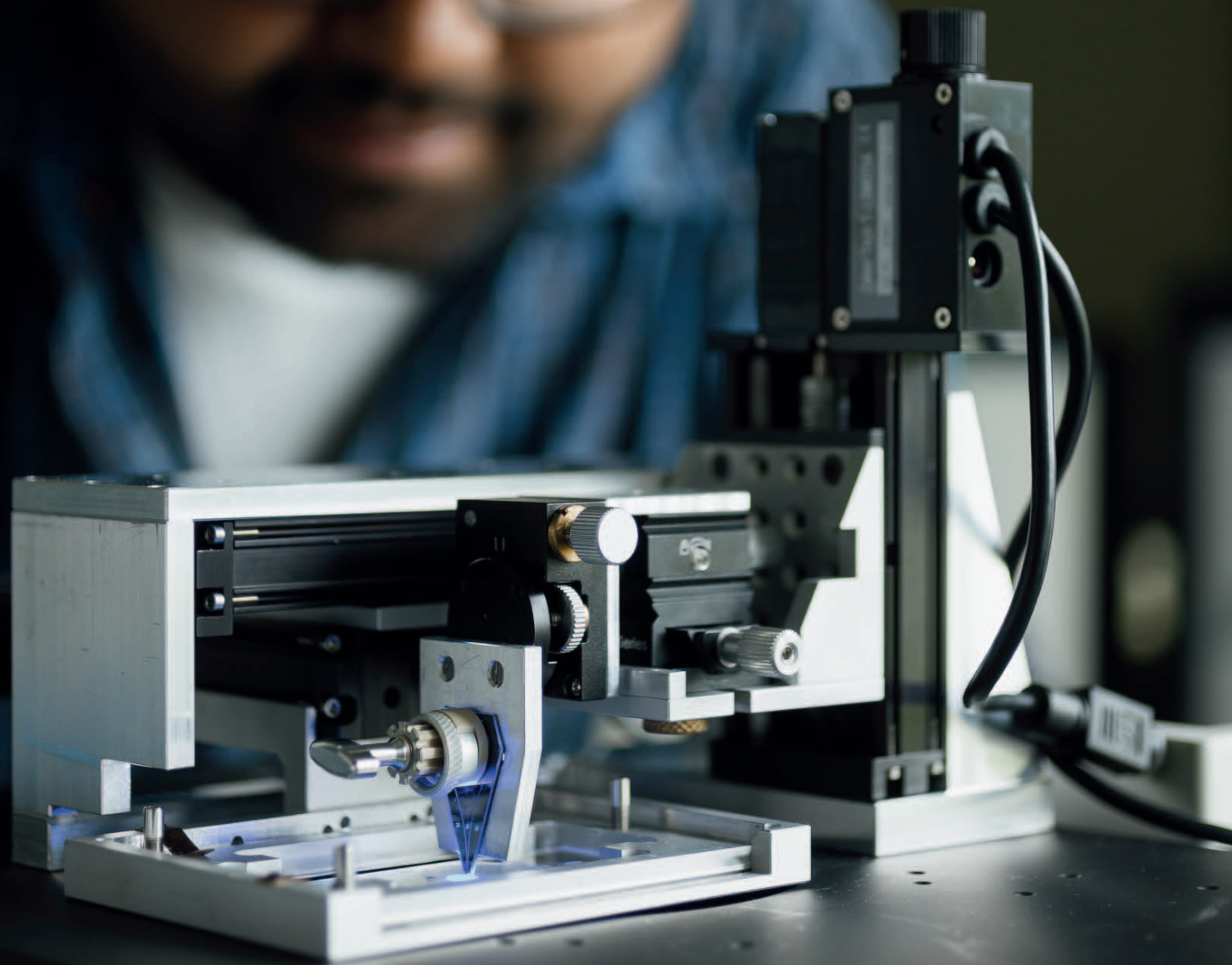


# X-Letter 27



## Recherche appliquée

Du laboratoire à la pratique

## Sommaire

### 4 «La biologie systémique doit nous fournir des données concrètes»

Peter Meier-Abt de l'ASSM fonde de grands espoirs en SystemsX.ch et explique qui peut profiter de cette initiative de recherche.

### 6 Toute fin est aussi un commencement

Les cycles sont au centre de l'intérêt du projet RTD CycliX.

### 8 SystemsX.ch soutient onze nouveaux projets

Neuf projets RTD et deux projets de transfert ont été approuvés dans le cadre du 8<sup>e</sup> appel d'offres.

### 10 Toutes les tumeurs ne sont pas égales

L'Hôpital universitaire de Zurich et IBM collaborent avec succès dans le cadre du projet de transfert  $\mu$ FluidX.

### 13 Prochain appel d'offres en décembre

Avec le 9<sup>e</sup> appel d'offres, le concours est ouvert pour des Transition Postdoc Fellowships et des projets de doctorat interdisciplinaires.

### 14 D'un projet IPhD à une entreprise start up

Comment la recherche appliquée, associée au génie inventif et à une utilité pratique, pourrait aider un jeune chercheur à percer.

### 16 Un coup de pouce pour la mémoire du système immunitaire

Le postdoctorant Roger Geiger détermine comment la défense immunitaire endogène peut être influencée par l'intermédiaire du métabolisme.

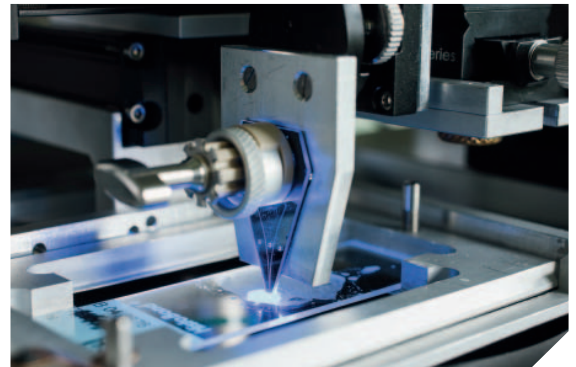
### 18 Recherche interdisciplinaire au-delà des frontières

ERASysAPP lance un premier appel d'offres transnational.

### 19 En conclusion

- Un nouveau visage dans les bureaux de SystemsX.ch et une mutation interne
- Jens Selige quitte SystemsX.ch
- Deuxième Conférence internationale de SystemsX.ch

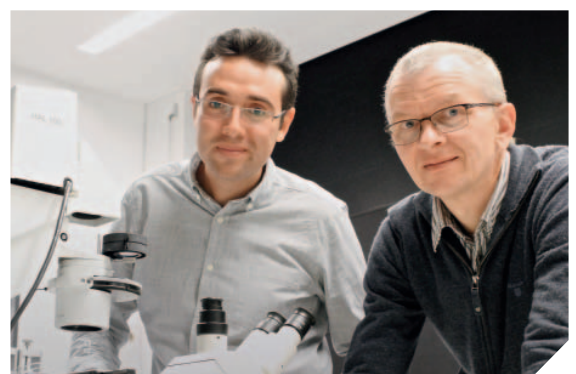
10



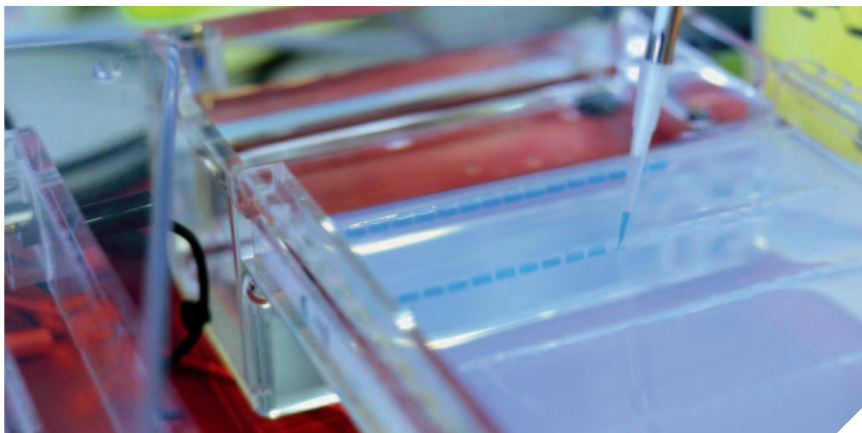
13



14



«Nous devons trouver un «langage commun» ou, plus précisément, construire une compréhension scientifique commune.»



Au sein des équipes interdisciplinaires telles qu'elles se trouvent dans la recherche en biologie systémique, l'échange de connaissances n'est pas toujours facile. En tant que médecin, je rencontre les mêmes situations dans mes discussions avec des biologistes des systèmes. Tout spécialiste aborde une question donnée en appliquant sa propre logique et examine le problème d'un point de vue spécifique à son domaine.

A petite échelle, j'avais déjà rencontré ce phénomène au cours de mes études de médecine: dans un premier temps, nous avons étudié la physique et la chimie, puis la physiologie, l'anatomie, l'histologie et la biochimie. Et finalement, nous avons découvert le monde de la pathologie. Le plus important et le plus intéressant était de relier les différents domaines entre eux pour mieux comprendre la relation entre structure et fonction. Ces paramètres changent lors d'une maladie, ce qui nous permet d'approfondir nos connaissances concernant les processus ayant lieu au niveau des cellules, des organes ou des organismes.

Lorsque j'étais étudiant, il était difficile pour moi de cerner une maladie, car chaque spécialisation employait sa propre logique pour la classer et la décrire. Un bon exemple en est la classification d'une maladie rénale glomérulaire. Alors que pour le clinicien une accumulation de liquide dans le tissu est déterminante, le pathologiste se concentrera sur l'histologie, et l'immunologiste décrira la même maladie en se référant aux différentes concentrations des auto-anticorps.

En pareil cas, un consensus n'est pas possible en l'absence d'une coopération serrée entre ces spécialistes. Il en va de même pour la recherche clinique: une collaboration interdisciplinaire étroite est indispensable pour aller de l'avant. Nous devons donc trouver un «langage commun» ou, plus précisément, construire une compréhension scientifique commune.

Aujourd'hui, la complexité de la recherche clinique augmente parallèlement au progrès technologique. Nous commençons à classer les maladies en sous-groupes et en sous-sous-groupes et nous nous dirigeons ainsi de plus en plus vers une «médecine personnalisée». Les nouvelles technologies produisent des quantités énormes de données. Par conséquent, nous nécessitons pour leur analyse des ordinateurs «intelligents» et les spécialistes appropriés, afin d'être en mesure d'interpréter ces informations et de les exploiter au bénéfice du patient. Une collaboration étroite entre médecins et biologistes des systèmes est donc indispensable.

