



AMBASSADE DE FRANCE EN ALLEMAGNE
SERVICE POUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE

Berlin, mars 2011

LA BIOLOGIE DES SYSTEMES EN ALLEMAGNE

Rédacteurs :

Claire Cécillon, Chargée de Mission, Biologie, Santé, Médecine
Stéphane Roy, Attaché pour la Science et la Technologie

Avec les conclusions de :

- **Denis Thieffry**, Institut de Biologie, Ecole Normale Supérieure.
- **Nicolas Pollet**, Institut de Biologie Systémique et Synthétique, Genopole
- **Benno Schwikowski**, Institut Pasteur.

RESUME

La biologie des systèmes représente un domaine nouveau de la biologie qui pourrait potentiellement avoir des applications importantes en recherche biomédicale et en ingénierie biologique. En combinant des approches expérimentales et *in silico* (analytiques et modélisation), la biologie des systèmes offre la possibilité d'avoir une vraie compréhension du fonctionnement et des interactions des organismes vivants à tous les niveaux de leur organisation (moléculaire, sub-cellulaire, cellulaire, tissulaire...).

Une mission d'experts français a été organisée pour analyser ce domaine en pleine évolution en Allemagne en s'appuyant sur des visites de laboratoires et des entretiens. Ce document constitue un panorama des initiatives allemandes suite à cette mission.

L'analyse des experts a mis en évidence un paysage de la recherche dans la biologie des systèmes bien structuré avec une volonté allemande de faire émerger rapidement les premières applications dans le domaine biomédical et en ingénierie biologique.

SOMMAIRE

Introduction.

1. Des initiatives pour faire émerger des pôles forts en biologie des systèmes.
 - a. Le rôle moteur de Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche
 - b. Le rôle des Länder.
 - c. Le renforcement de la stratégie du Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche.

2. L'émergence d'une nouvelle génération de chercheurs à l'interface de la biologie.
 - a. L'exemple du ZBSA à Fribourg.
 - b. L'exemple de BioQuant à Heidelberg.
 - c. Le rôle des équipes juniors.
 - d. L'atout de la formation.
 - e. Les écoles internationales de la Max Planck

3. La volonté de démontrer la faisabilité de l'approche biologie des systèmes au niveau médical.
 - a. Virtual Liver.
 - b. Biologie des systèmes et applications médicales.
 - c. L'alliance « System Biology » de la Helmholtz.
 - d. Le Berlin Institute of Medical Systems Biology.

Conclusions.

Introduction.

Dans un contexte où les méthodes de caractérisation des systèmes vivants permettent de générer de gigantesques masses de données et où les fonctions biologiques ne sont pas déterminées par un seul gène ou une seule protéine mais par des réseaux dynamiques et complexes, l'intégration et l'exploitation des résultats de l'analyse des gènes, des protéines, des métabolites et de leurs interactions revêt une importance considérable pour comprendre le fonctionnement et les propriétés des organismes biologiques. La biologie s'est transformée ainsi d'une science purement expérimentale (hypothèse-résultat) en une science beaucoup plus quantitative.

La biologie des systèmes vise à intégrer les différents niveaux de description du vivant (macromolécules, organelles, cellules, tissus, organes, organismes...) pour comprendre les systèmes biologiques dans leur intégralité. Elle requiert l'intégration d'approches expérimentales, informatiques et théoriques pour modéliser la complexité des interactions moléculaires d'un système.

Les applications de la biologie des systèmes sont présentées comme fondamentales pour accélérer le développement de nouveaux médicaments et pour changer les pratiques médicales (médecine personnalisée) sans oublier le développement de l'ingénierie biologique pour l'utilisation industrielle des organismes vivants.

Le service pour la science et la technologie de l'Ambassade de France en Allemagne a organisé une mission exploratoire avec des chercheurs de trois instituts français actifs dans ce domaine clé de la biologie – l'Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure, l'Institut Pasteur et le tout nouvel Institut de Biologie Systémique et Synthétique de la Genopole à Evry.

La mission s'est articulée autour des trois plus importants pôles de biologie des systèmes en Allemagne (Fribourg, Heidelberg, Berlin). Les experts français ont pu visiter les principaux instituts, s'entretenir avec les responsables scientifiques de plusieurs centres (ZBSA à Fribourg, BioQuant à Heidelberg, BIMS à Berlin) et rencontrer les responsables de programmes (The Freiburg Initiative for System Biology (Frisys), Virtual Liver, ViroQuant, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Helmholtz Alliance for Systems Biology...).

1. Des initiatives pour faire émerger des pôles forts en biologie des systèmes.

a. Le rôle moteur du Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche

Dès 2001, le Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche allemand (BMBF) avait reconnu l'importance de la biologie des systèmes avec un programme « Systems of Life – Systems Biology » qui a assuré la promotion de cette thématique par la mise en place du premier programme allemand en biologie des systèmes. HepatoSys¹ qui s'intéresse au fonctionnement des cellules du foie a été financé entre 2004 et 2010 à hauteur de 36 millions d'euros.

