

Programme Biologie des systèmes
*Approches multidisciplinaires de la modélisation
des processus biologiques complexes*

Analyse ex post 2012-2017

(Juillet 2018)

Introduction

L'Institut thématique multiorganisme (ITMO) Cancer de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) est, depuis 2011, responsable de la programmation de plusieurs appels à projets thématiques autour de domaines de recherche émergents. Ces appels à projets, dont la gestion opérationnelle est confiée à l'Inserm, s'inscrivent dans le volet « Recherche » des Plans cancer pilotés par l'Institut national du cancer (INCa).

En accord avec les recommandations du 3^e Plan cancer et du Conseil scientifique international de l'INCa, une réflexion sur l'évaluation des programmes de recherche soutenus dans le cadre des Plans cancer a débuté au niveau national.

Parallèlement, l'ITMO Cancer d'Aviesan a entamé l'autoévaluation des appels à projets dont il assure la programmation et qui bénéficient d'un recul suffisant. À cette fin, l'ITMO s'est doté d'une grille d'analyse générique, applicable à l'ensemble de ses programmes mais adaptable au cas par cas.

Ces analyses *ex post* de l'ITMO Cancer d'Aviesan lui permettent notamment de :

- déterminer si un programme a rempli ses objectifs, et à quels objectifs/actions des Plans cancer il a contribué ;
- visualiser l'impact d'un programme, et donc des budgets investis, en termes d'avancées scientifiques ou technologiques réalisées dans le domaine de la cancérologie ;
- fournir des données factuelles permettant à l'ITMO Cancer d'Aviesan de progresser dans sa réflexion sur les grandes orientations stratégiques en matière de recherche sur le cancer.

Grille d'analyse générique

- Production de données quantitatives annuelles/évolution sur la période d'analyse : nombre de projets soumis, taux de sélection, budget moyen alloué
- Analyse des projets financés (*à partir du contenu des dossiers déposés et des rapports des comités de sélection*) :
 - ✓ profil des porteurs : thématique*, expérience cancer, données démographiques, affiliation ;
 - ✓ profil des projets : thématique (catégorie CSO), type de cancer, durée ;
 - ✓ constitution des consortiums : nombre, thématique*, origine (industrie, international) des partenaires ;
 - ✓ motifs de non-sélection des projets rejetés.
- Analyse de l'impact des projet (*à partir des rapports des porteurs à l'issue du financement et des échanges avec les porteurs lors des séminaires de restitution*) :
 - ✓ développement d'outils : diagnostic, thérapeutique, suivi, utilisation hors cancer ;
 - ✓ avancées des connaissances: mécanisme oncogénèse, voie de résistance au traitement, cible thérapeutique ;
 - ✓ retombées socioéconomiques: embauches pour le projet, dépôt de brevets, collaborations nouées, carrière des porteurs, levier pour autre financement ;
 - ✓ dissémination : publications, présentations orales, communication grand public, participation groupes de travail.

*Médecine/clinique, Biologie, Physique, Mathématiques/informatique/ingénierie, Chimie

Ce document présente les principaux enseignements de l'analyse *ex post* du programme *Biologie des systèmes* sur la période 2012-2017 (5 éditions¹).

¹ En 2016, le programme *Biologie des systèmes* a été suspendu pour un an en faveur de l'appel à projets *Hétérogénéité tumorale*, également programmé par l'ITMO Cancer d'Aviesan.

Contexte et objectifs du programme

Le programme *Biologie des systèmes* s'inscrit dans le cadre des Plans cancer 2 (2009-2013) et 3 (2014-2019) :

- 2^e Plan cancer : action 3.6 « *Développer en finançant aux côtés de l'ANR des approches multidisciplinaires de la modélisation des processus biologiques complexes (biologie des systèmes)* » ;
- 3^e Plan cancer : objectif 13 « *Se donner les moyens d'une recherche innovante* », action 13.1 : « *Garantir l'indépendance et la créativité de la recherche en assurant un taux de financement pour la recherche fondamentale sur le cancer supérieur à 50 % des crédits de l'ensemble des appels à projets de l'INCa et de l'Aviesan cancer* », avec l'ambition de « *Modéliser les grands processus tumoraux pour mieux comprendre les cancers et mieux prendre en charge les patients* ».

