

Biologie des systèmes et ingénierie biologique modifient la découverte et le développement des médicaments

> Les sciences de la vie se sont construites sur l'observation. Actuellement, une approche plus systémique permettant de rapprocher les différents niveaux d'organisation émerge. Elle s'appuie sur un ensemble de technologies et de stratégies permettant de construire des modèles de plus en plus prédictifs (« omiques », bio-informatique, biologie intégrative, biologie computationnelle, etc.). Ces modèles accélèrent le développement rationnel de nouvelles thérapies en évitant une ingénierie basée seulement sur l'essai et l'erreur. Cette approche à la fois holistique et prédictive modifie radicalement les modes de découvertes et de développement actuellement en œuvre dans les industries de santé. Elle implique aussi, face à l'émergence de nouveaux métiers à l'interface des disciplines des secteurs des sciences de la vie et des sciences de l'ingénieur, de repenser les cursus de formation des métiers de santé tant dans leurs contenus que dans les outils pédagogiques.

Jacques Haiech, Raoul Ranjeva, Marie-Claude Kilhoffer

Laboratoire d'innovation thérapeutique et université de Strasbourg
UMR CNR 7200, faculté de pharmacie de Strasbourg
74, route du Rhin, 67401 Illkirch France.
haiech@unistra.fr

C'est devenu un lieu commun de déplorer le manque de nouveaux médicaments malgré un accroissement paradoxalement des dépenses en recherche et développement.

Plusieurs initiatives tant dans le secteur public que dans le secteur privé ont vu le jour pour essayer de inverser cette tendance sans pour l'instant de résultats tangibles.

L'action la plus spectaculaire revient aux États-Unis avec la création, en janvier 2011, par l'administration de B. Obama, d'un centre de découverte de médicaments doté d'un milliard de dollars.

En Europe, l'industrie pharmaceutique a lancé un programme IMInovative medicine initié avec un investissement de la communauté européenne.

¹ L'administration Obama a décidé d'investir 1 milliard de dollars pour créer un centre de recherche fédéral pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments. Cette annonce a été faite le 22 janvier 2011. Ce centre s'appelle le Center for Advancing Translational Sciences et sera un nouvel institut National Institutes of Health. En France, dans le cadre des investissements d'avenir, la recherche translationnelle en médecine pourrait prendre une autre dimension dans les nouveaux instituts hospitalo-universitaires (IHU).

d'un milliard d'euros associé à un investissement équivalent des grandes sociétés pharmaceutiques. C'est aussi devenu un lieu commun de penser que l'augmentation des moyens injectés dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments ne permettra pas d'augmenter significativement la mise sur le marché de nouveaux médicaments si nous restons sur le paradigme historique « une pathologie, une cible, un médicament ».

Pendant longtemps, notre appréhension réductionniste de la biologie s'est construite sur l'image de la cellule verser cette tendance sans pour l'instant de résultats tangibles. nous considérons que ces molécules sont les nœuds d'un réseau dynamique d'interactions permettant un échange de matière, d'énergie et d'informations dans la cellule. Nous avons réconcilié l'hypothèse holistique d'homéostasie de Claude Bernard et l'approche réductionniste des biochimistes et enzymologistes.

Dans cette vision du vivant où les interactions sont aussi importantes que les macromolécules matérielles isolées, interagir avec une protéine cible induit une perturbation de l'homéostasie difficile à prévoir si l'on n'a pas une vision d'ensemble et exhaustive du système biologique étudié. Cette prédiction est d'autant plus complexe lorsqu'on intervient sur l'homéostasie cellulaire. Cela explique probablement

pourquoi la majorité des médicaments ciblent des protéines cellulaires (récepteurs en particulier et messagers extracellulaires). Cela permet aussi de comprendre pourquoi les médicaments interagissent avec des protéines intracellulaires induisent souvent des effets secondaires et sont parfois à des effets secondaires pathologiques). Cette prise de conscience a conduit à rechercher des molécules agissant sur plusieurs cibles à la fois, dans l'espoir de modifier l'homéostasie cellulaire en essayant de ne pas générer un effet secondaire. Cette recherche, qui passe par le criblage de molécules spécifiques, puis par la validation des touches moléculaires sur des tests secondaires plus intégrés, atteint ses limites et devient nécessaire pour trouver des molécules nouvelles et d'action est global et non pas spécifique d'une cible dite thérapie. Dans cet article, nous avons pour but d'analyser les changements profonds des sciences de la vie et de voir comment ces changements modifient, et à moyen terme vont révolutionner, le développement des médicaments et faire émerger de nouveaux métiers dans les industries de santé.