En 2007, le BMBF a mis en place un programme d'envergure (54 millions d'euros sur 5 ans) pour faire émerger des centres de référence en biologie des systèmes en Allemagne. Le programme regroupé sous la dénomination de FORSYS (« Research Units for System

¹ HepatoSys a débuté en 2004 et regroupait une quarantaine de groupes <http://www.hepatosys.de/en/>

Biology ») a permis de construire l'expertise et le savoir-faire en biologie des systèmes et de poser les bases d'un enseignement nouveau basé sur l'interdisciplinarité. Il s'est initialement appuyé sur quatre centres en Allemagne.

- **Le Frisys**, (the Freiburg Initiative for System Biology^{2,3}) localisé à l'Université de Fribourg (Bade-Wurtemberg) regroupe 17 groupes de recherche (plus de 60 chercheurs) qui travaillent sur la modélisation et l'analyse des systèmes dans les processus de signalisation durant la croissance et la différenciation d'organismes modèles (cyanobactéries, *Arabidopsis*, mousse, poisson zèbre...). Dans le cadre de FORSYS, Frisys a obtenu du BMBF un budget de 8,5 millions d'euros pour 2007-2009 et 4,5 millions pour les deux années suivantes. Frisys se développe sous la tutelle du Centre de biologie des systèmes (Zentrum für Biosystemanalyse – ZBSA⁴, voir plus loin). Frisys a développé des partenariats avec plusieurs centres à l'étranger : Swiss SystemX Initiative (Suisse), Joint Genome Institute (Californie), CPIB et CISBIC (Royaume-Uni).
- **ViroQuant**⁵, localisé à Heidelberg (Bade-Wurtemberg) est centré sur les interactions entre virus et cellule avec l'objectif de trouver de nouvelles molécules cibles pour des médicaments antiviraux.
- **Magdeburg Center for System Biology (MaCS**⁶), localisé à Magdebourg (Saxe-Anhalt), s'intéresse à la biologie des systèmes appliquée à l'immunologie.
- **GoFORSYS**⁷, localisé à Potsdam (Brandebourg), représente une alliance entre l'Université de Potsdam, le Max Planck Institute for Molecular Plant Physiology et le Max Planck Institute for Colloid and Interface Research. Le programme s'est spécialisé dans la biologie des systèmes des plantes, en particulier, les réseaux de régulation de leur métabolisme.

Le BMBF a aussi lancé le programme FORSYS-Partner (FORSYS collaborations et FORSYS junior scientists groups) pour faciliter le transfert de l'expertise en biologie des systèmes à toute l'Allemagne.

Au niveau européen, le BMBF est aussi partenaire du programme ERASysBio⁸ qui inclut la France (ANR).

² <http://www.frisys.biologie.uni-freiburg.de>

³ **Personnes rencontrées :**
Prof Wolfgang Hess, Professor of Genetics, Université de Fribourg
Prof Ralf Reski, Doyen, Université de Fribourg.

⁴ <http://www.zbsa.uni-freiburg.de/das-zbsa-en/>

⁵ **Personne rencontrée :**
Dr Lars Kaderali, Université de Heidelberg

⁶ <http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/MaCS>

⁷ <http://www.goforsys.de/>

⁸ <http://www.erasysbio.net/index.php?index=311>



Distribution des initiatives FORSYS en Allemagne (Source BioTop)

b. Le rôle des Länder.

Ces premières initiatives conduites par le BMBF ont stimulé les interventions au niveau régional (Länder) pour renforcer la thématique et assurer un avantage compétitif. C'est l'exemple du Land de Bade-Wurtemberg qui a financé pour 20 millions d'euros la construction du ZBSA⁹ à l'Université de Fribourg et pour 27 millions d'euros la construction du Center for quantitative analysis of molecular and cellular biosystems (BioQuant¹⁰) à l'Université d'Heidelberg. Le soutien de l'état de Bade-Wurtemberg se poursuit avec la construction d'un nouveau bâtiment sur le campus de l'Université de Freiburg avec le Center for Biological Signaling Studies (BIOSS¹¹) qui fera le pont entre biologie des systèmes et biologie synthétique et pour lequel l'université déboursa 14 millions d'euros et l'Etat du Bade-Wurtemberg une somme équivalente.

Pareillement, le Sénat de Berlin prévoit la construction d'un nouveau centre de recherche à Berlin pour un montant de 30 millions d'euros qui est temporairement localisé sur le campus du Max Delbrück Center for Molecular Medicine Berlin-Buch : le Berlin Institute of Medical Systems Biology.

L'ensemble de ces initiatives a aussi bénéficié de financements dans le cadre de l'Initiative d'excellence du gouvernement allemand mis en place en 2005 pour faire émerger les meilleures universités allemandes¹².

⁹ 3000 m² de laboratoires et bureaux.