Si nous souhaitons comprendre les maladies, établir un pronostic fiable et finalement développer des stratégies de traitement sur mesure, nous devons non seulement conserver notre curiosité et notre enthousiasme pour la complexité, mais aussi améliorer l'échange des connaissances acquises.

*Jürg A. Schifferli*  
Membre du Comité scientifique de SystemsX.ch et professeur au Département de biomédecine de l'Hôpital universitaire de Bâle



Peter Meier-Abt observe avec grand intérêt les projets de SystemsX.ch.

Peter Meier-Abt, président de l'Académie suisse des sciences médicales

## «La biologie systémique doit nous fournir des données concrètes»

Le président de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) attend des différents projets de SystemsX.ch de précieux résultats à même d'aider la médecine personnalisée à aller de l'avant. Mais le système de santé publique helvétique tout entier pourrait également bénéficier des expériences accumulées au cours des collaborations interdisciplinaires et multi-institutionnelles, car l'harmonisation dans le domaine de la médecine s'avère difficile, au détriment de la recherche en Suisse.

### *Depuis quand suivez-vous les activités de SystemsX.ch?*

En tant qu'ex-vice-recteur de l'Université de Bâle, j'ai participé à la fondation de cette organisation en réseau et plus tard, le début de la seconde phase a à nouveau placé SystemsX.ch au centre de mon activité professionnelle. La priorité actuellement accordée à la recherche appliquée dans le domaine médical est naturellement d'un grand intérêt à l'ASSM. Particulièrement les projets se consacrant à des indicateurs de maladies, nommés biomarqueurs, nous désignent la voie à suivre.

### *Attendez-vous de ce domaine le plus grand bénéfice pour la médecine personnalisée?*

Oui, car les nouvelles connaissances dans le domaine des biomarqueurs exercent une influence directe sur le succès des thérapies. Plus il est possible de choisir précisément à l'aide d'indicateurs les substances permettant un traitement efficace du patient, meilleures seront les chances de guérison. Pour une décision thérapeutique optimale, l'analyse de biomarqueurs isolés ne suffit toutefois pas. Des connaissances plus approfondies concernant le rôle de leur composition et de leur

arrangement spatial lors d'une maladie sont également nécessaires. Ces résultats ont donc une influence directe sur le diagnostic et la décision thérapeutique.

### *Pourquoi comptez-vous, dans ce contexte, avant tout sur la recherche dans le domaine de la biologie systémique?*

Parce qu'aucune autre discipline n'étudie les systèmes entiers et ne décrit les liens entre les différents éléments d'un organisme de manière aussi détaillée.

Cela ne serait pas possible en l'absence des processus itératifs entre modèle et expérience, tels qu'ils sont appliqués dans la biologie des systèmes. Nous attendons donc des biologistes des systèmes qu'ils nous fournissent les données concrètes nécessaires à la mise en pratique des résultats de la recherche.

### *Comment les médecins acquièrent-ils le savoir nécessaire à l'incorporation de ces connaissances dans leurs décisions thérapeutiques?*

Dès que la qualité des données sera assurée et que la signification de ceux-ci pour la médecine clinique sera clarifiée, leur utilisation devra être enseignée aux médecins au travers de cours de

formation continue. Concrètement, le médecin devra apprendre à compléter les données récoltées subjectivement à l'aide d'informations objectives et à en tirer les conclusions correctes en ce qui concerne le diagnostic et la thérapie. Les sociétés médicales ont reconnu que de telles formations continues sont nécessaires.

A long terme, des adaptations au niveau de la formation de base seront également nécessaires.

### *Comment peut-on préparer les étudiants à la médecine personnalisée?*

Les futures générations de médecins doivent par exemple acquérir au cours de leurs études des connaissances plus approfondies concernant le maniement d'informations statistiques. Mais il convient également d'accorder à nouveau une plus grande importance aux sciences naturelles de base, car mieux les médecins comprennent la biologie, mieux ils sont préparés à pratiquer une médecine fondée sur les faits.

### *Combien de temps faudra-t-il pour réaliser ces mesures?*

Cela ne se passera naturellement pas du jour au lendemain. Mais les développements dans le domaine de la médecine ont depuis toujours nécessité une adaptation constante de la formation de base et continue.

Le travail de master que tout diplômé en médecine doit aujourd'hui rédiger est un premier pas dans la bonne direction: pendant environ six mois, les étudiantes et étudiants se consacrent intensivement à un problème scientifique et se font ainsi une bonne idée du monde de la recherche. Cela les aidera plus tard à mieux communiquer avec les scientifiques et à aborder plus aisément les thèmes de recherche.

### *Existe-t-il suffisamment de médecins prêts à s'engager dans la recherche?*

Il est vrai que la plupart des diplômés optent pour une fonction curative. Environ 10 pour cent seulement s'engagent dans le domaine de la recherche. Pourtant, ce chiffre n'est pas décisif pour le résultat. L'existence d'une communauté scientifique à même de fournir aux praticiens les bases nécessaires à leurs décisions thérapeutiques est bien plus importante. Un échange intensif d'informations entre ces deux groupes professionnels est également indispensable.

### *Dans quelques années seulement, SystemsX.ch touchera à sa fin. Des initiatives de recherche de cette envergure seront-elles à l'avenir encore nécessaires?*

Les réseaux nationaux et internationaux sont indispensables. Les expériences acquises dans le cadre de SystemsX.ch nous

montrent comment mettre sur pied un projet à l'échelle nationale, permettant d'effectuer des travaux de recherche de cette ampleur et orientés vers l'avenir. Les connaissances acquises sont en particulier susceptibles de profiter au domaine médical où une telle harmonisation est urgente. On en parle depuis longtemps, mais la mise en œuvre s'avère difficile.

### *Pouvez-vous préciser en quoi consistent ces problèmes?*

Le problème en médecine est que les systèmes de saisie des données ne sont pas uniformes. D'autre part, nous manquons aussi d'un système national de biobanques, indispensable, entre autres, dans la recherche en biologie systémique. La validation des résultats de recherche à l'aide d'échantillons cliniques exige que ceux-ci aient été traités et stockés de manière standardisée. Si les standards varient d'un canton à l'autre, le chercheur dispose de moins d'échantillons pour ses travaux. Une harmonisation est indispensable si nous voulons poursuivre une recherche de pointe.

Le succès de SystemsX.ch démontre ce qu'il est possible d'atteindre moyennant une collaboration au-delà des différentes régions et institutions. Il est donc justifié d'espérer que cela déclenchera un saut quantique et un changement structurel similaires dans le domaine médical.

#### **L'ASSM en bref**

L'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) a été fondée en 1943 par les cinq facultés de médecine, les deux facultés de médecine vétérinaire ainsi que la Fédération des médecins suisses, la FMH.

Parmi les objectifs et les tâches de l'ASSM, il convient de citer la promotion d'une médecine de haute qualité à divers niveaux. Cela inclut notamment la promotion de la relève scientifique, en particulier dans la recherche médicale, mais aussi l'identification précoce de nouveaux développements scientifiques médicaux et la mise en pratique rapide de connaissances solidement établies.

L'ASSM se perçoit comme un partenaire dans la communauté scientifique et travaille avec d'autres académies, en particulier dans le cadre de questions et projets ayant trait au diagnostic précoce, à l'éthique et au dialogue avec la société.

Vous trouverez de plus amples informations sous:  
[www.samw.ch](http://www.samw.ch)



Le projet RTD CycliX

## Toute fin est aussi un commencement

La vie d'un organisme dépend d'un grand nombre de processus répétitifs, soigneusement coordonnés. La manière dont cette synchronisation est réalisée et les mécanismes en place au niveau des gènes sont mal compris. Les chercheurs de CycliX sont néanmoins sur la piste des secrets de la nature cyclique de la vie.



Les cycles constituent le cœur de la recherche de Nouria Hernandez.

Le début n'a pas été facile. Des problèmes de compréhension ont fait surface lors des premières réunions des différents groupes de recherche, suscitant une certaine irritation au sein de l'équipe. «Lors de ces rencontres, tous les participants relataient les progrès réalisés dans leur domaine de recherche. Au début, nous avons vécu des situations où un chercheur présentait quelque chose et les collègues actifs dans d'autres domaines ne comprenaient pas ce que cette personne essayait de leur expliquer», se souvient Nouria Hernandez. Elle est responsable du projet RTD CycliX et professeur de biologie moléculaire au Centre intégratif de génomique de l'Université de Lausanne. C'est ici qu'ont lieu les séances en question, et c'est aussi dans les laboratoires de cet institut que sont effectuées la plupart des expériences de ce grand projet, lancé en 2009.

### Matière complexe

Malgré tout, l'équipe du projet CycliX a très rapidement trouvé un «langage commun». La biologiste raconte: «Cela était indispensable, car nous dépendions, à chaque étape du projet, d'un travail d'équipe fonctionnant sans accroc et d'un échange constructif d'idées entre les différents spécialistes. La complexité de la matière l'exige.» Cette complexité est d'ailleurs illustrée par les paramètres de base des expériences: un échantillon unique fournit aux chercheurs 150 millions de fragments d'ADN. La séquence génétique de chaque fragment doit ensuite être élucidée avant que ce dernier puisse être attribué à l'un des 20'000 gènes existants. L'équipe du projet CycliX a déjà traité plus de 200 échantillons de cette manière et a produit une quantité abondante de données

qu'il convient maintenant d'inventorier et de préparer pour de futures analyses. «Les informaticiens, mathématiciens et physiciens dans notre équipe développent maintenant des solutions faites sur mesure en matière de banques de données et des programmes nous permettant de continuer notre travail», explique la chercheuse.

### Des cellules hépatiques servent de système modèle

Toutes les recherches ont été effectuées à l'aide de cellules hépatiques de souris. Celles-ci servent de système modèle aux scientifiques de CycliX et leur permettent d'étudier trois cycles présents dans tous les organismes supérieurs. Hernandez résume grossièrement l'objectif du projet: «Nous cherchons à comprendre comment sont régulés le cycle diurne, le cycle des substances nutritives et le cycle de division cellulaire, mais aussi comment ces trois cycles s'influencent mutuellement.» Bien que chacun des trois cycles ait déjà été examiné en détail, on ne possède que peu d'informations concernant l'ensemble des réactions génomiques dans ces cycles et les programmes de régulation de la transcription correspondants. Aussi ne sait-on guère comment ils sont reliés entre eux et comment ils s'influencent l'un l'autre.