Les changements en biologie

Pour parler des changements en biologie, il nous semble se mettre d'accord sur une sémantique.

Nous définissons le continuum qui va des sciences aux produits (la technologie). Les sciences se caractérisent par une question : « Comment ça marche ? », la biologie par : « Comment faire ? » et les produits par : « Comment les vendre ? ». Ce continuum se caractérise par l'axe des abscisses de la cartographie qui va nous permettre d'analyser les changements en sciences de la vie et de la santé. L'axe des ordonnées est un axe du temps (Figure 1)

Considérons que les sciences expérimentales se passent par trois phases : une phase descriptive où le scientifique observe et réalise des collections de données d'abord majoritairement qualitatives et qui tendent à devenir de plus en plus quantitatives ; une phase prédictive au cours de laquelle on essaie de généraliser des domaines du vivant à partir des données qualitatives et quantitatives les plus exhaustives possibles obtenues sur une partie du vivant considérée comme un système (c'est-à-dire un ensemble d'éléments organisés dans l'espace et dans le temps pour réaliser une fonction). La biologie systémique est ici définie comme l'approche permettant de modéliser une partie du vivant ; une phase explicative au cours de laquelle, à partir d'un nombre minimal d'hypothèses, on crée un espace virtuel censé représenter une partie du vivant (une cellule, un organe, un organisme, etc.). On vérifie ensuite que cet espace virtuel est une représentation opérationnelle de la partie du vivant considérée. C'est aussi une représentation opérationnelle d'une théorie du vivant définie à partir d'un nombre minimal d'hypothèses. Ces phases ne sont pas exclusives l'une de l'autre. Il n'existe pas de grand soir où apparaît une nouvelle phase et disparaît la phase précédente. Les stratégies mises en œuvre et développées dans chaque phase évoluent aussi dans le temps. L'observation du vivant reste nécessaire pour valider les modèles prédictifs de la phase II et les théories de la troisième phase. On peut voir l'émergence de biologistes qui se spécialisent dans l'observation du vivant à côté de biologistes plus théoriciens. En physique, le continuum allant de la physique mathématique à la physique molle en passant par les physiciens spécialistes de l'architecture et de la construction des détecteurs de particules s'est progressivement construit au cours du temps.