¹⁰ <http://www.bioquant.uni-heidelberg.de>

¹¹ <http://www.bioss.uni-freiburg.de/cms/index.php>

¹² Mené sous l'égide de l'agence de financement de la recherche allemande (DFG) et du Wissenschaftsrat, ce programme de financement qui s'étend sur une période de 6 ans (2006-2011) doit mobiliser la somme de 1,9 Md€, (75% à la charge de l'Etat fédéral, les 25% restants à la charge des Länder) ; il comprend 3 grands axes :

- Le soutien au transfert technologique par la sélection de pôles d'excellence ("Exzellenzcluster") au sein d'universités ou d'organismes de recherche extra-universitaires en relation avec l'industrie. Le soutien s'élève en moyenne à 6,5M€/an/cluster ;
- Le soutien à l'excellence scientifique via la sélection d'écoles doctorales ("Graduierenschulen"). Le soutien s'élève en moyenne à 1M€/an/Graduierenschule ;
- Le soutien de stratégies d'avenir ("Zukunftskonzepte") pour la promotion de la recherche universitaire de pointe. Le montant de ce soutien s'élève en moyenne à 21M€/an/université sélectionnée.

c. Le renforcement de la stratégie du BMBF.

Conscient des premiers résultats positifs de son investissement, le BMBF s'oriente dès 2010 vers un nouvel appel d'offres qui consacrera 50 millions d'euros par an pour les 5 prochaines années en favorisant des programmes nationaux (appel d'offres en 2010), l'émergence de groupes juniors (appel d'offre en 2011) et un transfert accru vers les applications pré-industrielles des résultats des programmes de biologie des systèmes. La collaboration internationale est un axe stratégique que le BMBF devrait ouvrir en 2012.

Ces nouveaux programmes (dont MedSys, GerontoSys, SysTec (New Methods for System Biology), voir plus loin) contribuent à renforcer la position dominante de l'Allemagne au niveau européen dans ce domaine.

2. L'émergence d'une nouvelle génération de chercheurs à l'interface de la biologie.

Tous les programmes de recherche présentés sont axés sur l'interdisciplinarité. Elle oblige les chercheurs (mathématiciens, biologistes, médecins, physiciens, informaticiens, biochimistes...) à utiliser un langage commun pour décrire de manière adéquate la complexité des modèles biologiques.

La mise en place de ces différentes initiatives de recherche permet en même temps d'assurer la formation à la biologie des systèmes des jeunes générations de chercheurs en intégrant plusieurs disciplines dont la génétique et la biochimie, la génomique, la physiologie, l'informatique et les mathématiques.

Les programmes de recherche s'appuient sur la construction de nouveaux bâtiments qui ont été conçus pour favoriser l'interdisciplinarité.

a. L'exemple du ZBSA^{13,14} à Fribourg.

Le ZBSA est organisé en trois axes principaux :

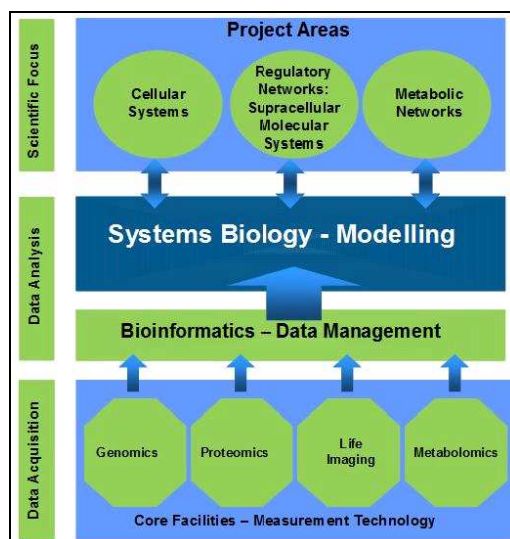
- acquisition des données en s'appuyant sur les plateformes technologiques en génomique, protéomique, métabolomique et imagerie présentes sur le site ;
- analyse des données et conceptualisation de modèles ;
- input des biologistes en s'appuyant sur l'expertise de l'Université de Fribourg dans le domaine des interactions protéiques et génomiques (systèmes cellulaires, régulation cellulaire, interactions métaboliques).

Un comité décisionnel composé d'experts de la DFG et du WR a été chargé de coordonner l'évaluation par des évaluateurs externes des projets présentés par les universités.

¹³ <http://www.zbsa.uni-freiburg.de/das-zbsa-en/>

¹⁴ **Personnes rencontrées :**

Prof Wolfgang Driever, Directeur du ZBSA,
Dr Ralf Baumeister, Fondateur du ZBSA,
Dr. Jens Timmer, co-directeur,
Prof Wolfgang Hess, Directeur de Frisys,
Dr B. Ehmann, Rectorat de l'Université de Fribourg.



Organisation scientifique du ZBSA

b. L'exemple de BioQuant^{15,16} à Heidelberg.

BioQuant a été créé en 2007 comme un centre de recherche entièrement dédié à la biologie des systèmes et regroupe en 2010 près de 300 chercheurs qui s'intéressent à l'intégration complète des données de l'atome à l'organisme pour analyser les systèmes complexes. L'un des objectifs du centre est de favoriser le transfert de la connaissance scientifique issue de la biologie des systèmes à des applications cliniques.

