

Biologie des systèmes: intégrer les mécanismes moléculaires pour soigner la personne

Annick Lesne & Jean-Marc Victor,
CNRS UMR 7600 Physique Théorique de la Matière Condensée, Paris.

Le contexte

Pourquoi les vrais jumeaux ont-ils des maladies et des espérances de vie différentes? Peut-on lire nos maladies à venir dans notre génome, compte-tenu de l'environnement dans lequel nous vivons? Comment soigner ou prévenir une maladie multifactorielle? Que peut être une médecine personnalisée? Voilà quelques unes des questions que la biologie des systèmes a l'ambition de résoudre. Nous allons présenter quelques raisons de développer cette approche, les nouvelles pistes qu'elle explore, les innovations thérapeutiques qu'on peut en espérer, tout en soulignant ses limitations probables.

Une certaine confusion règne dans son appellation: faut-il parler de biologie des systèmes ou de biologie intégrative? La première appellation rappelle son ancrage dans la théorie générale des systèmes développée dans les années 60, et promeut une vision organisationnelle et globale des organismes vivants. La seconde souligne l'objectif de comprendre les fonctions physiologiques d'un organisme à partir des mécanismes moléculaires, en parcourant les différents niveaux d'organisation. Ces deux visions ont été renouvelées par l'afflux massif de données issues initialement du séquençage de génomes entiers et complétées depuis par les données épigénomiques, transcriptomiques et protéomiques (données “omics” en anglais).

Une surprise majeure du séquençage complet du génome humain, en 2001, a été le nombre de gènes (environ 23 000) bien plus faible qu'attendu. Ce nombre interdisait une relation univoque entre un gène et un trait phénotypique. La difficulté d'expliquer les traits d'un individu à partir de ses gènes, ce qu'on appelle la relation génotype/phénotype, a conduit à repenser les fondements moléculaires des fonctions physiologiques et de leurs dysfonctionnements.

Des niveaux d'organisation et de régulation couplés

Denis Noble, un des pionniers de la biologie des systèmes, a formulé dix principes de cette approche, dont nous soulignerons les trois suivants:

- le fonctionnement biologique implique plusieurs niveaux d'organisation;
- il n'y a pas un niveau de causalité privilégié;
- on ne pourra comprendre le rôle des gènes sans prendre en compte les niveaux d'organisation supérieurs.

Chaque niveau d'un organisme vivant a sa logique. Les mécanismes intracellulaires, le comportement d'une population de cellules et le fonctionnement d'un organe sont de ce fait décrits et compris dans des cadres très différents. Articuler ces logiques est l'un des défis de la biologie intégrative. Il faut aussi coordonner des méthodes expérimentales ou théoriques différentes, conçues pour chaque niveau d'organisation séparément (génétique, imagerie et cinétique chimique, par exemple), Il s'agit plutôt d'une approche pragmatique que d'une authentique théorie du vivant qui, comme le souligne Denis Noble, reste à inventer.

Une architecture fonctionnelle en réseaux

Le changement de paradigme consiste à envisager les constituants moléculaires, non plus isolément, mais dans leur contexte, au sein d'un micro-environnement. Il s'agit d'intégrer tous les acteurs (tissus, organes, individus, voire groupes sociaux) dans le "système" auquel ils appartiennent. La nouvelle grille de lecture du vivant est que les fonctions biologiques, absentes au niveau des acteurs isolés, émergent du réseau de leurs relations. Citons les réseaux de gènes (un lien relie deux gènes si l'expression du premier contrôle l'expression du second), les réseaux d'interactions protéine-protéine (un lien relie deux espèces capables d'une interaction biophysique directe), ou les réseaux de réactions métaboliques.

Une propriété remarquable de ces réseaux est leur causalité distribuée: plusieurs perturbations peuvent avoir le même effet sur le comportement global; inversement, une même perturbation locale peut avoir des conséquences différentes selon l'état du reste du réseau. La difficulté est double: il faut reconstruire ces réseaux sans confondre les interactions directes, définissant les liens du réseau, et les interactions indirectes où deux éléments s'influencent via une chaîne d'événements et de couplages intermédiaires, ce qui correspond à un chemin sur le réseau. Il faut ensuite comprendre comment l'architecture de ces réseaux conditionne les processus qui y prennent place. Une difficulté subsidiaire est de comprendre comment la dynamique participe à son tour à l'architecture de ces réseaux.

Identifier les modules fonctionnels

Une hypothèse au coeur de la biologie des systèmes – en cours de validation -- est la modularité de ces réseaux: les différentes fonctions émergent de l'activité relativement indépendante de sous-réseaux. Cette hypothèse prolonge les notions d'opéron et de circuits de régulation introduites dès 1961 par Monod et Jacob. La première étape de l'approche intégrative est l'identification de ces modules fonctionnels et de leurs principes d'assemblage. C'est au niveau des modules qu'apparaissent les fonctions biologiques élémentaires et au niveau de l'assemblage des modules que se manifeste leur régulation.