La biologie des systèmes est un domaine de recherche dans lequel des masses d'informations obtenues à différents échelons (molécule, cellule, tissu, organisme) sont intégrées afin de comprendre les interactions entre les composantes d'un système biologique et de modéliser les grandes fonctions biologiques, en situation normale ou pathologique.

Les cancers peuvent faire l'objet d'études par la biologie des systèmes car ils sont eux-mêmes considérés comme des systèmes complexes, en raison des interactions de la tumeur avec son

microenvironnement et de l'existence d'une hétérogénéité intratumorale importante.

Le programme *Biologie des systèmes* avait pour objectif de « *soutenir la recherche d'amont pluridisciplinaire [...] pour progresser vers la modélisation des processus complexes dans le domaine du cancer* ».

Le comité d'experts *ad hoc* mis en place par l'ITMO Cancer d'Aviesan a réfléchi aux grandes orientations de recherche dans le domaine de la biologie des systèmes en cancérologie et en a déduit les champs qui devaient être couverts par le programme.

Globalement, étaient éligibles les projets portant sur le développement de modèles d'intégration des données moléculaires et cellulaires jusqu'aux données cliniques, ainsi que les projets s'intéressant aux différentes étapes intermédiaires de ce *continuum*.

Champs de recherche couverts par le programme *Biologie des systèmes* (AAP 2017)

- modélisation des voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale intégrant un contexte cellulaire spécifique ;
- intégration et modélisation du microenvironnement tumoral et de ses interactions ;
- modélisation de réseaux d'interaction pour la prédiction de cibles thérapeutiques,
- modélisation de la pharmacologie des systèmes (PK-PD) moléculaires multiéchelles des médicaments anticancéreux et de leurs associations en thérapies combinées, ciblées ou non ;
- modélisation de possibles nouvelles cibles moléculaires pour la recherche pharmacologique ;
- modélisation de la réponse ou de la résistance aux traitements ;
- modélisation du rôle des cellules initiatrices des cancers ;
- modélisation de la dynamique adaptative cellulaire (modélisation de l'évolution des tissus vers la malignité, de l'évolution clonale, etc.) ;
- modélisation du diagnostic, de la surveillance, de la réponse aux traitements et analyse populationnelle pour une estimation individuelle ;
- développement de modèles à partir de «données» images ou biologiques propres au patient.

Par cette démarche multiéchelle, le programme *Biologie des systèmes* avait pour objectifs de :

- susciter le développement de nouveaux outils d'intégration des données et de nouveaux modèles de prédiction :
 - ✓ dans une perspective d'application à la clinique (diagnostic, pronostic, efficacité d'un nouveau traitement, etc.) ;
 - ✓ dans une perspective d'acquisition de connaissances fondamentales sur les processus oncogénétiques (développement tumoral, prolifération cellulaire, voies de signalisation, interactions cellulaires, etc.) ;
- mobiliser au sein du programme les différentes disciplines impliquées dans le recueil, l'exploitation et la modélisation des données (clinique, anatomopathologie, biologie, mathématique, physique, chimie, bioinformatique, etc.).

Analyse ex post du programme

DONNÉES GÉNÉRALES

Le programme *Biologie des systèmes* en chiffres*

Projets 2012-2017

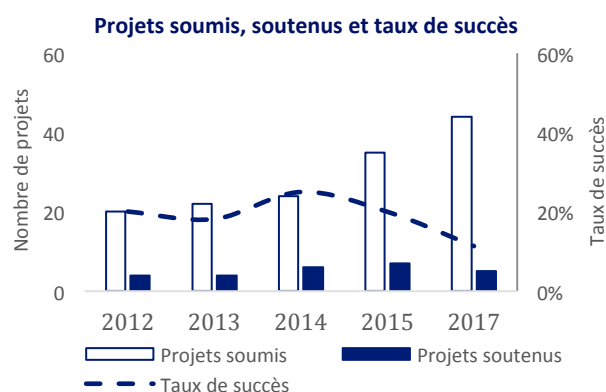
- 26 projets financés
- 25 lauréat.e.s (20 % de femmes)
- 80 partenaires
- 14,28 M€ (531 k€ en moyenne par projet)
- âge médian des lauréat.e.s : 43 ans

