuminée ne se fixerait pas du tout», clarifie la scientifique.

Durant la première partie de son travail de doctorat interdisciplinaire, Bellotto a développé les azobenzènes photosensibles appropriés, afin d'atteindre cet objectif. Elle n'est pas encore entièrement satisfaite de ses résultats. «Trop de ligands se lient encore dans les deux conformations», raconte la jeune chercheuse.

Evolution dans une éprouvette

Bellotto est toutefois très satisfaite de sa solution à un autre problème: à l'heure actuelle, des ligands photocontrôlables ne sont disponibles que pour un petit nombre de protéines. «Jusqu'à présent, la production de tels ligands était très complexe», révèle Bellotto. La chercheuse a donc développé une méthode permettant de produire relativement vite des ligands photocontrôlables pour une protéine quelconque.

La streptavidine est sa protéine modèle de choix. Plutôt que de produire et de tester sélectivement des peptides appropriés, la méthode de la scientifique est basée sur le hasard. En se servant de micro-organismes appelés bactériophages, elle a produit des milliards de peptides assemblés au hasard, auxquels elle a ensuite ajouté des azobenzènes photosensibles, produisant ainsi des ligands photocontrôlables.

Afin de déterminer si ces milliards de minuscules interrupteurs potentiels sont en état de se lier à la protéine modèle, Bellotto les a exposés à la lumière et les a combinés avec la protéine cible dans une éprouvette. «C'est un peu comme la loterie», dit la biotechnologiste. «Plus vous achetez de billets, plus vous avez de chances de gagner.»

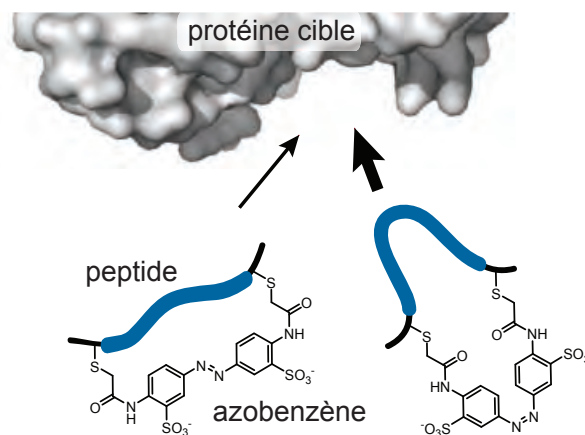
En effet, plusieurs ligands se sont fixés à la protéine modèle. Au cours des cycles d'essai qui ont suivi, la scientifique a sélectionné les ligands qui se liaient le plus efficacement. Grâce à cette méthode comparable à une évolution à petite échelle, et en deux cycles seulement, elle a pu identifier des ligands appropriés. En se servant d'une protéine humaine, une protéase, Bellotto a ensuite démontré que cette méthode fonctionne également pour d'autres protéines.

Modulation temporelle et spatiale de protéines

Le moment est venu d'incorporer les ligands photocontrôlables à la recherche et à l'étude de systèmes biologiques complexes. «De

tels ligands pourraient par exemple servir à bloquer une enzyme essentielle au métabolisme de cellules tumorales», illustre Bellotto. Il serait possible de stimuler les ligands par les rayons UV et de les activer précisément où et quand nécessaire dans les cellules de la tumeur. Les chercheurs pourraient ainsi élucider le rôle de l'enzyme bloquée et déterminer quelles autres enzymes interagissent avec elle.

Le travail sur ce projet est maintenant terminé pour Silvia Bellotto. Elle a soutenu sa thèse de doctorat en janvier 2015 et se montre particulièrement enthousiaste de la nature interdisciplinaire de son IPhD: «J'ai eu droit à deux directeurs de thèse, spécialisés dans des disciplines différentes, ce qui m'a donné l'occasion de travailler dans deux groupes de recherche différents.» Silvia Bellotto a maintenant trouvé un emploi dans une entreprise biopharmaceutique: «Je me réjouis de me lancer dans cette nouvelle activité, et de contribuer au développement de protéines thérapeutiques.»



Le ligand photocontrôlable à droite a été exposé à la lumière. Ayant changé de forme, il se lie beaucoup plus efficacement à la protéine cible que le ligand non exposé. Reproduction de l'illustration autorisée. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 5880–5883. Droits d'auteur 2014, American Chemical Society

Le projet en bref

Titre du projet: Quantifying the activity contribution of individual matrix metalloproteinases (MMPs) to the overall MMP activity in the extracellular space using highly specific and photo-switchable inhibitors

Doctorant: Silvia Bellotto, EPF Lausanne et Université Justus-Liebig de Giessen

Directeurs de thèse: Prof. Christian Heinis, Laboratoire de protéines et peptides thérapeutiques, EPF Lausanne; Prof. Hermann A. Wegner, Institut de chimie organique, Université Justus-Liebig de Giessen

Durée du projet: 2010–2015

Type de projet: Interdisciplinary PhD Project (IPhD)

FAIRDOM

Gestion des données au niveau européen

Le projet FAIRDOM a été lancé au printemps 2014. L'initiative conjointe des réseaux internationaux ERASysAPP et ISBE encourage, au niveau européen, l'échange et l'utilisation à long terme de données et de modèles scientifiques issus de la biologie des systèmes. SystemsX.ch a apporté à FAIRDOM un soutien financier de 750 000 francs ainsi que le savoir-faire accumulé au cours du projet de gestion de données SyBIT.