Nouria Hernandez illustre l'importance de l'orchestration des cycles à l'aide d'un exemple: «Au cours de la division cellulaire, des radicaux libres sont susceptibles d'endommager le matériel génétique. Les radicaux apparaissant avant tout pendant les phases oxydatives du métabolisme, les organismes tels que les levures procèdent à la division cellulaire durant la phase non-oxydative, lorsque la consommation d'oxygène est réduite.»

L'équipe de CycliX souhaite caractériser quantitativement et en détail toutes les réactions génomiques et tous les programmes de transcription propres à chaque cycle chez les mammifères. Les scientifiques cherchent notamment à comprendre la communication entre les programmes de transcription qui se fait moyennant un réseau central de régulation, dans le but d'assurer l'intégration et la coordination au sein de ces trois cycles.

### Créer différentes populations

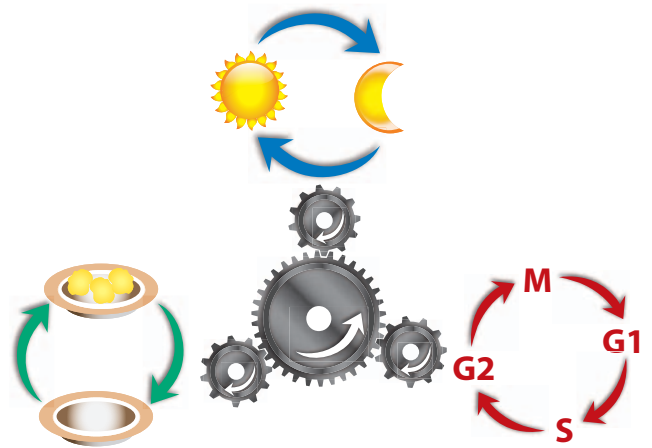
Dans un premier temps, les chercheurs ont déterminé l'activité des gènes impliqués dans chaque étape de chacun des trois cycles. Puisque ceux-ci s'influencent mutuellement, le processus est particulièrement difficile, car il est impossible de discerner si une activité est liée à un cycle unique ou est déjà le résultat d'une influence par un autre circuit de réglage. Comment donc peut-on étudier un cycle isolément? «Nous avons été forcés de trouver un moyen de récolter des cellules hépatiques dans lesquelles deux des trois cycles ne présentaient que peu ou pas d'activité», explique Nouria Hernandez. L'élevage de souris ne possédant qu'un cycle actif a été une autre tâche complexe que les scientifiques ont accomplie conjointement.

### Important objectif intermédiaire atteint

Aujourd'hui, presque quatre ans plus tard, l'équipe de CycliX a atteint un objectif intermédiaire important. «Nous avons réussi à prélever des échantillons de tissu des diverses populations de souris», se réjouit Hernandez. «Nous sommes maintenant en état de déterminer l'activité de 20'000 gènes à chaque instant d'un cycle.» Grâce à ces données, les chercheurs disposent d'une

multitude d'instantanés de l'activité génétique, classés par ordre chronologique. Ceux-ci révèlent non seulement où et quand des modifications ont lieu au niveau du matériel génétique. Ils permettent également d'identifier les gènes qui font avancer un cycle et de déterminer les points de jonction.

Le projet RTD CycliX, financé en partie par SystemsX.ch, touche peu à peu à sa fin. Mais cela ne signifie certainement pas la fin des travaux de recherche dans ce domaine. Nouria Hernandez regarde de l'avant avec confiance: une requête pour un nouveau projet a déjà été déposée. Comme dans tout cycle, la fin est ici aussi un commencement.



L'équipe de CycliX cherche à comprendre comment trois cycles communs d'un organisme sont coordonnés. Illustration: © CycliX

### CycliX en un coup d'œil

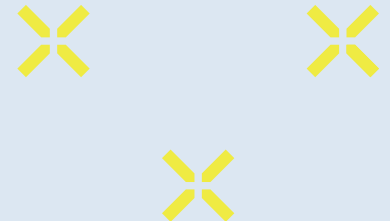
**Chef de projet:** Prof. Nouria Hernandez

**Groupes de recherche:**

- Prof. Nouria Hernandez, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Regulation of Gene Expression
- Dr. Mauro Delorenzi, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Computational Biology, Models and Statistical Data Analysis
- Prof. Bart Deplancke, Institut de bioingénierie, EPF Lausanne – Systems Biology, Gene Regulatory Code
- Prof. Béatrice Desvergne, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Lipid Metabolism and Homeostasis in Mammals
- Dr. Nicolas Guex, Vital-IT, Université de Lausanne – Computational Biology
- Prof. Winship Herr, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Regulation of Mammalian Cell Prolifération, Cell Division Cycle
- Prof. Felix Naef, Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, EPF Lausanne – Computational Systems Biology, Biological Rhythms
- Dr. Jacques Rougemont, Bioinformatics and Biostatistics Core Facility, EPF Lausanne – Computational Biology, Biostatistics
- Prof. Ueli Schibler, Département de biologie moléculaire, Université de Genève – Mammalian Circadian System, Biological Rhythms

**Budget global (2009–2013):** 9,717 millions de CHF, dont 4,478 millions en provenance de SystemsX.ch

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



**CycliX**  
Transcription  
Regulatory Networks  
of three Interacting Cycles

## SystemsX.ch soutient onze nouveaux projets

Sur les 31 requêtes déposées dans le cadre du 8<sup>e</sup> appel d'offres, le Fonds national suisse FNS a retenu en octobre de cette année neuf Research, Technology and Development Projects (projets RTD) et deux projets de transfert. Un montant total de 24,6 millions de francs suisses sera alloué aux onze projets.

Dans le cadre du 8<sup>e</sup> appel d'offres, 25 requêtes pour des projets RTD et six requêtes pour des projets de transfert ont été déposées jusqu'à fin juin. Les consortiums RTD comprenaient au total 146 groupes de recherche. Presqu'un quart des directeurs de groupe impliqués sont employés dans une faculté de médecine. La participation renforcée de médecins résulte du fait que SystemsX.ch s'efforce de mettre l'accent de futurs projets sur des thèmes médicaux et cliniques.

C'est aussi la première fois que sept groupes de recherche de l'Università della Svizzera Italiana (USI) participent à des requêtes RTD.

### Evaluation et sélection des projets

Tant le Comité scientifique de SystemsX.ch que la Commission de révision du Fonds national suisse FNS ont évalué toutes les requêtes pour des projets RTD et de transfert. Le Comité scientifique a en particulier vérifié que les requêtes se concentrent sur des

questions liées à la biologie de systèmes. L'évaluation par la Commission de révision était centrée sur les critères «qualité scientifique» et «contribution à et utilité pour la biologie des systèmes». Une condition supplémentaire pour l'autorisation d'un projet de transfert était une collaboration étroite entre partenaires placés sur un pied d'égalité.

Onze projets ont convaincu la Commission de révision du FNS. Tout en tenant compte des recommandations du Comité scientifique, la commission a sélectionné neuf projets RTD et deux projets de transfert (cf. tableaux 1 et 2). Cette décision a été ratifiée en octobre 2013 par la présidence du FNS. SystemsX.ch soutient les projets RTD pendant quatre ans et les projets de transfert pendant deux ans. Les premiers projets débiteront en janvier 2014.

### Projets RTD: accent mis sur la médecine

Un peu plus de la moitié des projets RTD sélectionnés ont rapport à des maladies: les projets *MERIC* et *SignalX* se consacrent au

Tableau 1: Neuf projets RTD ont été approuvés en 2013 et plus de 24 millions de francs suisses leur seront octroyés.

Projets RTD approuvés en 2013	Investigateur principal	Institutions participant	Nombre de groupes
MERIC – Mechanisms of Evasive Resistance in Cancer	Beerwinkel, Niko	ETHZ, UniBas, UniBas-USB	5
TbX: Systems Biology of Drug-resistant Tuberculosis in the Field	Gagneux, Sebastien	UniBas, ETHZ	7
SignalX: Model-driven experimental design towards a model of TOR signaling	Sauer, Uwe	ETHZ, UniGE	6
MicroScapesX: Design and Systems Biology of Functional Microbial Landscapes	van der Meer, Jan Roelof	UniL, EPFL, ETHZ	5
Morphogenetix	Brunner, Damian	UZH, UniBas, MPI Köln (D)	5
AgingX: a cross-species, systems genetics approach to the biology of aging	Deplancke, Bart	EPFL, UniL, UniL-CHUV	4
MalarX: Development of system-level metabolic modeling for the liver stage malaria for drug target identification against Plasmodium vivax relapsing	Hatzimanikatis, Vassily	EPFL, UniGE, UniBE	4
HostPathX	Soldati, Thierry	UniGE, ETHZ, UniGE-HUG, SIB, LMU Munich/D	5
TargetInfectX – Multi-Pronged Perturbation of Pathogen Infection in Human Cells*	Dehio, Christoph	UniBas, ETHZ, UZH	6

\*) Ce projet est autorisé pour une année. Il sera ensuite réévalué et pourra éventuellement faire l'objet d'une prolongation.



cancer. *TbX* et *HostPathX* se penchent sur des questions relatives à la tuberculose, une maladie infectieuse. La malaria, une maladie tropicale, est au centre de l'intérêt du projet *MalarX*. Et *TargetInfectX* examine de près les processus infectieux.

Tous les consortiums sont multi-institutionnels et comprennent de quatre à sept groupes de recherche. Deux des requérants retenus (Dehio et Sauer) ont déjà dirigé un projet RTD durant la première phase de SystemsX.ch. Pour le projet de suivi *TargetInfectX* (Dehio), le FNS a défini des objectifs que le consortium doit atteindre dans un délai d'une année. Le FNS réévaluera ensuite le projet et accordera éventuellement une prolongation d'une année.

### Recherche sur le cancer au centre de l'intérêt des projets de transfert

Les six requêtes pour des projets de transfert incluent six groupes de recherche académiques et huit groupes travaillant dans le

secteur privé. Le FNS n'a sélectionné que deux de ces projets. Les deux se consacrent à des substances actives pour le traitement de cancers et, dans les deux cas, un groupe de recherche académique de Zurich (ETH Zurich, Université de Zurich) et une grande entreprise bâloise (Novartis, Roche) se partagent la tâche.

