

Biotechnologies de 4^{ème} génération

La connaissance scientifique/médicale ne peut plus rester coupée de la réalité pathologique

Article paru dans n° 100 du 1^{er} mars 2002 de la revue Biotechnologies et Finances

Depuis un siècle, la mise au point des médicaments n'a pas subi de véritables changements qualitatifs. Certes, de nombreuses innovations ont permis de démultiplier la puissance de recherche et de criblage de candidats molécules thérapeutiques. Mais, il en est résulté un engorgement du processus d'évaluation pré-clinique et clinique sans que soit pour autant significativement augmenté le nombre de médicaments réellement novateurs. Or, ce sont ces phases de développement qui représentent en coût le poste majeur de l'industrie pharmaceutique. Devant les immenses besoins non résolus et le vieillissement de la population, ce manque de performance de notre industrie dans son ensemble risque de devenir un vrai problème de société. L'un des enjeux prioritaires des biotechnologies est, dans ce contexte critique, d'améliorer le taux de succès du processus de découverte et de mise au point des médicaments. Beaucoup d'entreprises essaient d'apporter une réponse, mais, jusqu'à présent, malheureusement les faux espoirs l'emportent sur les résultats opérationnels.

Nous allons perdre la bataille des biotechnologies de 3^{ème} génération*

L'Europe a déjà perdu la bataille de la deuxième génération*, celle du séquençage haut débit du génome humain, au profit des Américains. Le protéome, symbole de la 3^{ème} génération*, exigera, on le sait, des moyens encore plus gigantesques en terme d'équipements, de ressources humaines et financières. Or, même si ce travail est indispensable, la vraie valeur ajoutée ne sera pas au rendez-vous. Les passerelles manquent toujours entre le génome et la réalité biologique et médicale.

Un changement fondamental de paradigme s'impose dans la mise au point des médicaments

Grâce à notre histoire, aux brassages culturels et à nos formations généralistes, nous sommes, nous les Européens, des spécialistes de la complexité.

Si nous le souhaitons et si nous acceptons d'ouvrir et de croiser les approches et connaissances biologiques les biotechnologies aux compétences, ressources et technologies développées dans d'autres secteurs d'activité et de connaissances, nous pourrions relever le défi majeur qui à comprendre les processus biologiques liés aux pathologies. (phrase trop longue)

Les leaders de demain seront les sociétés qui posséderont la capacité de générer des modèles biologiques décrivant les processus biologiques afin d'être en mesure de proposer aux industriels de la pharmacie les bons couples protéines cibles et molécules thérapeutiques. **C'est à dire de disposer de méthodes et outils encore manquants ou émergents de proposition et d'évaluation de la pertinence médicale des nouvelles cibles biologiques.** En d'autres termes, la valeur ajoutée de ce secteur va passer de ceux qui produisent les données à ceux qui sauront les utiliser pour non seulement améliorer d'identification et la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques, mais aussi participer au sauvetage de molécules ayant échoué en phase II et phase III, phases où l'investissement irrécupérable est maximum. Les dernières affaires montrent par ailleurs l'urgence et l'intérêt de comprendre les mécanismes

biologiques pour orienter la recherche de solutions; en redéfinissant les groupes à risques par exemple.

La biologie intégrative est conçue pour comprendre et interpréter les mécanismes du vivant in vivo

Il est maintenant largement reconnu que les systèmes vivants sont constitués de vastes réseaux d'interactions qui, par synergies et amplification, donnent naissance à des mécanismes qui sont bien plus que la simple somme des éléments qui les constituent. Ainsi, les réseaux constitués de gènes et produits de gènes amènent, par intégration, à des réseaux de mécanismes. Ceux-ci en interaction avec les milieux intra et extra-cellulaires, donnent naissance à des réseaux fonctionnels. Donc, les conséquences d'un élément génique donné sur la physiologie d'une cellule ou d'un organisme dépendent de la façon dont cet élément s'intègre dans les différentes couches de réseaux interactifs et synergiques déjà existants. De ce fait, les corrélations Mendéliennes (héritages familiaux) entre éléments géniques et dysfonctionnements sont souvent non-linéaires, comme en témoignent les très nombreuses maladies dites "multifactorielles" et "multigéniques", et leurs thérapies demandent plus qu'une intervention sur le ou les produits des gènes corrélés. Il devient dès lors, nécessaire de manipuler l'activité biologique en plusieurs points des réseaux. Ceci requiert une dissection des circuits et réseaux concernés de façon à générer un modèle fonctionnel capable de proposer des modes d'intervention thérapeutique physiologiquement cohérents.

Une cartographie dynamique permet de créer enfin des modèles physiologiques exploitables

Il est donc indispensable de pouvoir mobiliser et cartographier de façon dynamique l'ensemble des connaissances du vivant. Cette cartographie permet de « naviguer » à l'intérieur des connaissances, de définir les régions présentant des trous (écueils potentiels), et d'identifier précisément les cascades qui sous-tendent et contrôlent les aspects fondamentaux d'un dysfonctionnement. Une telle approche intégrative et systémique des phénomènes biologiques repose sur la collecte et l'organisation des connaissances accumulées, quelles qu'en soient les sources et les formats, concernant la totalité des composantes biologiquement impliquées. Elle doit en outre, sans *a priori*, mettre en relief les interactions entre composantes et leurs inter-dépendances contextuelles de façon à générer un corpus de connaissances pertinentes permettant la construction de modèles physiologiques, les plus précis possible et entièrement documentés, susceptibles d'être directement exploités à des fins thérapeutiques. Ce système intégratif a déjà donné naissance à la production de six modèles physiopathologiques touchant des systèmes très différents (cancer du sein, syndrome de fatigue chronique, hépatite C, maladie de Creutzfeld-Jakob, différenciation cellulaire en réponse au FGF4 et hypercholestérolémie familiale) et indiquant les points et les modes d'intervention thérapeutiques potentiels. Un de ces modèles a été expérimentalement validé (cancer du sein) et un autre partiellement (SFC).