BioQuant est né de plusieurs initiatives mises en place ces dernières années à Heidelberg :

- l'étude des interactions virus-cellule dans le cadre du programme ViroQuant (FORSYS),
- CellNetworks¹⁷ qui s'intéresse aux réseaux cellulaires et qui est un cluster de compétence créé dans le cadre de l'Initiative d'excellence du gouvernement allemand,
- le programme SBCancer financé par le Deutsche Krebs Forschung Zentrum (Centre de recherche sur le cancer de la Helmholtz - DKFZ¹⁸).

BioQuant possède aussi un Centre d'imagerie de la société Nikon¹⁹ qui offre de la microscopie de très haute résolution. C'est l'une des nombreuses plateformes

¹⁵ <http://www.bioquant.uni-heidelberg.de>

¹⁶ **Personnes rencontrées :**

Prof Jürgen Wolfrum, Université de Heidelberg, Fondateur de BioQuant
 Dr Thomas Höfer, Université de Heidelberg, co-directeur de BioQuant
 Dr Karsten Rippe, DKFZ,
 Dr Lars Kaderali, Université de Heidelberg
 Dr Holger Erfle, Université de Heideleberg
 Dr Nicolas Dross, Université de Heidelberg

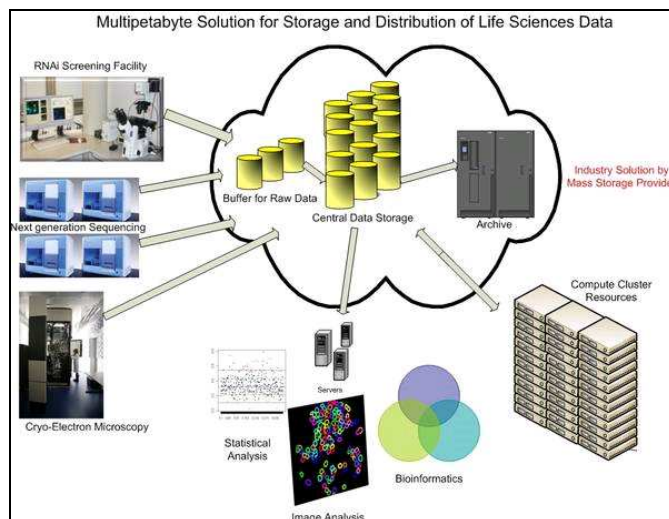
¹⁷ <http://www.cellnetworks.uni-hd.de/2777/about>

¹⁸ <http://www.dkfz.de/index.html>

¹⁹ Une collaboration entre Nikon et l'Université de Heidelberg - <http://nic.uni-hd.de/txt/mission.html>

technologiques du centre de recherche (Tissue Imaging and Analysis Center - TIGA²⁰, RNAi Screening Facility²¹, Deep Sequencing Core Facility²², Large Scale Data Facility²³).

BioQuant bénéficie en outre de la plus grande infrastructure informatique dédiée aux sciences de la vie en Allemagne (10 petabytes²⁴) et des nouvelles capacités de séquençage installées à Heidelberg en partenariat avec l'entreprise américaine Life Technologies (10 séquenceurs à haut débit)²⁵.



Intégration des plateformes technologiques à BioQuant

c. Le rôle des jeunes équipes.

Tous les centres visités s'appuient sur la venue d'équipes de chercheurs « juniors » pour assurer le lien avec les départements plus traditionnels des universités. C'était l'un des critères du programme FORSYS avec son volet « FORSYS junior scientists groups » qui a financé 9 groupes sur toute l'Allemagne.

Cela reste aussi une priorité pour les centres visités. Il y a par exemple 15 à 20 groupes juniors pour 4 groupes seniors à BioQuant. Dès 2004, l'Université de Heidelberg a créé le premier programme de modélisation et simulation dans le domaine des sciences du vivant. Ce programme, qui s'appuie sur un partenariat public-privé, est dénommé BioMS²⁶ et unit les scientifiques de l'Université de Heidelberg, l'European Molecular Biology Laboratory (EMBL), du DKFZ et du Max Planck Institute for Medical Research. Avec un budget de 1,5 millions

²⁰ <http://tigacenter.bioquant.uni-heidelberg.de/>

²¹ <http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/technology-platforms/viroquant-cellnetworks-rnai-screening-facility/home.html>

²² http://www.cellnetworks.uni-hd.de/84236/Deep_Sequencing_Core_Facility

²³ http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/about_us/organization/bioquant-it/it-services/large-scale-data-facility.html

²⁴ Une capacité de stockage de plusieurs petabytes prévue pour l'Université d'Heidelberg - BE Allemagne 464 - 17/12/2009. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/061/61605.htm>

²⁵ La plus grande capacité allemande de séquençage génétique sera développée à Heidelberg - BE Allemagne 488 - 24/06/2010. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/063/63732.htm>

²⁶ <http://www.bioms.de/>

d'euros par an sur 5 années²⁷, il apporte un soutien à la mise en place d'équipes de jeunes chercheurs et l'accueil de post-docs dans les institutions partenaires.

C'est aussi le cas du ZBSA qui s'appuie sur son expertise en analyse des interactions protéiques et génomiques pour développer, avec de nouvelles équipes, des modèles prédictifs de la biologie *in silico*. Ces groupes juniors doivent intégrer les nouvelles directions vers lequel le ZBSA voudrait s'orienter, c'est-à-dire l'automatisation pour les analyses à grande échelle.