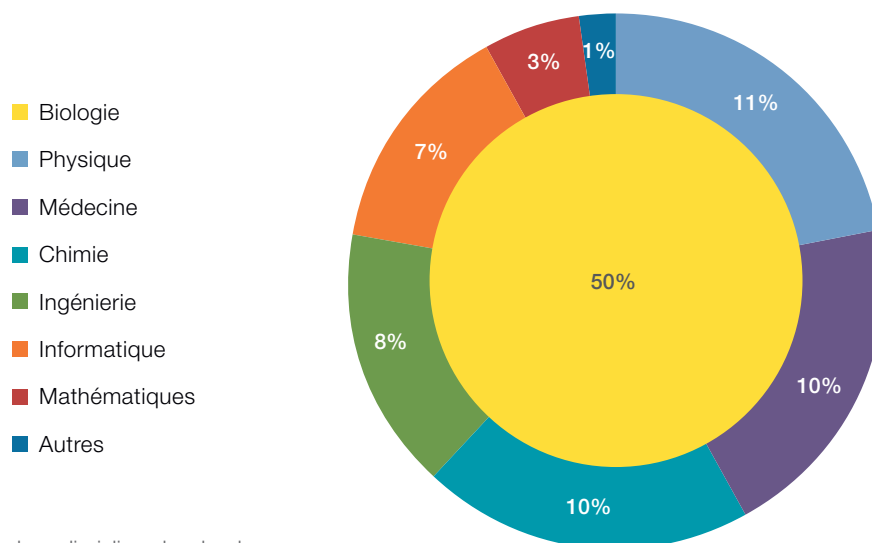
Les projets de transfert seront soutenus pendant deux ans. Après une année et demie, les responsables ont la possibilité de soumettre une demande pour une prolongation d'une année.

### Mise au concours additionnelle

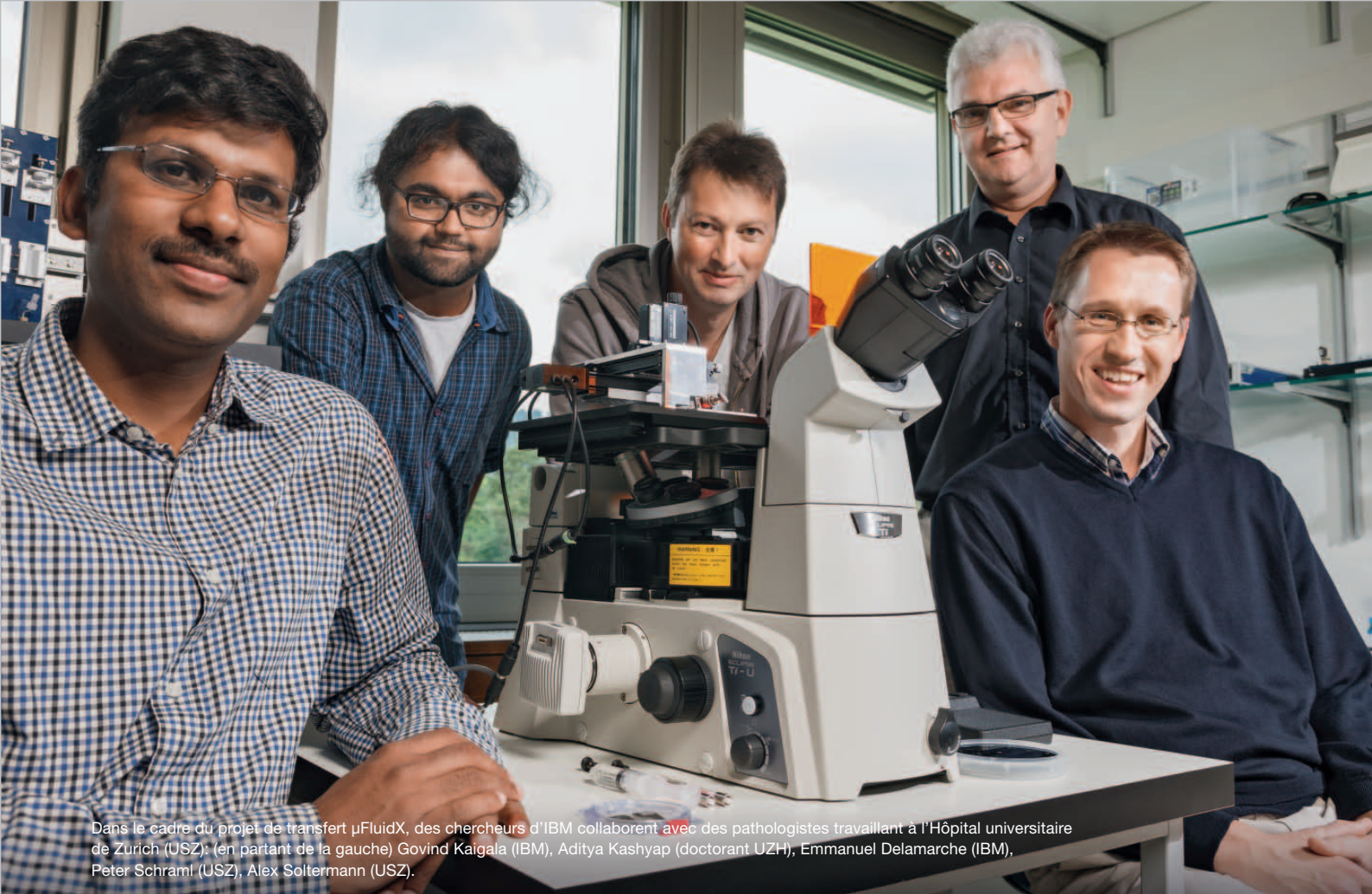
Pour les onze projets retenus à la suite du 8<sup>e</sup> appel d'offres, le FNS a alloué une somme totale de 24,6 millions de francs suisses. SystemsX.ch avait toutefois réservé 30 millions à cet effet. Les fonds restants seront d'une part mis de côté pour le cas où le projet *TargetInfectX* serait positivement évalué et d'autre part pour une mise au concours additionnelle, réservée spécialement à des projets médicaux et cliniques (cf. page 13).

Tableau 2: Deux projets de transfert avec un investissement total de 432'000 francs suisses démarrent en 2014.

Projets de transfert approuvés en 2013	Investigateur principal	Collaboration entre
Foes or Friends? Reprogramming Tumor-Associated Macrophages to Fight Cancer by Targeted Signaling Network Modulation	Bodenmiller, Bernd	UZH et Roche
Mechanisms of cancer drug resistance	Gstaiger, Matthias	ETHZ et Novartis (NIBR)



Répartition selon leurs disciplines des chercheurs soutenus par SystemsX.ch (2008–2013).



Dans le cadre du projet de transfert  $\mu$ FluidX, des chercheurs d'IBM collaborent avec des pathologistes travaillant à l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ): (en partant de la gauche) Govind Kaigala (IBM), Aditya Kashyap (doctorant UZH), Emmanuel Delamarche (IBM), Peter Schraml (USZ), Alex Soltermann (USZ).

Projet de transfert  $\mu$ FluidX

## Toutes les tumeurs ne sont pas égales

Une première mondiale se déroule actuellement à l'Hôpital universitaire de Zurich. La validation d'une innovation d'IBM servant à la recherche sur le cancer sous conditions cliniques est en cours dans le cadre du projet de transfert  $\mu$ FluidX. Non seulement les chercheurs des deux institutions mais aussi les patients en profiteront à long terme.

Octobre 2011, Hôpital universitaire de Zurich. Le diagnostic revenait à une condamnation à mort: cancer du poumon accompagné de multiples métastases. Selon l'estimation des médecins, le temps de survie du malade ne serait que de quelques mois. La maladie se trouvant dans un stade trop avancé, une ablation de la tumeur n'était pas possible. Dans le but de donner au patient de 76 ans un peu plus de temps, trois cycles de chimiothérapie ont été prescrits; en vain.

Les experts ont donc décidé d'examiner les cellules du tissu dégénéré en quête de modifications génétiques. «Cette démarche permet de typer plus précisément une altération cancéreuse», explique le Professeur Alex Soltermann.

Soltermann est médecin-adjoint à l'Institut de pathologie clinique de l'Hôpital universitaire de Zurich. «Le patient a eu de la chance dans son malheur», se souvient le pathologiste. «Nous avons constaté la même modification génétique dans plus de 95 pour cent des cellules examinées.» Par bonheur, les oncologues ont pu recourir à un inhibiteur de ces mutations, disponible depuis peu sur le marché suisse. Ces inhibiteurs sont des substances qui bloquent certains événements moléculaires jouant un rôle central dans la dégénération des cellules.

Les résultats des examens de contrôle, exécutés quelques semaines seulement après l'application de l'inhibiteur, ont surpris même les experts avertis: «La tumeur et ses métastases avaient complètement disparues.» Et à ce jour, deux ans après le traitement, le patient n'a pas subi de rechute.

### Différences individuelles importantes

«Il s'agit là d'un exemple type de succès thérapeutique remporté grâce à une médecine personnalisée», dit Soltermann. Car toutes les tumeurs ne sont pas égales. Les maladies cancéreuses ne se distinguent pas uniquement par le type de cellules dont elles sont issues. «Lorsque nous examinons à l'échelle génétique des tumeurs semblables provenant de divers patients, nous observons de grandes différences individuelles», explique le médecin. Si le spécialiste parvient à identifier ces disparités et à inactiver le gène impliqué, il est tout au moins possible, dans la plupart des cas, de ralentir significativement la croissance de la tumeur. Exprimé en chiffres, cela signifie qu'environ 70 pour cent des tumeurs répondent à une thérapie spécialisée. En revanche, le taux de réponse à une chimiothérapie standard est de 20 à 30 pour cent.

### Technique diagnostique révolutionnaire

Mais, vu ce taux de réussite, pourquoi les inhibiteurs spécifiques à chaque patient ne sont-ils pas utilisés plus souvent? Le Professeur Soltermann énumère deux raisons: «D'une part, les inhibiteurs actuellement disponibles sur le marché ne sont présentement approuvés que pour les traitements dit «de deuxième intention», car leurs effets secondaires potentiels ne sont pas connus. D'autre part, nous nous trouvons encore tout au début du développement technique des possibilités diagnostiques.» Pour typer une cellule cancéreuse jusqu'au niveau moléculaire, il est en effet indispensable d'avoir en main les procédés adéquats. C'est à ce niveau qu'intervient le nouveau projet de transfert de SystemsX.ch que l'Hôpital universitaire de Zurich (USZ) et le laboratoire IBM de Rüschlikon lancent début 2014.