Nous pouvons gagner la bataille des biotechnologies de 4ème génération

Il s'agit maintenant de mobiliser l'ensemble des connaissances du vivant pour modéliser les phénomènes physiopathologiques et identifier, de façon rationnelle, les points et les modes d'intervention thérapeutiques requis. Cette démarche repose sur **une approche intégrative et**

dynamique, excluant tout *a priori*, permettant de construire les liens qui relient les données de 2^{ème} et 3^{ème} génération aux phénomènes physiologiques et cliniques. Alimentée par la recherche publique au travers de ses publications, cette démarche amène à l'identification de couples cibles - molécules thérapeutiques dont le choix et les applications cliniques sont dictées par un modèle rationnel de l'ingénierie biomoléculaire de l'organisme ?.

Une série de solutions informatisées a été développée et validée. Combinant, sans a priori, la capacité de traitement de l'informatique et la puissance d'analyse et d'interprétation du cerveau humain, ce processus informatisé de modélisation physiologique consiste en quatre phases.

- ?? *Dans la première phase, le contenu de toute la littérature des sciences du vivant, compilée dans différentes bases de données publiques (MedLine, OMIM, Spad, Kegg, etc...), est cartographié en termes fonctionnels.*
- ?? *Dans la deuxième phase, cette cartographie est contextualisée en fonction du problème à traiter et à partir des données cliniques et moléculaires disponibles, entraînant la production d'un sous-graphe révélant les éléments pouvant être fonctionnellement liés à la pathologie et les types de liens qui les caractérisent.*
- ?? *La troisième phase utilise ce sous-graphe complexe pour la production d'un modèle physiologique théorique de la pathologie, entièrement étayé par la littérature scientifique, et décrivant les mécanismes propres à cette pathologie.*
- ?? *La quatrième phase, enfin, amène à l'identification des points sur lesquels une possible intervention thérapeutique pourrait porter ainsi que sur les formes que cette intervention pourrait prendre, suivie d'une vérification expérimentale directe.*

En France, une équipe a décidé de relever le défi. Le pôle Biotechnologies de 4^{ème} génération de Centrale Santé participe à l'émergence d'un pôle d'excellence en biotechnologies regroupant recherche, enseignement et transfert de compétences et de technologies au sein de l'Ecole Centrale de Paris. Au-delà des premiers recrutements d'enseignants et des programmes en cours, des alliances et partenariats seront initiés au niveau Européen avec des partenaires du réseau TIME (voir www.ecp.fr)

Pour en savoir plus www.centrale-sante.net

Manuel Gea
Président de Centrale-Santé
C.E.O. Bio-Modeling Systems

François Iris,
Membre du Comité de Direction de Centrale-Santé,
Responsable du pôle « Biotechnologies de 4^{ème} Génération »
Président fondateur Bio-Modeling Systems

GLOSSAIRE

1ère génération

ADN recombinant : On sait isoler les gènes et les cloner de façon à améliorer la production de certains médicaments. C'est le cas de l'insuline et de l'hormone de croissance qu'on ne produit plus à partir d'extraits d'organes mais à partir des séquences des gènes humains. **Il s'agit avant tout d'un outil de production de produits de biotechnologie** et non d'un outil de recherche pharmaceutique et médicale.

2ème génération

La mise au point d'outils de **séquençage** performants permet d'identifier les gènes. L'expression de ces gènes permet de déterminer leur fonction potentielle et de faire la différence entre les contextes pathologiques ou non. Le séquençage permet aussi de déterminer les mutations associées à certaines maladies, comme la mucoviscidose par exemple ou encore aux polymorphismes des réponses à un ou des traitements (SNP et pharmacogénomique). Pour autant, on a toujours pas amélioré la méthode d'identification et de validation médicale des candidats médicaments, car les fonctions des gènes et leurs liens interactifs ne sont pas dissociables du contexte.

3ème génération

En passant du gène à la protéine, **la protéomique** permet d'intégrer les cibles moléculaires en terme d'interactions. Mais, la méthode additive toujours employée ne permet pas d'intégrer le "bruit" environnant et ses influences déterminantes et ne prend pas en compte les modifications chimiques ou spatiales des protéines dont les modes d'action dépendent du contexte. En d'autres termes, la pertinence médicale de la cible n'est pas appréciée.

Les succès très modestes, voire les échecs, de ces trois approches, posent toujours le même problème méthodologique : la recherche est faite "de l'extérieur", in vitro ou au mieux sur un modèle animal pathologique plus ou moins grossier, sans tenir compte de l'ensemble du contexte in vivo. De plus, il existe des ruptures non prévisibles dans la chaîne reliant la production d'une protéine active à ses interactions et ses conséquences physiologiques qui interdisent, sauf cas particulier, d'établir des liens directs de cause à effet.