Dans la thématique particulière de la biologie des systèmes, les centres de recherche nous ont fait part des difficultés auxquelles ils sont confrontés comme les critères de sélection pour les équipes juniors à qui ils octroient un certain nombre de m² de laboratoire. Comment sélectionner les gens ? Faut-il s'intéresser à des profils pointus ou plus polyvalents ?

d. L'atout de la formation.

Une des priorités du programme FORSYS, outre l'émergence de l'expertise en biologie des systèmes, a été la mise en place de nouveaux curricula au niveau licence, master et doctorat. Les initiatives se sont multipliées^{28,29,30} et couvrent les principaux domaines de la bioinformatique, de l'analyse computationnelle, de la reconstruction de réseaux et de la modélisation multi-échelle.

Plusieurs de ces initiatives d'enseignement sont ouvertes à l'international avec des stages de plusieurs mois dans un laboratoire étranger³¹ et constituent des opportunités pour renforcer les liens avec des universités étrangères dont la France (Université de Strasbourg³²) pour favoriser les échanges d'étudiants.

e. Les écoles internationales de la Max Planck³³

La société Max Planck³⁴ a mis en place une série d'écoles doctorales à vocation internationale (International Max Planck Research School – IMPRS³⁵) qui offrent à de jeunes

²⁷ Financement par le Land du Bade-Wurtemberg, la Fondation Klaus Tschira et les établissements partenaires.

²⁸ M.Sc. in Bioinformatics and System Biology, Université de Fribourg : <http://mbsb.biologie.uni-freiburg.de>

²⁹ The Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology (HBIGS), Université de Heidelberg. <http://www.hbigs.uni-heidelberg.de/>

³⁰ Université de Postdam : <http://www.goforsys.de/education.html>

³¹ Exemple de l'Université de Heidelberg avec les Universités d'Amsterdam, du Luxembourg, de Manchester et la Tokyo Medical and Dental University.

³² L'Université de Strasbourg et l'Université de Fribourg ont signé un partenariat « A new partnership for excellence » dont l'un des axes est constitué par un programme binational sur « Fundamental principles of regulatory RNA action ».

³³ **Personnes rencontrées :**

Dr Christoph Wierling, Head of Department Systems Biology
Dr. Ralf Herwig, Head Bioinformatics Group

³⁴ La société Max-Planck est une organisation indépendante d'intérêt public qui mène des travaux de recherche fondamentale basée sur l'excellence scientifique. Elle complète ainsi par ses moyens et ses activités les structures universitaires dans les domaines de recherche qui demandent davantage de pluridisciplinarité, de moyens matériels ou de personnel et où une certaine prise de risque n'est pas négligeable. Depuis sa création en 1948, la société compte parmi ses chercheurs 17 Prix Nobel. La MPG compte 80 instituts, emploie environ 12.740 personnes dont 4.889 chercheurs et accueille en plus 3.344 doctorants, 1275 post-doctorants, 578 scientifiques invités et 1629 étudiants. En 2009, le budget de la MPG s'élevait à 1,66 Md€. L'Etat Fédéral et les Länder participent à ce financement à hauteur de 78%, les 22% restants proviennent du financement de contrats (18%) et des ressources propres (4%). Les activités menées au sein des instituts couvrent 3 grands domaines de recherche : physique-chimie, biologie-médecine et sciences humaines et sociales.

chercheurs allemands et étrangers la possibilité de conduire un travail de doctorat dans les laboratoires de la Max Planck. Il y avait en 2008, plus de 54 IMPRS qui impliquaient environ 65 des 80 instituts Max Planck. L'International Max Planck Research School for Computational Biology & Scientific Computing (IMPRS-CBSC)³⁶ s'appuie sur le Max Planck Institute for Molecular Genetics³⁷ et l'Université libre de Berlin.

3. La volonté de démontrer la faisabilité de l'approche biologie des systèmes au niveau médical.

A l'échelle européenne, on parle de 426 millions d'euros d'investissement depuis 2006 avec un impact relativement faible en termes de changements des pratiques médicales et/ou bénéfiques pour les patients. Les applications de la biologie des systèmes pour améliorer concrètement la santé restent encore un défi à relever.

a. Virtual Liver³⁸.

Le projet « foie virtuel » se veut être la vitrine allemande des applications biomédicales des résultats de la biologie des systèmes. Il fait suite au premier programme biologie des systèmes et applications médicales dédié au foie (HepatoSys) qui avait obtenu des résultats importants quant au fonctionnement des hépatocytes.

Virtual Liver se veut être l'équivalent du projet anglais « cœur virtuel » et s'intéresse à un organe qui revêt une importance fondamentale en physiologie médicale et qui a des implications considérables sur la santé. Il constituera un modèle dynamique représentant la fonction, la morphologie et la physiologie du foie humain en intégrant des données quantitatives de plusieurs niveaux d'organisation – du niveau sub-cellulaire à l'organe dans son ensemble. Le modèle représentera l'ensemble des réseaux fonctionnels qui interagissent lors des grandes fonctions hépatiques et pourra illustrer comment il est modifié en cas de maladie. Il s'attaque à trois axes : la cellule du foie et l'intégration et la traduction de ces modèles à tous les niveaux de l'organe.