FAIRDOM a pour but de faciliter les collaborations entre biologistes des systèmes en Europe en mettant à disposition, pour des travaux de continuation, les données et les modèles issus de projets en biologie des systèmes (cf. encadré).

La mise en place d'une plate-forme centrale pour la gestion, l'échange et l'archivage de données et de modèles scientifiques constitue le cœur du projet FAIRDOM. La Suisse, la Grande Bretagne, l'Allemagne et les Pays-Bas y participent. Wolfgang Müller, le représentant allemand au sein du consortium FAIRDOM, est convaincu qu'une infrastructure centralisée est essentielle à l'avenir de la recherche dans le domaine de la biologie des systèmes en Europe. Selon cet expert allemand en matière de gestion des données, «FAIRDOM facilite la collaboration au sein de projets dans ce secteur et contribue à une utilisation prolongée des résultats scientifiques».

Réutilisation des résultats

Par le passé, les résultats de la recherche en biologie des systèmes n'étaient souvent pas disponibles pour des études plus approfondies après la clôture d'un projet. FAIRDOM vise à remédier à ce problème, parce que «les investissements dans la recherche n'ont un effet durable que s'il est possible de réutiliser les informations dans de futurs projets», souligne Müller.

FAIRDOM a mis en place deux mesures pour que les résultats publiés de la recherche soient trouvables et utilisables au-delà de la durée d'un projet donné: les participants ont accès aux informations et résultats publiés de tous les groupes de recherche intégrés dans le système et ils bénéficient de soutien pour le stockage central standardisé de leurs données pendant dix ans.

Outils informatiques et services

La plate-forme centrale de FAIRDOM permet non seulement aux groupes de recherche d'échanger des données et de réunir des informations; le FAIRDOMHub soutient également les chercheurs dans la gestion de leurs projets et la planification de leurs ressources. La base technique est fournie par les plates-formes de gestion des données openBIS et SEEK. Une toolbox offre en outre un vaste choix de modules et d'outils informatiques, servant par exemple à la modélisation de processus biologiques. Les scientifiques peuvent rassembler ces outils selon les besoins de leur projet.

«Les prestations de FAIRDOM vont bien au-delà de la mise à disposition d'une infrastructure centralisée», explique Müller. «FAIRDOM peut, par exemple, déjà intervenir au niveau de la rédaction d'une requête de projet, et offre également de pré-

cieux services grâce à des webinaires et des listes de contrôle pour la gestion des données.» Suite au lancement d'un projet, un réseau international d'experts fournit des conseils et un précieux soutien pour la gestion des données du projet entier. Les services vont des systèmes pour l'échange de données à l'adaptation de logiciels et à une discussion concernant le flux de données au sein du projet. Dans le but d'établir également le savoir-faire au niveau local, et ainsi d'assurer à long terme une gestion standardisée des données, FAIRDOM organise, entre autres, des formations et des réunions d'utilisateurs.

Participation active

SystemsX.ch a résolu de soutenir le projet FAIRDOM, en contribuant la plate-forme de gestion des données openBIS. Celle-ci est en développement à l'EPF Zurich depuis 2007 et est utilisée de différentes manières dans de nombreux projets de SystemsX.ch. Les groupes de Peter Kunszt (Université de Zurich) et de Bernd Rinn (EPF Zurich), profitant de leur vaste expérience avec SyBIT, participent activement à FAIRDOM.

La collaboration à FAIRDOM contribue donc à ce que la recherche suisse dans le domaine de la biologie systémique soit bien ancrée dans la communauté scientifique européenne.

Le projet FAIRDOM

Findable, **A**ccessible, **I**nteroperable and **R**eusable (**FAIR**) **D**ata, **O**perating procedures and **M**odels (**DOM**)

Pays et institutions soutenant le projet:

Allemagne	The Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Dr. Wolfgang Müller, HITS, Heidelberg
Grande Bretagne	Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), Prof. Carole Goble, Université de Manchester (coordinatrice)
Pays-Bas	The Netherlands Organization for Scientific Research (NWO), Dr. Katy Wolstencroft, Université de Leiden
Suisse	SystemsX.ch, Dr. Peter Kunszt, Université de Zurich et SIB Institut Suisse de Bioinformatique; Dr. Bernd Rinn, EPF Zurich et SIB Institut Suisse de Bioinformatique



Vous trouverez de plus amples informations sous: www.fair-dom.org

Bienvenue dans notre équipe, Maja!