Les modules pourraient avoir émergé pour des raisons évolutives. Ils constitueraient les briques de base du bricolage évolutif cher à François Jacob. Très conservés au cours de l'évolution, ils permettent par les combinaisons quasi infinies des connections qu'ils peuvent établir entre eux, de réaliser les mêmes fonctions élémentaires (par exemple transformer le glucose en énergie utilisable) dans des contextes infiniment variés. C'est ce caractère modulaire qui expliquerait la plasticité et la robustesse des organismes vivants.

Ces modules une fois identifiés offrent une base pour la biologie synthétique. Ce versant ingénieur de la biologie des systèmes vise à créer de nouvelles fonctions ou à introduire des fonctions existantes à l'intérieur de bactéries par la combinaison à l'infini de modules.

Repenser le rôle des gènes dans les maladies complexes

La nécessité d'une vision intégrée s'applique aussi au rôle des gènes: la régulation de l'expression des gènes dépend de l'expression des autres gènes, mais aussi de facteurs épigénétiques, métaboliques, environnementaux. Les conséquences phénotypiques de cette expression ne peuvent être comprises dans un paradigme linéaire et univoque: un gène = un trait. C'est une architecture complexe d'influences imbriquées qui est en jeu, que chaque gène peut seulement moduler.

La plupart des maladies non infectieuses, typiquement les maladies chroniques (encore appelées affections de longue durée, par exemple le diabète, la maladie de Crohn ou la sclérose en plaques) apparaissent alors non comme la conséquence d'un "mauvais gène", mais comme une dérégulation d'un ou plusieurs modules, venant de l'inadéquation entre l'activité des gènes et les exigences du mode de vie et des facteurs environnementaux. Les quelques pathologies dues à la mutation d'un seul gène, comme la phenylcétonurie ou l'anémie falciforme, sont des cas exceptionnels qui ne fournissent pas le bon paradigme pour traiter la majorité des maladies.

La biologie des systèmes conduit à rejeter toute conclusion normative ou jugement de valeur sur le génome d'un patient. Il vaudrait mieux parler de vulnérabilité génétique à tel environnement, telle activité ou tel stress que de prédisposition génétique à une maladie donnée. Chaque variant génétique n'explique qu'une faible part de cette vulnérabilité, et les modalités de l'interaction gènes-environnement restent à cerner. Il est donc urgent de repenser les données de génotypage – en particulier la détection de variants présumés à risque – et de réglementer leur utilisation encore prématurée à des fins de médecine personnalisée.

Une nouvelle vision de la santé et de la maladie

C'est au niveau des modules fonctionnels qu'on pourra comprendre les dysfonctionnements sous-jacents aux maladies non infectieuses et envisager des cibles thérapeutiques. Génotypage et examens biologiques quantitatifs sont insuffisants s'ils ne sont pas inclus dans une vision systémique, comme celle que peut avoir le médecin traitant, autrement dit s'ils ne sont pas intégrés dans un examen clinique, voire une connaissance du patient, de son environnement et de son histoire. L'identification des modules fonctionnels serait une première étape pour relier les gènes d'un individu et les pathologies qu'il pourrait présenter, et comprendre les conséquences globales d'actions ciblées.

La biologie des systèmes vise à réunir génomique, physiologie et connaissance clinique du patient et de son histoire. Elle donne à la pratique personnalisée des médecins un fondement scientifique, au-delà de son évident fondement empirique et humain. Elle s'inscrit dans la même lignée que la pharmacogénomique, visant à une prédiction personnalisée de la réponse à un médicament et de son éventuelle toxicité. L'approche thérapeutique ne peut s'appuyer aveuglément sur les normes quantitatives des examens biologiques et la compréhension ponctuelle de mécanismes moléculaires. Même si les médicaments ont le plus souvent des cibles moléculaires, c'est bien une personne qu'il faut soigner.

Pour aller plus loin:

- * J. Gayon et A. de Ricqlès (coords.) *La notion de fonction: des organismes aux artéfacts*, Presses Universitaires de France, 2010.
- * S. Hall, La révolution retardée, Dossier *Pour La Science*, vol. 399, Janvier 2011.
- * Numéro spécial de *Médecine Sciences*, vol. 25, n°6-7, Juin-Juillet 2009.
- * J. Monod et F. Jacob, On the regulation of gene activity, *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative biology*, vol. 26, pp. 193-211, 1961.
- * J.H. Nadeau et A.M. Dudley, Systems genetics, *Science*, vol. 331, p. 1015, 2011.
- * D. Noble, Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology, *Experimental Physiology*, vol. 93, pp. 16-26, 2008.
- * A. Vespignani, Evolution thinks modular, *Nature Genetics*, vol. 35, pp. 118-119, 2003.