Démarré en avril 2010, le projet qui regroupe 70 groupes et 230 personnes s'attache à démontrer la valeur et l'impact de l'approche biologie des systèmes pour les cliniciens (biomarqueurs, nouvelles thérapies, toxicité du foie...). Par ce projet unique, l'Allemagne poursuit l'objectif de structurer la recherche dans ce domaine et d'attirer l'intérêt de l'industrie pharmaceutique³⁹.

Le BMBF consacre à ce projet la somme de 43 millions d'euros pour les 5 prochaines années (jusqu'en 2015).

b. Biologie des systèmes et applications médicales.

³⁵ <http://www.mpg.de/en/imprs>

³⁶ <http://www.imprs-cbcs.mpg.de/introduction.shtml>

³⁷ <http://www.molgen.mpg.de/~sysbio/>

³⁸ **Personnes rencontrées :**
Dr Adrianno M. Henney, Programme Director.
Johannes Bausch

³⁹ Lancement d'un réseau national de biologie des systèmes spécialisé sur le foie - BE Allemagne 490 - 8/07/2010.
<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/063/63985.htm>

Démontrer l'utilité de la biologie des systèmes en termes de nouveaux traitements médicaux représente l'un des grands enjeux pour ce domaine de recherche. En particulier, susciter l'intérêt des médecins-chercheurs reste l'un des défis à relever. Dans ce contexte, Heidelberg se considère à la pointe avec le modèle mis en place (BioQuant) et les alliances entre le Centre de recherche sur le cancer (DKFZ) et le Centre de biologie moléculaire de l'Université de Heidelberg (ZMBH⁴⁰).

Le BMBF s'est engouffré dans cet axe en 2008 par la mise en place de deux programmes de recherche. Cette décision se justifie par les avancées en génomique qui ont montré que des pathologies complexes comme les maladies neuro-dégénératives et le cancer ne peuvent pas être expliquées par des études génomiques conventionnelles. Des approches qui intègrent l'analyse des aspects multifactoriels et des facteurs individuels sont nécessaires pour mieux comprendre ce qui sous-tend la complexité des maladies.

- Le Programme MedSys (Medical System Biology) qui consacre 40 millions d'euros pour 2009-2011 dont LungSys (cf § 3-c).
- Le Programme GerontoSys (System Biology of Aging) liant le vieillissement et la biologie des systèmes et qui consacre 10 millions d'euros pour 2010-2014⁴¹.

Ces deux programmes ont pour objectif d'intégrer des partenaires industriels (pharmaceutique, agro-alimentaire).

c. L'alliance « System Biology » de la Helmholtz⁴².

La communauté Helmholtz (HGF⁴³) est à l'origine d'une alliance sur la biologie des systèmes qui regroupe 6 de ses centres⁴⁴ et des partenaires extérieurs dont certains étrangers⁴⁵. Elle s'intéresse à élucider les mécanismes divers (cellulaire, à l'échelle de l'organe et des organismes) des maladies complexes utilisant une approche en réseau et interdisciplinaire. Cette alliance consacre 49 millions d'euros⁴⁶ sur 2007-2012 et s'appuie sur

⁴⁰ <http://www.uni-heidelberg.de/excellence/concept/alliance.html>

⁴¹ Trois projets ont déjà été sélectionnés dans le cadre de la première phase de cet appel d'offre : JenAge à Léna (System Biology of mild stress in healthy aging – a multi species approach), GerontoMitoSys à Francfort, Stromal Aging à Heidelberg.

⁴² **Personne rencontrée :**
Dr Thomas Höfer, DKFZ

⁴³ La structure de la HGF ne repose pas, en premier lieu, sur les 15 centres de recherche qui la composent, mais bien plus sur les 6 piliers thématiques au sein desquels les centres mènent des recherches dans le cadre de programmes stratégiques : énergie, terre et environnement, santé, technologies clés, structures de la matière, transport et espace. La communauté HGF a ainsi adopté un concept de financement de la recherche basé sur programmes qui a mis fin au soutien institutionnel récurrent jusqu'alors en vigueur. Ces programmes de recherche à long terme sont élaborés par les scientifiques de la HGF et les centres de recherche sont mis en concurrence entre eux. La HGF emploie 27.913 personnes dont 9.043 chercheurs, 4398 doctorants et son budget annuel s'élève à environ de 2,615Mds€ dont 70% proviennent de l'Etat Fédéral et des Länder (dans un ratio de 90/10 pour environ 1,7Md€) et 30% proviennent des financements propres (909M€).