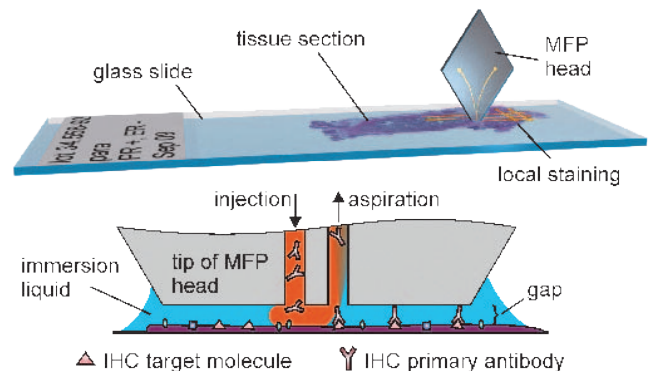
«IBM a développé une nouvelle technologie susceptible de révolutionner les possibilités diagnostiques pour les tissus cancéreux», se réjouit Soltermann, le représentant universitaire de ce projet. L'appareil permet aux scientifiques de parcourir les échantillons de tissus et d'examiner des cellules dans un site choisi de taille minuscule. Les chercheurs peuvent en outre appliquer plusieurs technologies au cours d'une expérience: Le matériel à examiner peut être coloré, des modifications cellulaires peuvent être localisées et l'ADN peut être extrait pour de plus amples examens.

*«L'appareil nous permet de parcourir les échantillons de tissus et d'examiner des cellules dans un site choisi de taille minuscule.»*

Toutes les analyses se servent en outre d'échantillons de tissus fixés à la formaline et de méthodes à base d'eau. «Ainsi, la morphologie histopathologique, l'immunohistochimie et les analyses d'ADN peuvent être exécutées en une étape, alors que plusieurs appareils étaient jusqu'à présent nécessaires pour ce faire», se réjouit Soltermann.

### Sonde innovatrice à grand potentiel

La «microfluidic probe» (MFP) constitue l'élément central de ce nouveau développement. Ce terme décrit la pointe minuscule de l'appareil permettant d'appliquer très précisément des quantités infimes de liquide, d'anticorps ou de réactifs sur les cellules à étudier. Par une autre ouverture il est en outre possible d'aspirer du matériel tel que l'ADN de la cellule (cf. illustration).



La tête de la MFP en forme de losange permet l'application de diverses technologies. Illustration: IBM Research – Zurich

Mais ce n'est pas tout: «La structure de la MFP nous permet non seulement de procéder de manière extrêmement précise et en ménageant le tissu. Nous ne nécessitons de plus que peu de cellules tumorales pour une analyse.» Lors d'une bronchoscopie, le matériel obtenu par aspiration de métastases ganglionnaires à l'aide d'une aiguille fine pourrait suffire à effectuer une analyse probante. Cela est particulièrement important pour les patients dont la tumeur se trouve dans un stade trop avancé pour une ablation.

### Premier objectif: installation de l'appareil

Pourtant, il sera en premier lieu nécessaire de déterminer à quel point les cellules cancéreuses récoltées à la périphérie sont représentatives du foyer primaire.

Le chercheur résume la première phase du projet: «Il convient donc tout d'abord d'installer l'appareil à l'USZ, d'en tester la fonctionnalité à l'aide d'échantillons de tissus provenant de patients souffrant d'un cancer des poumons et enfin de valider les résultats.»

Dans ce projet de transfert, SystemsX.ch assume non seulement le salaire du doctorant chargé de l'installation et de la validation des méthodes de recherche, mais finance également l'appareil. «Grâce à ce projet, notre institut a la possibilité d'être l'une des premières institutions du monde à utiliser cette innovation à des fins scientifiques», dit fièrement Soltermann.

### Archives importantes à disposition

Dans un premier temps, l'appareil ne sera pas utilisé pour les diagnostics cliniques courants. Tous les échantillons de tissus pour les travaux de recherche proviennent de cas diagnostiqués et clôturés; et l'USZ en possède un grand nombre. Au cours des douze dernières années, l'hôpital a pris les devants et a méticuleusement archivé tous les échantillons de tissus fixés à la formaline et les dossiers médicaux correspondants. «Aujourd'hui, notre

partenaire industriel en profite également, car si nous sommes en état de valider nos nouveaux résultats à l'aide de centaines de données rétrospectives de patients, nous augmentons significativement l'impact de nos publications communes», souligne Alex Soltermann.

### Début d'une ère nouvelle

Ce donnant-donnant illustre le début d'une nouvelle ère, marquée par les transferts de technologies et de connaissances entre

entreprises privées et institutions publiques de recherche dans toute la Suisse. «Il s'agit d'une période passionnante pour les pathologistes. Nous sommes maintenant en état de valider d'importants modèles de biologie cellulaire à l'aide de grands collectifs rétrospectifs de patients contenant les données histopathologiques classiques telles que grandeur de la tumeur et degré de différenciation», se réjouit Alex Soltermann.

Il se pourrait que dans un proche avenir les patients puissent, eux aussi, profiter de ce changement de paradigme.

### μFluidX en un coup d'œil

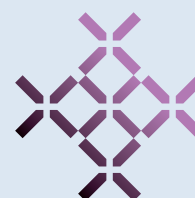
**Titre du projet:** Multi-modal assessment of mutated predictors BRAF and DDR2 at lung carcinoma invasion fronts by topographic DNA extraction and micro-immuno-histochemistry using the microfluidic probe

**Requérant:** Prof. Alex Soltermann, Hôpital universitaire de Zurich (USZ)

**Partenaire industriel:** Dr. Govind Kaigala, IBM Research – Zurich

**Durée:** 2014–2016

**Type de projet:** Projet de transfert – collaboration scientifique entre hautes écoles ou universités et le secteur privé



**μFluidX**  
Assessing Predictive Molecular Alterations in Tumors

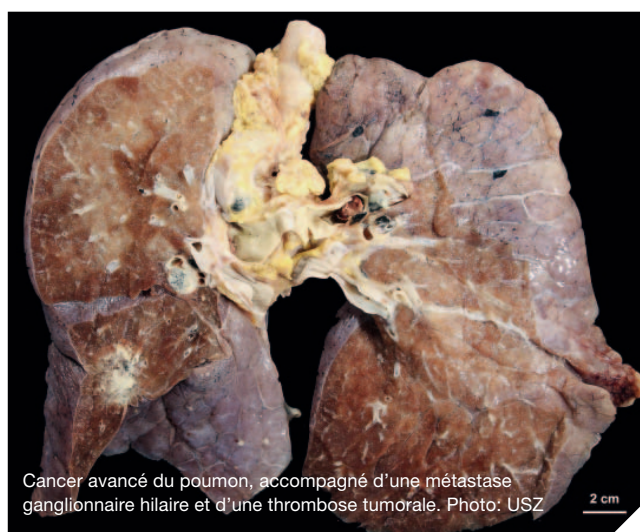
### Le cancer du poumon: faits et chiffres

En Suisse, environ 3800 personnes développent chaque année un cancer du poumon, ce qui correspond à environ 10 pour cent de toutes les maladies cancéreuses. Selon les chiffres publiés par l'Office fédéral de la statistique, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la seconde cause principale de décès chez la femme. Alors que le nombre de nouveaux cas diagnostiqués et le taux de mortalité chez l'homme reculent, ces chiffres sont en augmentation pour la femme.

Le cancer du poumon débute dans les cellules tapissant les voies respiratoires. Les tumeurs pulmonaires bénignes sont très rares. La plupart des cancers du poumon sont malins et sont classés en deux types fondamentaux: les carcinomes bronchiques à petites cellules et les carcinomes bronchiques non à petites cellules. Environ 20 pour cent des carcinomes bronchiques sont de forme à petites cellules. Celle-ci présente typiquement une croissance agressive et une forte tendance au développement de métastases. On distingue trois sous-types du carcinome bronchique non à petites cellules, suivant le tissu d'origine: le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome et le carcinome à grandes cellules.

Le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, est le facteur de risque principal lié au cancer du poumon. Plus rarement, certaines substances présentes dans l'air sur le lieu du travail ou dans l'environnement sont également susceptibles de causer la maladie.

Chez la plupart des patients, le cancer du poumon n'est décelé que dans un stade avancé et/ou lorsque des métastases se sont déjà formées. Dans une telle situation, une guérison n'est aujourd'hui guère possible.



Cancer avancé du poumon, accompagné d'une métastase ganglionnaire hilare et d'une thrombose tumorale. Photo: USZ

9<sup>e</sup> appel d'offres

## Prochain appel d'offres en décembre

Dans le cadre du 9<sup>e</sup> appel d'offres, SystemsX.ch soutiendra la relève scientifique en deux catégories de projets. Parallèlement, les commissions compétentes issues de SystemsX.ch et du Fonds national suisse FNS envisagent pour 2014 une mise au concours additionnelle, destinée spécialement à des projets d'ordre médical et clinique.

Le 9<sup>e</sup> appel d'offres sera lancé en décembre 2013 et sera ouvert aux requêtes pour des Transition Postdoc Fellowships (TPdF) et des projets de doctorat interdisciplinaires (IPhD). Les chercheurs intéressés ont jusqu'au 30 avril 2014 pour déposer leurs requêtes. SystemsX.ch prévoit de soutenir une douzaine de nouveaux TPdF et autant d'IPhD.

### Projets de doctorat interdisciplinaires (IPhD)

Dans le cadre des projets de doctorat interdisciplinaires, SystemsX.ch a jusqu'à présent soutenu environ 60 doctorants. Au centre de l'attention de cette catégorie de projets se trouve la collaboration interdisciplinaire entre domaines pertinents à la biologie des systèmes, notamment la biologie, l'informatique, la médecine, les mathématiques, l'ingénierie, la physique ou la chimie. Le responsable du groupe de recherche, et non l'étudiant, soumet la requête. Il prend à sa charge la direction du doctorat dans un institut partenaire de SystemsX.ch, en collaboration avec un co-requérant travaillant dans un autre domaine.

SystemsX.ch prend en charge le salaire du doctorant pendant trois ans, avec option de prolongation d'une année supplémentaire. Les frais liés aux consommables jusqu'à concurrence de 10'000 francs suisses par année ainsi que la participation à une conférence internationale par doctorant sont également couverts par SystemsX.ch.