Projets 2012-2013 (analyse des retombées)

- 8 projets
- 25 embauches (60 % post-doctorant.e.s, 24 % ingénieur.e.s, 8 % jeunes chercheur.e.s, 4 % doctorant.e.s, 4 % masters)
- 11 collaborations internationales
- 1 unité consacrée à la biologie des systèmes
- 5 brevets
- 32 articles originaux

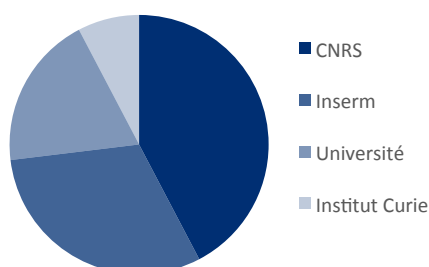
* à la date de l'analyse (juillet 2018)

L'analyse porte sur les projets financés par le programme *Biologie des systèmes* entre 2012 et 2017, à l'exception des retombées, étudiées sur les projets financés en 2012 et en 2013, terminés à la date de l'analyse et discutés avec leurs porteurs lors d'un séminaire de restitution en février 2018.



En 5 éditions, 26 projets menés par 80 partenaires, dont 25 porteurs, ont été retenus par le comité d'évaluation et financés. Le taux de succès est resté stable (environ 20 %) entre 2012 et 2015, puis a baissé en 2017 (aux alentours de 11%), en raison de l'augmentation du nombre de projets soumis (44 en 2017, contre 21 en 2012) et de la stabilité du budget alloué au programme (2,66 M€ en 2017, contre 2,78 M€ en 2012).

Employeurs des lauréat.e.s



Les lauréat.e.s étaient employé.e.s en majorité par le CNRS (42 %) ou l'Inserm (30 %) et, dans une moindre mesure, par l'Université (19 %) ou l'Institut Curie (9 %).

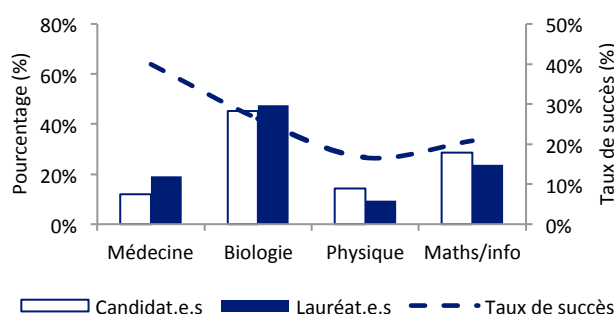
UNE MOBILISATION MULTIDISCIPLINAIRE

Chaque projet comptait en moyenne près de 3 partenaires d'origine disciplinaire différente. Les domaines de recherche des candidat.e.s étaient variés, en accord avec l'ambition du programme de mobiliser les disciplines nécessaires à l'intégration et à la modélisation des données sur le *continuum* de la biologie à la clinique : 57% des candidat.e.s avaient un profil biomédical (médecine ou biologie) et 43% un profil physique ou mathématiques et informatique. Les candidat.e.s de profil biomédical ont eu un taux de succès un peu plus élevé (57% des candidat.e.s, mais 67% des lauréat.e.s) que les candidat.e.s des catégories physique ou mathématiques et informatique.

Près d'un quart des lauréat.e.s n'avaient pas d'expérience significative en oncologie. La programmation de cet appel à projets a donc incité une nouvelle population de chercheur.e.s, spécialisée en biologie, en biophysique ou en bioinformatique, à venir renforcer les rangs de la recherche en biologie des systèmes dans le domaine du cancer.

L'effet structurant du programme sur l'approche biologie des systèmes appliquée au cancer en France s'est également traduit par la création d'une unité de recherche dédiée à ce domaine, et la naissance de 11 collaborations internationales.