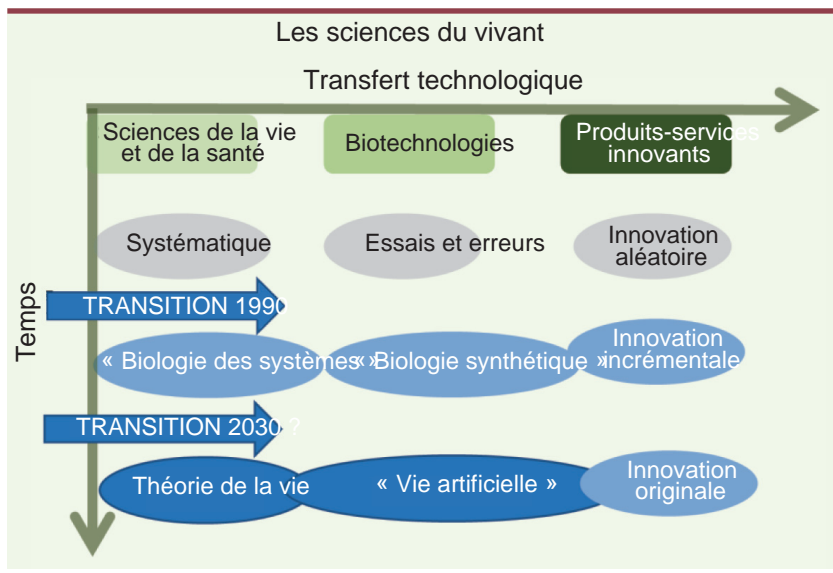


Figure 1. Cartographie permettant de décrire l'évolution de la biologie/santé et l'évolution du transfert de technologie. Chaque changement de paradigme en science induit une évolution des techniques biologiques. Ainsi, le passage de l'explicatif au prédictif dans les biotechnologies de l'ingénierie biologique. Nous utilisons le terme d'innovation de rupture dans le sens d'un produit ou service ayant rencontré son marché. Les innovations de rupture ont toujours existé. Nous considérons que ces innovations de rupture ont lieu et suivent une démarche rationnelle quand on aborde la phase explicative.

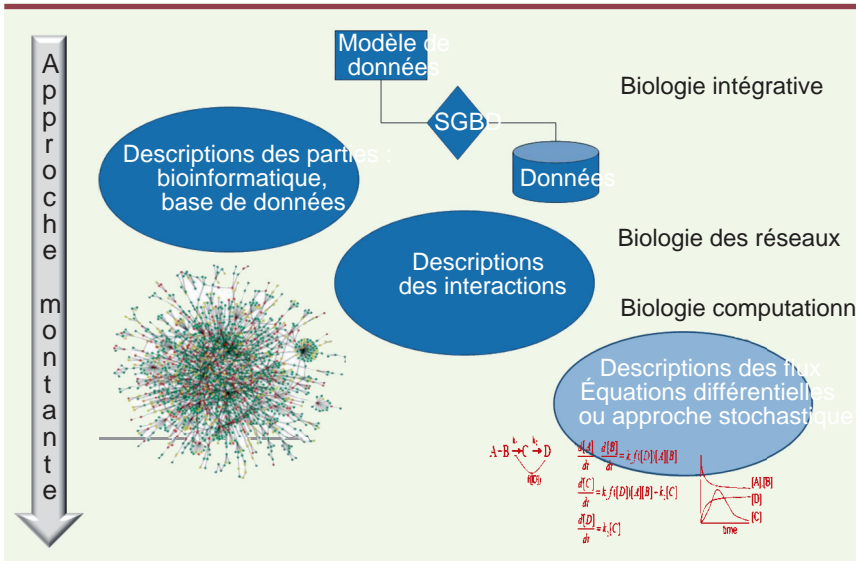


Figure 2. Les trois étapes dans la modélisation d'un système biologique.

Les conséquences des changements dans la première transition (du descriptif au quantitatif) : apport de la biologie systémique

Les mots clefs qui caractérisent la biologie systémique sont l'extensivité et approche globale ou holistique. Au risque de trop le dire, nous considérons que modéliser un système biologique nécessite trois étapes (bottom-up ou approche montante) (Figure 2)

€ une description exhaustive et une gestion des éléments constituant la partie du vivant que nous étudions. Cela consiste à créer une base de données répertoriant les éléments biologiques étudiés. C'est le domaine de la bioinformatique et de la biologie intégrative. (base de données, annotations, représentations de données, etc.). En intégrant différents types de données, on obtient la biologie intégrative.

€ La deuxième étape consiste à analyser l'ensemble des relations entre les objets systématiquement répertoriés dans la base de données. On obtient ainsi un graphe d'interactions ou « interactome ». Le but est alors d'étudier la géométrie et les propriétés de ce graphe. On a besoin d'outils venant de la théorie des graphes et de la physique.

€ La troisième étape consiste alors à caractériser et à modéliser les flux de matière, d'énergie ou d'informations existant dans le système. Cette analyse de biologie computationnelle peut se faire en utilisant des équations différentielles ordinaires) ou des méthodes mathématiques (on a une approche stochastique).