Les réactions, tant des doctorants que des responsables de projet, indiquent que les exigences posées par les IPhD sont plus élevées que celles posées par les doctorats monodisciplinaires. Mais elles soulignent également que l'intégration d'une deuxième discipline est stimulante et très utile, en particulier dans le cadre de projets axés sur l'application.

### Transition Postdoc Fellowships (TPdF)

Depuis le lancement des Transition Postdoc Fellowships en 2012, SystemsX.ch a approuvé 17 TPdF. Dans le cadre de cette catégorie de projets, les jeunes scientifiques ambitieux rédigent leur propre requête de projet interdisciplinaire. Dans ce contexte, transition signifie que les requérants passent de leur domaine initial à une discipline complémentaire et nouvelle pour eux. Pour ce faire, ils sélectionnent un groupe de recherche adéquat leur permettant de réaliser leur projet et de se familiariser avec la nouvelle matière.

Dans un premier temps, la durée d'un TPdF est limitée à deux ans. Une prolongation d'une année est toutefois possible. SystemsX.ch prend en charge le salaire du post-doctorant ainsi

que les frais liés aux consommables, jusqu'à concurrence de 10'000 francs suisses par année.

Moyennant ce type de projet, ainsi que les IPhD, SystemsX.ch vise à encourager la relève scientifique qui, à l'avenir, confèrera à la recherche de nouvelles perspectives et impulsions.

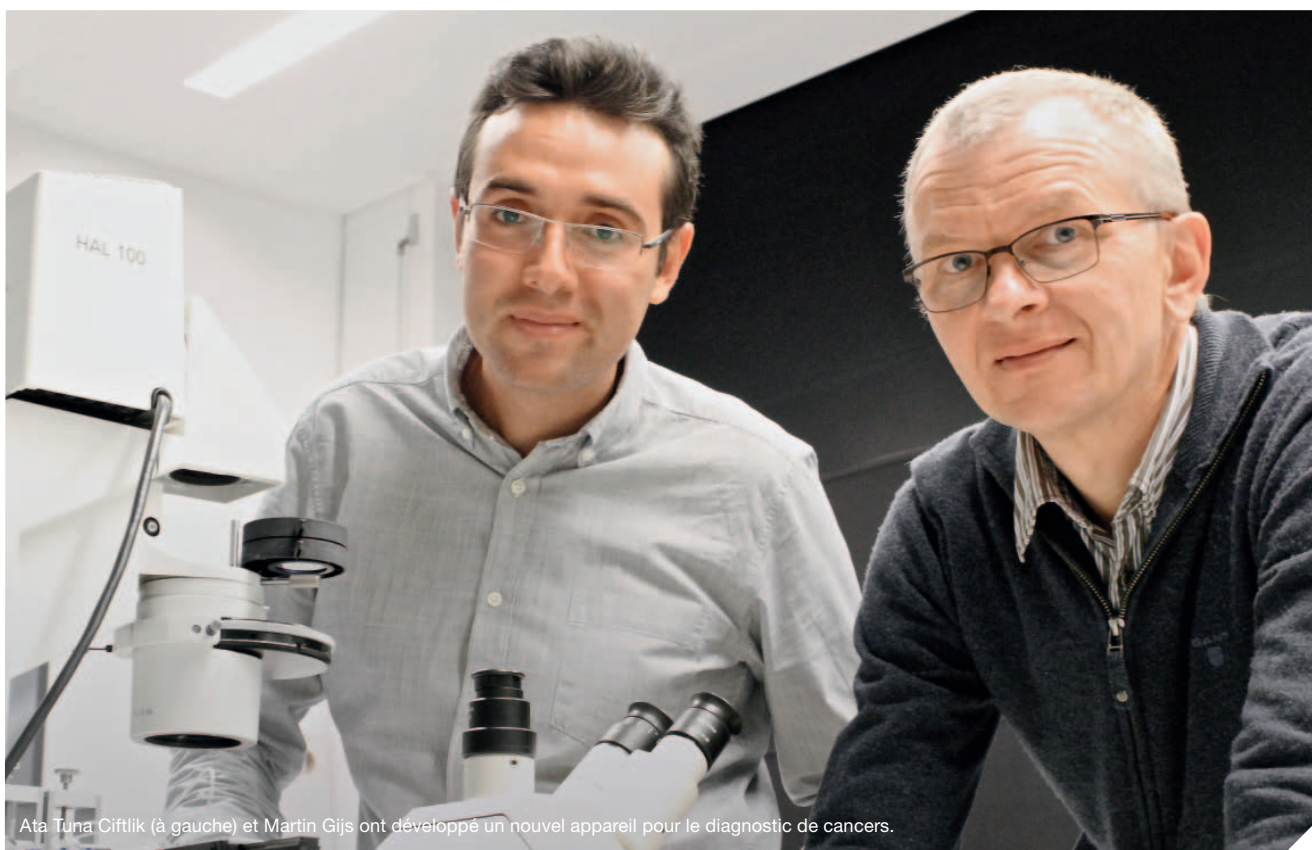


Dans le cadre du 9<sup>e</sup> appel d'offres, SystemsX.ch soutiendra les biologistes des systèmes de demain.

### Appel d'offres particulier pour projets médicaux et cliniques

SystemsX.ch et le FNS ont convenu de ne soutenir que les projets convaincant entièrement les deux commissions d'évaluation, soit le Comité scientifique et la Commission de révision du FNS. Le Comité scientifique doit être persuadé que le projet est voué explicitement à la recherche en biologie systémique, et la requête doit être jugée d'excellente qualité par le FNS. Les projets ne remplissant qu'une des deux conditions ne sont pas pris en compte.

Dans le cadre de plusieurs appels d'offres lancés dans le passé, moins de projets que prévus ont été approuvés, dû à cette politique de soutien très restrictive. Dans le but d'utiliser les fonds restants, SystemsX.ch prévoit de lancer un appel d'offres supplémentaire destiné spécialement aux projets de recherche médicaux et cliniques. Les conditions permettant de déposer une requête n'ont pas encore été déterminées. Tous les détails seront publiés au début de 2014.



Ata Tuna Ciftlik (à gauche) et Martin Gijs ont développé un nouvel appareil pour le diagnostic de cancers.

Interdisciplinary PhD Project (IPhD)

## D'un projet IPhD à une entreprise start-up

Un projet de doctorat interdisciplinaire d'un jeune scientifique travaillant à l'EPF Lausanne illustre de manière impressionnante le succès dont peut jouir la recherche appliquée associée à un génie inventif et à l'utilité pratique. Grâce à un appareil développé par ce chercheur, des diagnostics oncologiques plus précis seront possibles dans un avenir proche.

«S'il y en a un ici qui va s'enrichir, ce sera bien lui», dit Martin Gijs en riant et en montrant du doigt Ata Tuna Ciftlik, un de ses doctorants. Gijs est directeur du Laboratoire de microsystèmes à l'EPF Lausanne. Il est responsable de plusieurs projets en microfluidique, domaine qui se consacre aux développements technologiques permettant de guider des liquides dans un espace extrêmement petit.

Un de ces projets se termine actuellement par un grand succès. «Ata Tuna Ciftlik a développé un «microfluidic chip» offrant de nouvelles possibilités dans le domaine du diagnostic oncologique», explique Gijs.

L'innovation de Ciftlik a en effet déjà été brevetée et il est prévu qu'un prototype soit testé dans des centres de diagnostic clinique. «Nous cherchions à développer un appareil pouvant être intégré sans grandes adaptations dans les processus standardisés du diagnostic de tumeurs», ajoute Ciftlik. Ce jeune ingénieur et mathématicien a développé cet appareil dans le cadre de son projet de doctorat interdisciplinaire de quatre ans, financé par SystemsX.ch.

### Le secret réside au cœur de l'appareil

L'appareil consiste en un bloc de la taille du poing, au centre duquel le chercheur fixe un porte-objet sur lequel se trouve le matériel à examiner. Le «microfluidic chip» est situé dans une plaque rectangulaire de quelques centimètres carré, d'allure peu spectaculaire à l'œil nu. Ce n'est que lorsqu'on examine l'intérieur du chip en agrandissement qu'on en reconnaît la complexité. La plaque est sillonnée d'un grand nombre de microcapillaires ayant un diamètre d'un millième de millimètre. «Sur un des côtés se trouve une ouverture permettant de remplir les canaux de liquides. Ces capillaires débouchent sur un compartiment dans lequel le liquide peut être aspiré et éliminé moyennant un système d'écoulement séparé», explique Ciftlik.

Le compartiment central constitue le cœur de l'appareil. C'est ici que sont examinés les échantillons de tissus à l'aide de l'immunohistochimie (IHC). Cette méthode est souvent appliquée en biologie et en médecine lorsqu'il s'agit de quantifier de manière ciblée des structures individuelles d'un échantillon tissulaire. Pour ce faire, des anticorps spécifiques, qui ne se

lient qu'aux éléments cellulaires recherchés, sont ajoutés à un liquide coulant sur l'échantillon. Ces anticorps sont munis d'un colorant fluorescent. Le scientifique résume le principe de fonctionnement du système: «L'intensité du colorant corrèle directement avec le nombre d'anticorps liés.» En d'autres mots, plus la fluorescence est intense, plus l'échantillon contient de structures recherchées. «Nous nous servons donc d'une méthode ayant fait ses preuves, mais qui, grâce à notre appareil, fournit des résultats et donc un diagnostic encore plus précis», souligne Ciftlik.

### Amélioration prouvée

L'application courante de l'IHC conduit en effet régulièrement à des résultats difficiles à interpréter. Ciftlik en connaît les raisons: «Les méthodes utilisées à ce jour impliquent que les échantillons tissulaires restent longtemps dans un bain d'anticorps, afin d'assurer un temps de contact suffisamment long de toutes les parties du matériel à étudier avec le réactif.» Ce bain peut toutefois conduire à une liaison disproportionnée d'anticorps ou à de faux couplages. Ciftlik résume les désavantages de la méthode: «Dans certains cas, l'IHC ne permet donc pas d'établir un diagnostic précis». Et les échantillons en question doivent ensuite être soumis à des analyses génétiques longues et onéreuses afin d'obtenir un résultat fiable.