Proportion de candidat.e.s, de lauréat.e.s et taux de succès par discipline



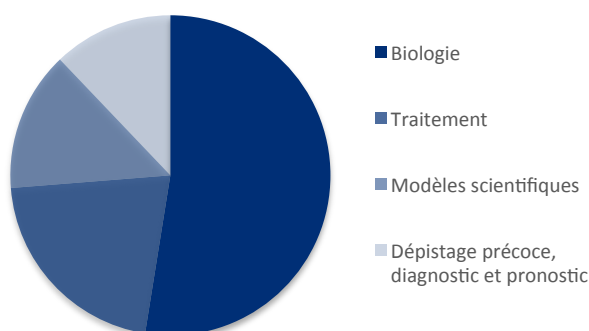
UN RESPECT DE LA DOUBLE ORIENTATION, CLINIQUE ET FONDAMENTALE, DU PROGRAMME

Les projets financés relevaient pour une (courte) majorité d'entre eux de la catégorie CSO² « *Biologie* ». Suivaient ensuite les catégories « *Traitement* », « *Modèles scientifiques* » et « *Dépistage précoce, diagnostic et pronostic* ». Cette répartition reflète la dualité du programme *Biologie des systèmes* : progresser en matière de pratique clinique et acquérir de nouvelles connaissances fondamentales.

Par comparaison avec l'ensemble des projets de recherche sur le cancer menés à travers le monde sur la même période³, les catégories « *Biologie* » et « *Modèles scientifiques* » sont surreprésentés dans le programme *Biologie des systèmes*, en accord avec les champs de recherche éligibles.

Les projets relevant de la biologie se répartissaient surtout dans les sous-catégories « *Ressources* » (incluant les modèles mathématiques) et « *Altérations chromosomiques* » ou « *Oncogènes* » (en rapport avec l'initiation des cancers), en accord avec la philosophie du programme.

Catégories CSO des projets financés



² Les catégories CSO (*Common Scientific Outline*) composent un système de classification scientifique universel couvrant l'ensemble des domaines de recherche en cancérologie.

³ Données issues de la base de données de l'IRCP (*International Cancer Research Partnership*).

DES OUTILS DÉJÀ VALORISÉS, DES CONNAISSANCES ENCORE A CONFIRMER

Les 8 projets sélectionnés en 2012 et 2013 ont donné lieu, à la date de l'analyse (juillet 2018), au développement d'une quinzaine d'outils, modèles ou jeux de données. Plusieurs d'entre eux sont mis à la disposition de la communauté scientifique en libre accès (procédés d'analyse de RNAseq, logiciel d'analyse des événements mitotiques, jeux de données protéomiques). Ces outils avaient pour une grande majorité d'entre eux fait l'objet d'une publication à la date de l'analyse. Par ailleurs, 5 brevets ont été déposés, par 2 porteurs.

En revanche, les nouvelles connaissances fondamentales (marqueurs, cibles thérapeutiques, voies de signalisation) étaient encore peu valorisées par des publications, les recherches se poursuivant pour les confirmer. Ce constat souligne le temps incompressible nécessaire à la validation biologique des découvertes.

Outils et modèles développés dans le cadre du programme *Biologie des systèmes* (8 projets 2012-2013)

- Deux procédés complémentaires d'analyse RNAseq pour identifier des variants d'épissage*
- Base de données d'annotation fonctionnelle des exons*
- Deux modèles murins*
- Modèle d'intégration de données de spectrométrie de masse dans le réseau d'interactions protéine-protéine, afin d'identifier des modules fonctionnels dérégulés*
- Modèle de régulation génétique, protéique et physiologique pour prédire l'impact d'interventions*
- Deux modèles mathématiques de croissance tumorale (un automate cellulaire et un automate de croissance de métastases)*
- Procédé d'intégration de données du transcriptome et de l'interactome au cours du temps utilisant un algorithme maison
- Logiciel d'analyse automatique des événements mitotiques en microscopie*
- Modèle mathématique de la dynamique des fuseaux mitotiques
- Modèle logique de l'invasion tumorale*
- Carte extensive des interactions moléculaires lors de la transition épithélio-mésenchymateuse*, intégrée à l'*Atlas of Cancer Signalling Network* (ACSN, Institut Curie)