Cette modélisation nécessite l'obtention d'un grand nombre de paramètres fiables du système étudié. En effet, la construction d'un modèle prédictif dans un système complexe conduit à un nombre de plus en plus important de paramètres dans le modèle. Pour affiner les prédictions obtenues. Pour déterminer cet ensemble de paramètres, le nombre d'observables nécessaires doit nécessairement augmenter.

Cela conduit à une production de type industriel d'acquisition des données biologiques.

Cette industrialisation d'acquisition des données biologiques en grand nombre a été rendue possible grâce à l'apparition des technologies à haut débit parfois appelées technologies « -omiques » (voir Encadré)

La biologie systémique permet d'approcher la recherche et le développement d'un médicament avec un œil neuf en substituant au paradigme « une pathologie, une cible, une drogue » un nouveau paradigme dans lequel une pathologie est associée à une homéostasie biologique anormale (réseau d'interaction ou de flux en équilibre) ; un médicament devra donc modifier

cet équilibre en agissant éventuellement sur différentes cibles pour restaurer une homéostasie cellulaire ou tissulaire normale.

Certains de nos médicaments les plus anciens sont connus comme agissant sur plusieurs cibles simultanées (l'aspirine en est un exemple). Il faut se rappeler que ces médicaments ont été trouvés par une approche essai-erreur testant leurs capacités à supprimer des symptômes sur des tests intégrés et non pas sur des tests ciblés de molécules interagissant spécifiquement avec un système biologique.

Pour cela, lorsqu'il est associé à une pathologie ou à un état physiologique normal d'organe, un modèle prédictif est nécessaire. Il faut donc rechercher et valider des biomarqueurs de cette pathologie et aussi de l'effet thérapeutique d'un médicament sur cette pathologie.

La première utilisation de la biologie systémique dans la recherche et de développement de substances actives demande un changement de paradigme dans les pratiques tant du secteur public que du secteur privé dans le développement.

De nouveaux métiers apparaissent : ingénieur en biologie systémique ou en biologie computationnelle. En fait, plus que des métiers, nous assistons à la création d'équipes qui associent des biologistes intégrateurs (capables d'appréhender le système dans sa globalité et dans toutes ses échelles). La formation de biologistes qui ne soient pas simplement des spécialistes de pharmacologie moléculaire ou de physiologie demande de refonder les cursus. C'est un défi majeur à ce niveau que se situera le principal enjeu de la recherche.

Définition des -omiques

Le suffixe -ome vient ici du sanscrit signifiant totalité et non pas du grec de sens de tumeur.

Ainsi, en partant de l'élément gène, l'ensemble des gènes s'appellera le génome et les lois structurales générales seront appelées génomiques.

Si la biologie moléculaire inventée par Jacques Monod a pour objectif de comprendre les lois de la biologie à partir des molécules du vivant, les scientifiques américains ont appelés biologie moléculaire les techniques permettant de faire de la biologie moléculaire.

Ainsi, on entend parler des techniques -omiques qui permettent de faire de la science-omique.

Dans le tableau suivant sont rassemblées les définitions des sciences-omiques et des techniques-omiques.

Élément	Ensemble (-ome)	Lois et structures (-omiques)	Technologie
Gène	Génome	Génomique	Séquençage, génie génétique
ARN messager (transcrit)	Transcriptome	Transcriptomique	qPCR/ microarrays
Protéine	Protéome	Protéomique	Spectrométrie de masse
Métabolite	Métabolome	Métabolomique	Spectrométrie de masse
Interaction protéine-protéine	Interactome	Interactomique	Immunoprécipitation, double hybride, etc.

De l'ingénierie biologique vers le théranostique

L'émergence de l'ingénierie biologique accompagne la première transition en sciences de la vie (du descriptif au prédictif). Tout au long de l'histoire, les différentes ingénieries du vivant (génie génétique, génie métabolomique, etc.), ce domaine technique intègre quatre principes issus de la microélectronique :

- € une approche guidée par la fonction à réaliser ;
- € une simulation du système qui va réaliser la fonction voulue ;
- € l'implémentation du système en utilisant des pièces standardisées construites à partir de la connaissance du vivant (cytobricks, etc.) et qui seront assemblées dans un contexte standardisé (organite, cellule, organisme, etc.) ;
- € la validation du système implémenté.