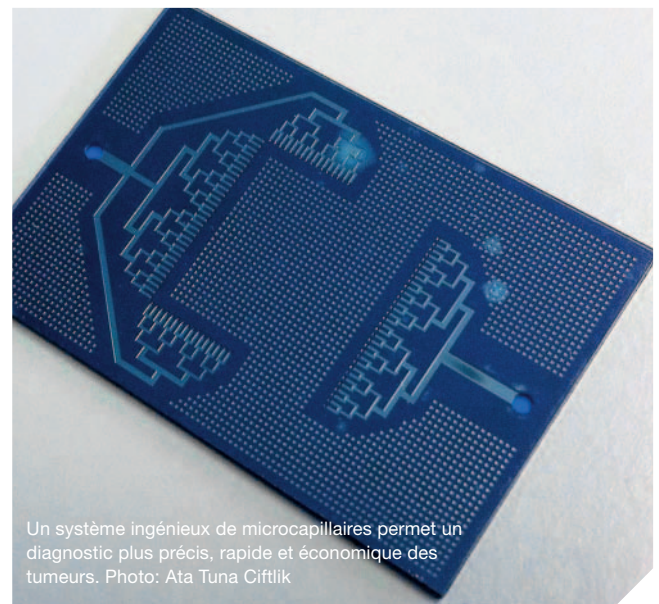
Mais l'invention de Ciftlik est différente: «Notre système de microcanaux permet non seulement de contrôler très précisément le temps de contact de l'échantillon avec le réactif. La disposition des canaux garantit de plus une distribution régulière du liquide sur tout le matériel à étudier, y compris sur les bords et dans les coins.»

En collaboration avec Hans-Anton Lehr de l'Institut de pathologie de l'Université de Lausanne, Martin Gijs et Ata Tuna Ciftlik ont pu démontrer que la précision du diagnostic est démultipliée grâce à leur innovation. Pour ce faire, les scientifiques ont examiné 76 échantillons de tumeurs, mis à disposition par l'Université de Lausanne, leur partenaire de projet. Dans 27 de ces échantillons, la méthode conventionnelle d'IHC n'a pas permis de diagnostic formel. Les tests effectués à l'aide du «microfluidic chip», en revanche, n'ont donné des résultats ambigus que dans trois cas. «Pour être sûrs de nos résultats, nous les avons reconstruits. Tous étaient corrects», se réjouit Ciftlik et évoque dans la foulée un autre avantage de son appareil: «Chaque examen dure moins de cinq minutes et nécessite bien moins de réactif coûteux que le processus conventionnel.»

### Vaste application dans le diagnostic de tumeurs

Rapide, précis et économique sont donc les qualificatifs qui ont poussé Martin Gijs et Ata Tuna Ciftlik à breveter l'appareil et à vouloir laisser travailler, d'ici peu, des pathologistes avec le prototype. «Avant de lancer la phase de production de l'appareil, nous souhaitons connaître l'avis des spécialistes effectuant les diagnostics, afin d'être en mesure de mieux satisfaire les besoins des praticiens», dit Ciftlik en regardant de l'avant.

Pour l'instant, l'appareil a surtout été testé à l'aide d'échantillons provenant de patientes chez qui il y a suspicion d'un cancer du sein. «On connaît déjà un grand nombre d'indicateurs, dits biomarqueurs, permettant de classer les tumeurs de ce type. Par conséquent, plusieurs anticorps indispensables à l'identification



Un système ingénierie de microcapillaires permet un diagnostic plus précis, rapide et économique des tumeurs. Photo: Ata Tuna Ciftlik

mais aussi des inhibiteurs spécifiques servant au traitement de tumeurs avancées sont disponibles», explique le scientifique. Dans un premier temps, le nouveau «microfluidic chip» sera donc avant tout utilisé dans le diagnostic du cancer du sein, mais son application dans le cadre d'autres types de tumeurs est également envisageable. «L'appareil et la méthode devraient fonctionner indépendamment de l'origine du tissu. Dès que les biomarqueurs d'autres cancers seront mieux étudiés, notre chip pourra également rendre de précieux services en rapport avec ces maladies», dit le jeune chercheur avec conviction.

Si tout se passe comme prévu, Ata Tuna Ciftlik s'occupera d'ici peu de plans d'entreprise, de sites de production et de débouchés. Ce qui confirmerait l'idée de son directeur de thèse que cette innovation est vouée non seulement à un succès scientifique mais aussi économique.

### Le projet en bref

**Titre du projet:** Time-resolved Luminescence Imaging of Cells and Tissue in a Lab-on-a-Chip Using Lanthanide-doped Nanoparticle Labels for Breast Cancer Detection

**Doctorant:** Ata Tuna Ciftlik, EPF Lausanne

**Directeurs de thèse:** Prof. Martin Gijs, EPF Lausanne; Prof. Hans-Anton Lehr, Université de Lausanne

**Durée:** 2009–2013

**Type de projet:** Interdisciplinary PhD Project – projet de doctorat interdisciplinaire

### Littérature additionnelle:

Microfluidic processor allows rapid HER2 immunohistochemistry of breast carcinomas and significantly reduces ambiguous (2+) read-outs

Texte intégral (PDF) sous: [www.pnas.org](http://www.pnas.org)



## Un coup de pouce pour la mémoire du système immunitaire

Roger Geiger cherche à comprendre les mécanismes permettant de contrôler le développement des lymphocytes T humains par l'intermédiaire du métabolisme. A l'avenir, ses résultats pourraient contribuer à rendre plus durable la protection conférée par un vaccin.



A l'aide d'un spectromètre, Roger Geiger analyse les modifications dans la composition exacte de lymphocytes T humains au cours de leur développement.

«Les cellules pour mes recherches proviennent de sang humain frais», dit Roger Geiger, post-doctorant à l'Institut pour la recherche en biomédecine (IRB) à Bellinzzone et détenteur d'un Transition Postdoc Fellowship (TPdF) de SystemsX.ch autorisé en 2012. «Ainsi, je peux travailler avec des cellules telles qu'elles se trouvent véritablement dans le corps sain.»

Il se sert concrètement de lymphocytes T auxiliaires naïfs. Dès que ces cellules immunitaires se trouvent en contact avec un pathogène, elles se transforment en lymphocytes T auxiliaires spécialisés et contribuent de manière décisive à la défense immunologique visant à éliminer les intrus. Une fois leur travail terminé, la plupart de ces cellules meurent. Ne survivent que quelques cellules mémoire, grâce auxquelles le même pathogène sera immédiatement reconnu et combattu par le système immunitaire lors d'une nouvelle attaque.

Geiger cherche à comprendre ce qui se passe dans les lymphocytes T lorsqu'ils sont activés, lorsqu'ils croissent et qu'ils se différencient en l'un ou l'autre type de cellule. «Jusqu'à présent, ces phénomènes ont avant tout été étudiés dans les souris», constate le scientifique. Cependant, avant de pouvoir appliquer ces résultats en médecine ou en recherche clinique, l'acquisition de connaissances détaillées concernant les cellules humaines s'impose.

### Elucider les voies métaboliques

Le chercheur détermine quels métabolites, tels que vitamines ou sucres, sont transformés dans les lymphocytes T. Dans ce but, il cultive des lymphocytes T humains dans des incubateurs et prélève des échantillons à intervalles définis. Il en détermine ensuite la composition exacte à l'aide d'un spectromètre de masse spécial.



Cet appareil se trouve à l'École polytechnique fédérale de Zurich (EPFZ) et a été développé dans le groupe de Nicola Zamboni, chef de groupe à l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPFZ. «Le spectromètre de masse permet de détecter simultanément 650 métabolites différents dans un échantillon et de déterminer leurs abondances relatives», souligne Geiger.

Dès qu'il saura quelles substances et quels métabolites sont présents en quelles quantités et à quel moment dans les cellules, il pourra se représenter comment ils sont intégrés dans le développement des lymphocytes T. «Je regarde de plus près ce qui attire l'œil», explique le chercheur. Il est ainsi en état de prouver, par exemple, qu'à un moment précis une quantité particulièrement importante de sucre est consommée dans la cellule.

Geiger se sert en outre d'autres méthodes lui permettant d'étudier «comment se portent les cellules», notamment combien d'entre elles sont encore en vie ou bien quelles protéines ou substances messagères sont produites à quel moment. Ces techniques lui permettent également de déterminer le type cellulaire qu'elles vont devenir.

### Influencer le développement des lymphocytes T

Le scientifique ne se contente toutefois pas d'observer et va encore plus loin: il influence le développement des lymphocytes T en ajoutant des métabolites choisis. «Les différentes voies métaboliques étant reliées entre elles, l'addition d'une substance n'influence pas qu'une voie unique, mais jusqu'à cinq voies différentes à la fois, et l'abondance relative de jusqu'à 50 métabolites en est altérée», souligne Geiger.

Des modifications au niveau de la concentration des nutriments influencent également le développement global des lymphocytes T: «La substance que nous omettons ou que nous ajoutons aux lymphocytes T naifs détermine le type de cellule que deviendront les cellules de départ», explique Geiger.

Pour cette raison, le jeune chercheur examine maintenant comment le réseau métabolique, soit l'enchevêtrement de différentes voies métaboliques interdépendantes, fonctionne dans son ensemble. Il aimerait notamment comprendre les phénomènes du système nécessaires à la transformation d'un lymphocyte T naif en une cellule mémoire.

### Combiner les nouvelles connaissances

Sur ordinateur, Geiger visualise le réseau métabolique sous forme de carte qu'il complète ensuite par le modèle de base des processus métaboliques et d'autres données. Cette démarche permet d'incorporer des résultats que le chercheur génère en bloquant, à l'échelon des gènes, la formation de protéines.

Geiger obtient des informations supplémentaires sur les processus impliqués dans le réseau métabolique en étoffant son modèle de données détaillées concernant toutes les protéines qui sont produites, modifiées ou éliminées au cours du développement des lymphocytes T. Ces informations sont contribuées par Matthias Mann, professeur à l'Institut Max Planck de biochimie.

Grâce à cette approche intégrative, le scientifique peut d'une part vérifier si les informations récoltées indépendamment les unes des autres s'accordent et d'autre part déterminer comment elles sont reliées entre elles. Ainsi, il est notam-

ment en mesure de mettre en évidence les changements au niveau de l'abondance d'un métabolite lorsque la protéine qui le fabrique est produite en plus grandes quantités.

### Possibilités d'application en médecine et dans la recherche clinique

Pourtant, Geiger ne se limite pas à la recherche de base. L'objectif du projet est clairement de pouvoir appliquer les résultats dans le domaine de la médecine et de la recherche clinique. Le groupe de recherche d'Antonio Lanzavecchia à l'IRB est l'endroit idéal pour ce faire. Lanzavecchia, médecin de formation, s'est spécialisé dans le travail avec les cellules humaines, et il poursuit une approche globale et orientée vers l'application pratique.