* résultats publiés à la date de l'analyse (juillet 2018)

Avancées scientifiques réalisées dans le cadre du programme *Biologie des systèmes* (8 projets 2012-2013)

- Identification de variants d'épissage pouvant contribuer à la résistance aux thérapies dans le cancer du sein et du poumon
- Identification d'un gène *driver* dans le cancer du rein
- Identification de 2 voies métaboliques impliquées dans la progression du cancer du pancréas
- Identification d'une cible thérapeutique potentielle dans le cancer du pancréas
- Identification de biomarqueurs potentiels de résistance aux hormones du cancer de la prostate
- Caractérisation de forces physiques à l'œuvre dans les fuseaux mitotiques et du rôle de la kinésine 8 dans la congession des chromosomes de la levure*
- Confirmation de la basse fréquence des altérations génétiques des carcinomes ductaux *in situ* et identification de gènes *drivers* potentiels

* résultats publiés à la date de l'analyse (juillet 2018)

À la date de l'analyse, les travaux menés au cours des 8 projets financés en 2012 et 2013 avaient donné lieu à la parution de 42 publications dans des revues à comité de lecture 32 articles originaux, 8 revues de la littérature et 2 éditoriaux.

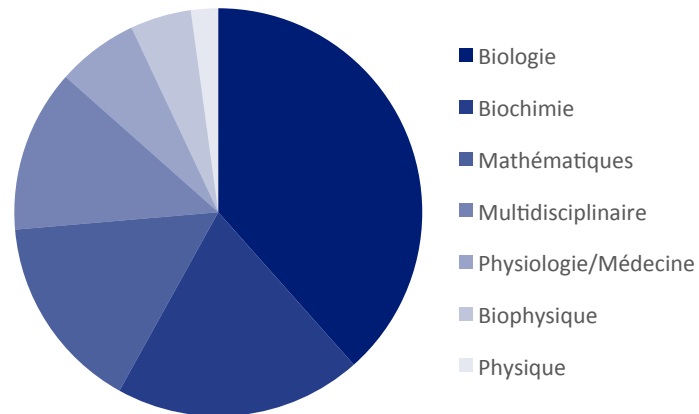
Près des 3/4 des publications (74 %) étaient en accès libre, conformément aux recommandations du

3^e Plan cancer et de son action 13.5 : « *Partager les informations et les données aux niveaux national et international entre professionnels [et avec le grand public].* »

Les articles originaux étaient en grande majorité publiés dans des revues ayant une bonne réputation dans leur domaine (classées dans le premier quartile), ce qui traduit la qualité des projets sélectionnés et des travaux menés grâce au financement du programme *Biologie des systèmes*.

Les thématiques des revues les plus représentées étaient la biologie, suivie de la biochimie et des mathématiques. Les revues généralistes étaient également bien représentées. Cette répartition est en accord avec l'objectif multidisciplinaire du programme *Biologie des systèmes*.

Articles originaux: domaines de publication des revues
à la date de l'analyse (juillet 2018)



Conclusion

Le succès du programme *Biologie des systèmes* de l'ITMO Cancer d'Aviesan indique que la France dispose d'un solide socle d'équipes dans ce domaine de recherche appliqué au cancer. Les projets de recherche de ces équipes sont, de l'avis des comités d'évaluation, de très bonne qualité et d'une grande diversité, en accord avec la nécessaire multidisciplinarité de l'approche par la biologie des systèmes.

Pour les lauréat.e.s des projets réunis en séminaire de restitution, l'intégration de données à grande échelle reste un enjeu crucial, de même que la prise en compte de la composante dynamique des systèmes biologiques.

À terme, les principes acquis en biologie des systèmes pourraient être transposés à la médecine des systèmes et à la pharmacologie des systèmes, deux disciplines en cours d'apparition qui devraient permettre d'améliorer encore la personnalisation des traitements.