⁴⁴DKFZ (Heidelberg), MDC (Berlin), UFZ (Leipzig), Helmholtz Center (Munich), Forschungszentrum Jülich, Helmholtz Center for Infection Research (Brunswick).
http://www.helmholtz.de/en/joint_initiative_for_innovation_and_research/initiating_and_networking/helmholtz_alliances/systems_biology/helmholtz_alliance_on_systems_biology/networks_in_detail/

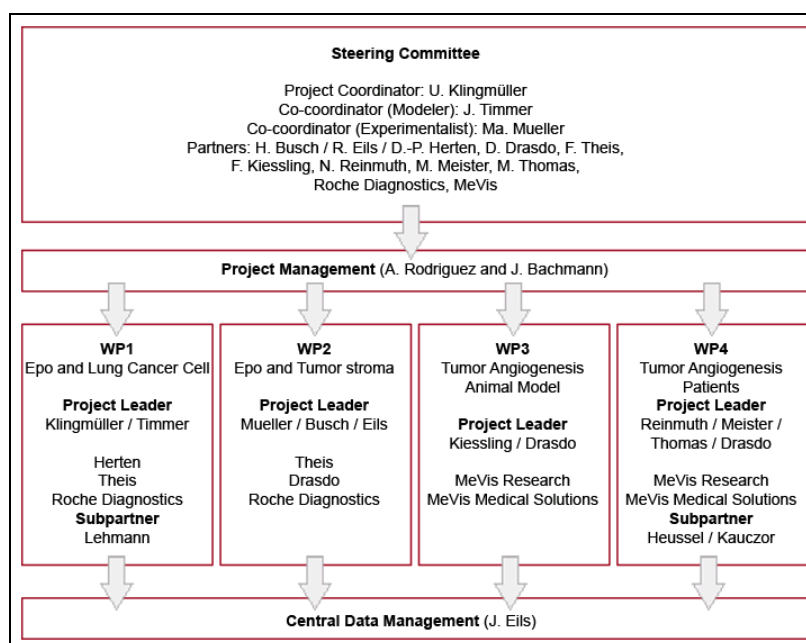
⁴⁵ European Molecular Biology Laboratory Heidelberg, Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology (Switzerland), DFG-Research Center for Regenerative Therapies (CRTD) Dresden et les Universités de Dresde, Düsseldorf, Fribourg, Heidelberg, LMU Munich, Stuttgart et Rostock.

⁴⁶ 25 millions en provenance des fonds du Président (Fond d'impulsion et de mise en réseau), 24 millions en provenance des différents instituts concernés.

des plateformes technologiques qui combinent des approches expérimentales, de TIC et de modélisation⁴⁷.

Plus spécifiquement, le Centre Helmholtz de recherche sur le cancer (DKFZ) s'est lancé en partenariat avec l'Université d'Heidelberg (BioQuant), le laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL) et les Centres Helmholtz de Brunswick et Berlin sur un programme de biologie des systèmes pour le cancer⁴⁸ (System Biology of Signalling in Cancer – SB Cancer⁴⁹). Ce programme s'appuie sur trois piliers étroitement liés – développements technologiques, modélisation, expérimentation – pour faire le lien entre génomique du cancer, compréhension des mécanismes moléculaires des cellules cancéreuses et amélioration des thérapies. L'exemple présenté concerne la biologie des systèmes durant l'induction de la mort des cellules cancéreuses et le réseau complexe de signaux qui sous-tendent ce processus.

Plus particulièrement, LungSys⁵⁰, un consortium principalement axé autour de Heidelberg s'attache à la compréhension du rôle de l'EPO dans la progression de la tumeur et la définition de stratégies thérapeutiques innovantes à partir des analyses de biologie des systèmes⁵¹.



Organisation du programme SB Cancer

Les autres projets conduits au sein de l'alliance Helmholtz sur la biologie des systèmes sont :

- The MDC Systems Biology Network (Alzheimer et les réseaux de signaux NFkB).

⁴⁷ Protein-Protein Interactions in Human Cells, coordonnée par le Prof. Dr. Erich Wanke, Genome wide RNAi in human cells, coordonnée par le Prof. Dr. Michael Boutros...

⁴⁸ **Personne rencontrée :**
Prof. Ursula Klingmüller, DKFZ

⁴⁹ <http://www.dkfz.de/de/sbcancer/index.html>

⁵⁰ <http://www.lungsys.de/mission.php>

⁵¹ Les mécanismes de synthèse du sang décodés grâce à la biologie des systèmes - BE Allemagne 485 - 2/06/2010.
<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/063/63550.htm>

- UFZ : développement de modèles prédictifs pour les réactions cellulaires aux stress chimiques.
- Helmholtz Zentrum München sur le contrôle des réseaux régulateurs (CoReNe⁵²).
- Forschungszentrum Jülich sur le modèle « cerveau humain ».
- Helmholtz Zentrum for Infection Research avec l'Université technique de Brunswick (TU Braunschweig) pour un centre de recherche en biologie des systèmes pour l'infection et l'immunité.

d. Le Berlin Institute of Medical Systems Biology^{53,54}.

A la fin de l'année 2008, le BMBF et le Sénat de Berlin se sont associés pour établir à Berlin le nouveau centre de biologie des systèmes axé sur les applications médicales. Le Berlin Institute of Medical Systems Biology (BIMSB) est un projet conjoint du Centre Helmholtz de Berlin-Buch (Max Delbrück Center for Molecular Medicine - MDC⁵⁵) et du Centre hospitalo-universitaire de la Charité. Le projet a bénéficié d'un budget de 12 millions d'euros pour 2008-2010⁵⁶.