Geiger entreprend justement le premier pas dans une direction pratique: ces jours-ci, il met en route un essai à long terme avec des souris et ayant pour but de déterminer s'il est possible de diriger la différenciation des lymphocytes T à l'aide de certaines substances. «Nous prévoyons dans un premier temps d'examiner si un régime permet d'augmenter le nombre de cellules mémoires dans le sang des souris», explique le scientifique.

Si l'expérience aboutit, il se pourrait qu'il soit à l'avenir possible d'influencer de manière ciblée la défense immunitaire humaine par l'alimentation ou au moyen de compléments alimentaires. Selon Geiger, il est théoriquement aussi concevable de rendre certains vaccins plus efficaces et de rendre plus durable la protection qu'ils confèrent en administrant parallèlement au vaccin un médicament qui encourage la production de cellules mémoire.

Geiger qualifie son projet et la recherche dans le domaine très spécialisé de l'immunologie systémique de «super intéressants». Il se considère extrêmement privilégié, car il collabore avec des partenaires qui, selon lui, «comptent parmi les meilleurs dans leur domaine», ce qui lui permet d'avancer très rapidement. Au sujet de son travail, il espère surtout «que le projet portera des fruits qui seront un jour utiles à quelqu'un».

### Le projet en bref

**Titre du projet:** Metabolic Regulations of Human T Cell Activation and Differentiation

**Dépositaire:** Dr. Roger Geiger, EPF Zurich et Institut pour la recherche en biomédecine (IRB) Bellinzona

**Groupes de recherche hôtes:** Prof. Antonio Lanzavecchia, EPF Zurich / Institut pour la recherche en biomédecine (IRB) Bellinzona et Dr. Nicola Zamboni, EPF Zurich

**Durée:** 2013–2015

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

ERASysAPP lance la première mise au concours transnationale

## Recherche interdisciplinaire au-delà des frontières

Le réseau européen pour la biologie systémique appliquée «ERASysAPP» a lancé sa première mise au concours transnationale début novembre 2013. Les seize membres du réseau appellent les chercheurs à soumettre des requêtes pour des projets de recherche en biologie des systèmes impliquant des équipes interdisciplinaires provenant de divers pays partenaires.

Par cette mise au concours transnationale, ERASysAPP entend renforcer les collaborations au-delà des frontières dans le domaine de la biologie des systèmes, permettant ainsi de mieux mettre en réseaux les chercheurs dans toute l'Europe. Les scientifiques intéressés ont la possibilité de déposer leurs requêtes de projets jusqu'au 31 janvier 2014. Celles-ci seront ensuite évaluées par une commission d'experts composée de chercheurs renommés travaillant dans différents domaines ainsi que de représentants des pays partenaires. La décision quant aux projets à soutenir sera prise en automne 2014.

### La recherche appliquée au centre de l'intérêt

La mise au concours ERASysAPP vise à encourager les projets de biologie systémique ayant pour but une application concrète des résultats de la recherche, par exemple dans l'industrie. Selon Rob Diemel, représentant néerlandais du réseau de partenaires, la biologie des systèmes est déjà solidement établie dans le domaine de la recherche de base, et le secteur industriel se montre de plus en plus intéressé. «Il est temps de déterminer quels résultats issus de la biologie systémique sont à même d'être appliqués dans la pratique», ajoute Diemel, un des responsables de l'organisation de cette mise au concours.

Du point de vue du contenu, les esquisses de projets doivent se consacrer à des processus biologiques ou physiologiques d'intérêt général pour les sciences de la vie et la biotechnologie. Une grande importance sera accordée à la recherche sur les microorganismes, les plantes et les animaux. Mais il sera également tenu compte de propositions ayant trait à la santé, pour autant que l'accent soit mis sur l'étude de questions d'ordre biologique.

### Former des consortiums internationaux

Dans le but de garantir une coopération transnationale, ne seront soutenus financièrement que les projets impliquant au moins trois pays partenaires d'ERASysAPP. Les consortiums devront inclure au minimum trois et au maximum huit groupes de recherche. Lors de la rédaction du projet commun, il est essentiel que les requérants s'en tiennent aux conditions-cadre de leurs pays respectifs. Celles-ci sont détaillées dans les annexes nationales du texte de mise au concours. Elles diffèrent fortement d'un pays à l'autre en ce qui concerne l'autorisation à participer, le financement et l'administration.

Pour les requérants suisses, il convient de mentionner que seuls les chercheurs travaillant dans une institution publique sont autorisés à participer. Les entreprises privées ont la possibilité de se joindre à un consortium, mais ne recevront pas de soutien financier. Le montant des fonds de recherche varie

également d'un pays à l'autre: pour l'équipe suisse, une somme maximale de 400'000 Euros sera allouée par projet pour une durée ne dépassant pas 36 mois.

### Facteurs indispensables au succès de projets transnationaux

La rédaction commune d'une proposition de projet n'est que l'un des grands défis auxquels seront confrontés les requérants. «Établir une collaboration scientifique intensive au-delà des frontières sera bien plus exigeant», estime Rob Diemel. Il sait d'expérience qu'une «bonne communication au sein du projet de recherche et des réunions régulières permettant les échanges sont des facteurs indispensables au succès.»



**ERASys APP**  
ERA-Net for Applied Systems Biology

### Pays et institutions partenaires participant à la première mise au concours transnationale:

Allemagne	Federal Ministry of Education and Research (BMBF)
Chypre	Research Promotion Foundation
Lettonie	Latvian Academy of Science
Luxembourg	National Research Fund
Norvège	Research Council Norway
Pays-Bas	ZonMw – The Netherlands Organisation for Health Research and Development
Roumanie	National Authority for Scientific Research
Suède	Swedish Research Council, West Götaland County Council
Suisse	SystemsX.ch

Les informations détaillées au sujet de cette première mise au concours transnationale d'ERASysAPP sont disponibles sous:  
[www.erasysapp.eu/open-calls](http://www.erasysapp.eu/open-calls)



## Un nouveau visage dans les bureaux de SystemsX.ch et une mutation interne



Katy Pegg renforce le bureau de management de SystemsX.ch.

Katy Pegg renforce depuis septembre l'équipe de SystemsX.ch. En sa fonction d'assistante personnelle, elle soutient le directeur, Daniel Vonder Mühl, dans toutes ses tâches administratives et fait ainsi partie des interlocuteurs principaux du bureau de management. Katy Pegg organisera en outre la deuxième Conférence

internationale de SystemsX.ch qui aura lieu en octobre 2014 à Lausanne.

Katy Pegg, de nationalité anglaise, a déjà travaillé pour deux institutions partenaires de SystemsX.ch: au cours d'un stage à l'Institut Paul Scherrer et en tant qu'assistante scientifique à l'EPF Lausanne, elle a pu se faire une idée des environnements académique et de recherche. Auparavant, elle avait obtenu son masters en physique mathématique à l'Université d'Edimbourg et avait fait plusieurs stages et participé à des projets sociaux à l'étranger.

Le renforcement de l'équipe permet de décharger Vanessa Deppeler, l'ancienne assistante, de ses fonctions administratives. Elle peut dorénavant entièrement se consacrer aux finances, domaine où ses tâches et compétences ont continuellement augmenté.

Nous nous réjouissons de cette collaboration et souhaitons la bienvenue à Katy Pegg au sein de l'équipe.

*vdm*

## Deuxième Conférence internationale de SystemsX.ch

La deuxième Conférence internationale de SystemsX.ch sur la biologie des systèmes aura lieu du 20 au 23 octobre 2014 au Swiss Tech Convention Center à Lausanne. Cette manifestation sur plusieurs jours réunira des biologistes des systèmes renommés suisses et étrangers.

Le programme de la conférence comprend cinq thèmes principaux: «Biologie cellulaire quantitative», «Théorie et mo-

délisation biophysique», «Génétique et médecine systémiques», «Dynamique de cellules uniques et phénomènes stochastiques» et «Génomique régulatrice». Des présentations se rapportant à chaque thème principal seront faites par des chercheurs réputés. Les contributions scientifiques seront accompagnées d'une grande exposition de posters, dont les meilleurs seront primés.

*cs/*

Vous trouverez le programme provisoire et la liste des conférenciers ayant confirmé leur participation sous:

[www.systemsx.ch](http://www.systemsx.ch) > **Événements** > **Les conférences SystemsX.ch**



## Jens Selige quitte SystemsX.ch

Jens Selige a fait connaissance de SystemsX.ch en tant que visiteur de la «1st International SystemsX.ch Conference» en 2011 à Bâle. Cette conférence lui a permis de se procurer une première vue d'ensemble des projets effectués dans le cadre de cette initiative de recherche. En janvier 2012, il s'est joint à l'équipe de SystemsX.ch en tant que coordinateur scientifique. Dès le début, son savoir spécialisé a été très apprécié, car il s'agissait, à l'époque, de rédiger la requête pour la participation de SystemsX.ch à ERASysAPP, le réseau européen pour la biologie systémique appliquée. De plus, Jens s'est notamment occupé de la formation postdoctorale et doctorale ainsi que de la mise en réseau de la relève scientifique. Il a ainsi organisé en 2012 et 2013 les retraites à Engelberg ainsi que le All SystemsX.ch Day 2013 à Berne. Mais Jens Selige a également su motiver les chercheurs à participer à des événements dans des domaines autres que la formation: l'année passée, deux équipes interdisciplinaires de coureurs ont participé avec succès à la SOLA-Stafette.

Nous remercions Jens Selige de son engagement et lui souhaitons beaucoup de joie et de satisfaction dans ses nouvelles activités.

*vdm*



Jens Selige a été coordinateur scientifique de SystemsX.ch pendant deux ans.

# Upcoming Events

February 4-5, 2014  
Life Sciences  
Switzerland (LS<sup>2</sup>)  
Annual Meeting  
Lausanne

March 2-8, 2014  
Advanced Lecture  
Course on Systems  
Biology  
Innsbruck, Austria

June 17-19, 2014  
International Conference  
on the Systems Biology  
of Human Disease  
(SBHD)  
Boston, USA

June 22-27, 2014  
Joint Summer School  
SystemsX.ch and  
SIB Swiss Institute  
of Bioinformatics  
Kandersteg

September 14-18, 2014  
International  
Systems Biology  
Conference (ICSB)  
Melbourne, Australia

October 20-23, 2014  
2nd International  
SystemsX.ch  
Conference on  
Systems Biology  
Lausanne



## Impressum