La théranostique a pour objet de créer des systèmes capables d'associer le traitement et une méthode capable d'en suivre l'activité, d'en prédire l'efficacité (par exemple un système dosant l'insuline associé à un système synthétisant et délivrant de l'insuline) aussi que ces systèmes puissent s'intégrer « naturellement » dans l'organisme du patient à traiter.

On voit bien que la méthodologie développée dans le cadre de l'ingénierie biologique permet de créer les systèmes imaginés dans le cadre du théranostique associant capteurs mesurant l'efficacité d'une molécule et systèmes capables de délivrer dans l'organisme la molécule. L'ingénierie biologique développe les techniques capables de développer de tels systèmes. Dans le cas du théranostique virtuel qui, dans le meilleur des cas, reproduit un système biologique réel que l'on voulait étudier.

L'ingénierie biologique développe les techniques capables de développer de tels systèmes. Dans le cas du théranostique virtuel qui, dans le meilleur des cas, reproduit un système biologique réel que l'on voulait étudier. On peut imaginer un système de cellules souches pancréatiques qui vont se différencier en îlots de Langerhans en fonction de la glycémie. C'est l'objet d'une thèse réalisée en collaboration avec le Massachusetts institute of technology.

L'ingénierie biologique est un ensemble de technologies en émergence et les applications sont encore peu nombreuses.

Si l'ingénierie métabolique a profité des principes de l'ingénierie biologique. La synthèse de l'artémisinine [8, 10, 15] ou de l'hydrocortisone [11, 6] sont des exemples remarquables de ces progrès en ingénierie métabolique.

Plus récemment, la programmation de cellules eucaryotes a permis à l'équipe de Martin Fusseneger à Bâle de réaliser la fécondation in vitro augmentant le taux de succès de 33 % à plus de 90 % [10]. Nous sommes très probablement au début d'une révolution dans l'utilisation de l'ingénierie biologique au service de la théranostique.

Conséquences du changement dans la deuxième transition (du prédictif à l'explicatif) : les espaces virtuels

La deuxième transition en biologie (du prédictif à l'explicatif) conduit à définir des théories du vivant, à construire un espace virtuel d'une partie du vivant à partir d'un nombre minimum de hypothèses.

La théorie, c'est avoir la possibilité de construire un espace virtuel qui, dans le meilleur des cas, reproduit un système biologique réel que l'on voulait étudier.

Le monde virtuel permet d'explorer le vivant de manière plus efficace que lorsqu'on se déplace dans le monde réel.

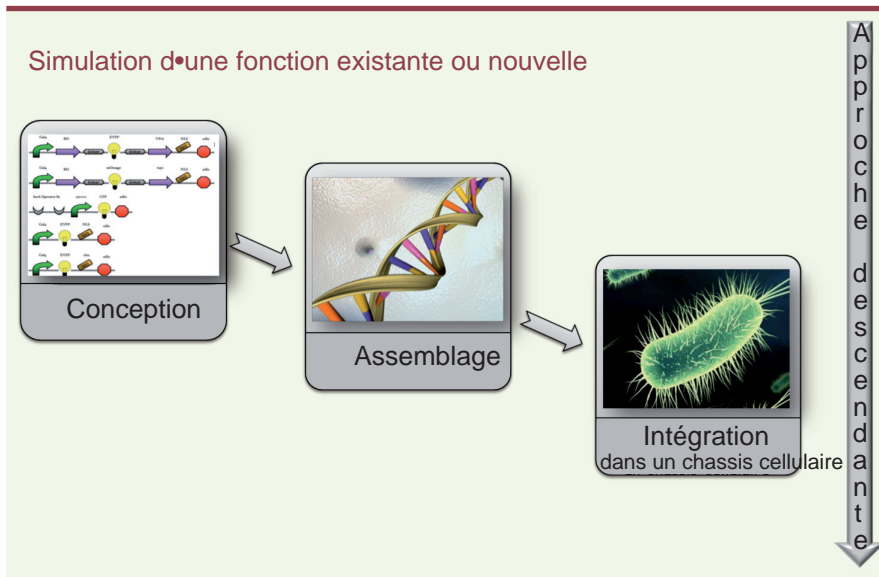


Figure 3. Les trois étapes de construction d'un dispositif thérapeutique ou médical en ingénierie biologique.