Le programme de recherche du BIMSB est axé sur le développement de nouvelles méthodes à très haut débit avec lesquelles les chercheurs peuvent générer des modèles pour la régulation post-transcriptionnelle du génome dans le but de prédire le comportement des systèmes biologiques lors de maladies. Les principaux domaines du BIMSB sont la biologie de l'ARN, la variabilité de l'ADN, la régulation transcriptionnelle et traductionnelle, et l'analyse du protéome. Ce programme finance actuellement 20 groupes de recherche.

La composante médicale du BIMSB s'appuie sur les équipes du MDC et du Experimental and Clinical Research Center (ECRC⁵⁷). Le BIMSB a développé un partenariat important avec le programme de biologie des systèmes de la New York University (NYU) qui intègre un programme d'échange de doctorants.

Conclusions.

⁵² <http://www.helmholtz-muenchen.de/cmb/CoReNe>

⁵³ <http://www.mdc-berlin.de/en/bimbs/index.html>

⁵⁴ **Personnes rencontrées :**

Dr Jutta Steinkötter, Managing director.
 Dr Markus Landthaler, head of RNA biology and post-transcriptional regulation
 Dr. Wei Chen, head of sequencing platform,
 Dr. Jana Wolf, head mathematical modelling of cellular processes
 Dr. Stefan Kempa, Head of integrative proteomics and metabolomics.

⁵⁵ http://www.mdc-berlin.de/en/about_the_mdc/index.html

⁵⁶ 7,5 millions du BMBF (dans le cadre du programme pour les nouveaux Länder) et 4,5 millions du Senat de Berlin.

⁵⁷ L'ECRC est une collaboration entre le MDC et la Charité dédiée à la recherche translationnelle en favorisant les projets collaboratifs entre cliniciens et chercheurs. De nouvelles approches sont développées dans les domaines du diagnostique, de la prévention et des thérapies pour les maladies cardiovasculaires, les désordres du métabolisme et les maladies neurologiques. L'ECRC offre un environnement pour une recherche orientée vers les patients et les études cliniques. L'ECRC s'appuie sur un appel d'offre pour des projets de recherche translationnelle et une formation à la recherche translationnelle pour les cliniciens et chercheurs.

Avec la multiplication des outils technologiques pour acquérir des données, leur automatisation et leur robotisation, la biologie *in silico* va être de plus en plus importante pour comprendre les propriétés des systèmes biologiques et identifier de nouvelles cibles pour les médicaments.

La stratégie allemande s'est attachée à faire disparaître la fragmentation du paysage de la recherche dans ce domaine et à faire émerger de véritables centres de recherche qui affichent leur expertise de manière particulièrement visible. A partir de là, la stratégie du gouvernement allemand s'est orientée vers la volonté de faire émerger des succès dans le domaine médical en utilisant la biologie des systèmes et, de façon plus générale, de cristalliser autour des centres d'expertise des projets utilisant le potentiel technologique (imagerie, approches computationnelles, facilités de séquençage) et humain (nouvelles générations de chercheurs) pour développer le secteur de l'ingénierie biologique appliquée à l'énergie et l'alimentaire.

Le tableau suivant permet de récapituler les grandes lignes budgétaires de la stratégie allemande dans ce domaine.

Project	Funding period	Funding volume (€ million)
HepatoSys I	2004-2006	14
HepatoSys II	2007-2010	22
Virtual Liver Network	2010-2015	43
QuantPro	2007-2011	23
SyMO/SysMO2 ⁵⁸	2007-2013	20
FORSYS	2007-2011	45
FORSYS-Partner	2007-2012	32
MedSys	2009-2012	40
SysTec	2009-2012	22
ERASysBio+	2010-2012	8
GerontoSys	2009-2014	10
HGF Alliance System Biology	2007-2011	49
Total	2004-2015	328

La partie allemande serait favorable à un renforcement des liens avec la France – surtout dans le Land de Bade-Wurtemberg – et à faire apparaître les centres de recherche français sur la liste de leurs partenaires. Ils ont d'ores et déjà établi des partenariats forts et solides avec plusieurs instituts dans le monde (Suisse, Royaume-Uni, Etats-Unis, Pays-Bas...). Actuellement, la France est impliquée dans des partenariats avec l'Allemagne dans le cadre de programme européen (ERANetSysBio), ainsi qu'à travers le programme conjoint CNRS – Institut Max Planck.

Le lien entre biologie des systèmes et biologie synthétique apparaît de plus en plus évident en Allemagne. En effet, l'Université de Fribourg a récemment démarré un programme (BIOSS) dans ce domaine. Le directeur de BioQuant (Heidelberg) conduit une réflexion dans ce sens. C'est aussi une possibilité qu'a présentée le directeur du programme « Virtual liver » où la croissance des tissus sur des matrices artificielles pourrait tirer pleinement bénéfice de la connaissance et de l'analyse du système hépatocyte.

⁵⁸ SysMO : biologie des systèmes des micro-organismes basée sur des collaborations transnationales (Autriche, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Royaume-Uni).