Depuis l'été 2014 déjà, Maja Schaffner renforce la communication de SystemsX.ch. D'abord elle a remplacé une collègue en congé maternité et depuis le début de cette année elle est membre définitif de

l'équipe. En tant que biologiste et journaliste scientifique, elle écrira surtout des articles spécialisés dans le cadre de son emploi à 60 pour cent. Mais elle s'occupe également du site Internet et du bulletin d'information.

Maja Schaffner a fait ses études de biologie à l'EPF Zurich, suivi d'une formation de journaliste, et a finalement découvert son métier de rêve: le journalisme scientifique. Avant de rejoindre SystemsX.ch, elle était journaliste indépendante, notamment pour «ETH News», «Tierwelt» et la rubrique scientifique de «20 Minuten». Maja Schaffner est une passionnée de la rédaction scientifique et se réjouit tout particulièrement de présenter différents projets associés à SystemsX.ch.

Nous remercions Maja du formidable travail fourni jusqu'ici et nous nous réjouissons de poursuivre la collaboration.

cs/

IBM et ZHAW, nouveaux partenaires

SystemsX.ch souhaite la bienvenue à deux nouveaux partenaires. En janvier 2015, l'IBM Zurich Research Laboratory s'est joint à l'initiative suisse en biologie des systèmes. Cette prestigieuse institution de recherche privée participe déjà à plusieurs projets SystemsX.ch et met actuellement sur pied son propre département de biologie des systèmes.

Depuis mars 2015, la Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW) fait également partie des institutions partenaires de SystemsX.ch. Plusieurs groupes de recherche travaillant à la ZHAW font appel à des approches propres à la biologie des systèmes. Une de ces équipes participe au Medical Research and Development Project AneuX.

mas

Workshop SystemsX.ch pour postdoctorants

Le premier workshop SystemsX.ch pour postdoctorants a eu lieu en février 2015 à Gerzensee sous le titre de «Leadership and Management Skills for Postdocs». L'objectif de ce cours de deux jours était de soutenir les chercheurs, tant dans leur travail actuel qu'en vue de leur future carrière professionnelle. Sous la direction de hfp consulting, les 16 participants se sont penchés sur la gestion de conflits, l'orga-

nisation du travail et l'encadrement des collaborateurs. Ce format a suscité l'enthousiasme des scientifiques. «Je recommande cet atelier à tous les postdoctorants, quels que soient leurs projets pour l'avenir», dit par exemple Julien Limenitakis de l'Université de Berne. Une deuxième édition de ce workshop réussi est prévue pour 2016.

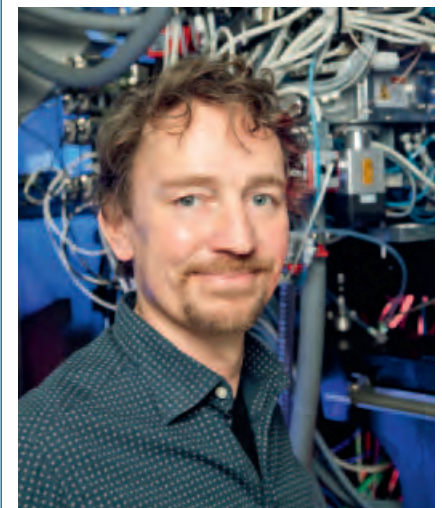
mas

Merci et au revoir, Matthias!

Matthias Scholer a repris en 2010 la responsabilité de la communication pour SystemsX.ch. Par son écriture concise et sa créativité, ce vétérinaire et journaliste scientifique a contribué de manière significative à la mise en place et au développement professionnels de la communication. Il était par exemple chargé de la nouvelle présentation sur le Web, a accompagné la refonte du bulletin d'information X-Letter et a rédigé de nombreux portraits de projets de recherche. L'image animée lui tenait aussi particulièrement à cœur. Et c'est ainsi qu'il a produit le premier court métrage d'un projet de recherche de SystemsX.ch: «The Tef Improvement Project» est un portrait d'un chercheur de l'Université de Berne qui espère améliorer considérablement la situation alimentaire en Ethiopie moyennant des méthodes de biologie systémique.

Depuis janvier 2015, Matthias et son épouse voyagent à travers l'Europe, avec dans leurs bagages leur équipement photographique, un enregistreur et une idée de livre. Nous remercions Matthias de son grand engagement et lui souhaitons tout de bon tant dans sa vie professionnelle que privée.

vdm



All SystemsX.ch Day 2015

September 15, 2015, Stufenbau, Ittigen, Bern

Swiss-wide systems biology networking and information exchange event

Presentations in 3 sessions:

- Young researchers (PhD students and postdocs)
- Fundamental systems biology research
- Challenges of interdisciplinary research

Plus poster sessions and barbecue



SystemsX.ch
The Swiss Initiative in Systems Biology

Contact: katy.pegg@systemsx.ch, www.systemsx.ch