De la même manière que la biologie de synthèse accompagnée la biologie systémique, la création de vie artificielle accompagnée la biologie systémique. Les balbutiements de cette transition apparaissent dans les travaux de Craig Venter. La création de la vie artificielle est le prolongement de l'ingénierie biologique mais elle s'en distingue par sa volonté de créer des objets artificiels qui ressemblent à la vie. Le but est de créer un avion qui permet de voler mais de créer un oiseau, c'est-à-dire un objet vivant ressemblant dans ses diverses fonctions à l'oiseau. On entre dans une démarche où l'on veut comprendre la vie mais aussi de la créer pour à la fois valider les théories du vivant et améliorer le vivant, jusqu'à faire un nouveau veau [18]. C'est particulièrement dans ce contexte que les questions éthiques se posent. Les équipes capables de créer et d'explorer ces mondes d'utiliser cette exploration pour créer de nouveaux objets posées d'individus formés aux frontières des mathématiques et de la biologie.

Cheminement vers le futur : mathématiciens modélisateurs et biologistes intégrateurs

Si de nouvelles compétences sont nécessaires pour accompagner les deux transitions que vient de vivre ou que va vivre la biologie, il est clair que cela induit de nouveaux métiers et aussi de nouvelles méthodes pédagogiques pour acquérir ces nouvelles compétences. Nous sommes au cœur d'une véritable interdisciplinarité où les frontières entre sous-disciplines biologiques devront être dépassées et permettre l'émergence de biologistes intégrateurs, c'est-à-dire de biologistes capables d'intégrer des données décrivant le travail à différentes échelles (de la molécule à l'individu en passant par la

cellule et les organes). Cela est aussi vrai pour les mathématiciens ou les physiciens capables de créer des modèles prédictifs et, à terme, des théories ; ils ne peuvent plus être des spécialistes d'un domaine de l'univers des mathématiques. Ces nouveaux mathématiciens modélisateurs associés à des biologistes intégrateurs doivent être capables de travailler de concert sur une logique de projet et non pas dans une logique de discipline. Cela implique qu'au-delà d'un apprentissage des socles disciplinaires pour devenir un bon mathématicien ou un bon biologiste, il faut développer une pédagogie-projet où l'équipe est actrice de la formation des individus la composant. Il faudra aussi une forte composante humanitaire et sociale pour que ces

scientifiques restent des citoyens et soient des acteurs importants d'une réflexion sur l'éthique de ces nouvelles approches en sciences du vivant. Verra-t-on se déclencher une nouvelle bataille entre les anciens et les nouveaux biologistes ? En attendant d'espérer qu'en anticipant ces évolutions, nous sommes capables de profiter des potentialités françaises pour participer à l'avancée des connaissances et de l'émergence de ces nouveaux paradigmes va avoir un impact sur les modèles économiques mais aussi sur les modes de fonctionnement des industries de santé. Parmi les nombreux débats que l'on peut ouvrir, trois devraient occuper notre réflexion dans les années à venir. Des nouvelles molécules actives agissent sur les réseaux : quelles stratégies pour les découvrir et les développer ? Les interfaces disciplinaires : la biologie systémique, l'ingénierie biologique et, à plus long terme, les théories nécessitent des équipes interdisciplinaires : comment les former ? C'est aussi en changeant nos méthodes pédagogiques que nous pourrions casser les barrières disciplinaires. L'enseignant est aujourd'hui un professeur qui transmet des connaissances. Demain, il sera probablement être un entraîneur qui détecte et développe les compétences des étudiants qui travaillent plus en équipe et en étant acteurs de leur formation.

