

CHAPITRE e19

Biologie des systèmes dans l'organisme sain et malade

Joseph Loscalzo

Le domaine de la biologie humaine a progressé au cours des trois derniers siècles, en grande partie grâce à l'approche réductionniste appliquée aux problèmes scientifiques qui font la difficulté de cette discipline. Les biologistes étudient la réponse expérimentale d'une variable d'intérêt dans une cellule ou un organisme en maintenant toutes les autres variables constantes. De cette façon, il est possible de disséquer les composants individuels d'un système biologique et de supposer que la compréhension approfondie d'un composant spécifique (par exemple, une enzyme ou un facteur de transcription) donnera suffisamment d'informations pour expliquer le comportement global du système en question (dans l'exemple choisi, respectivement, une voie métabolique ou un réseau de gènes). Toutefois, les systèmes biologiques sont beaucoup plus complexes et manifestent des comportements qui bien souvent (si ce n'est systématiquement) ne peuvent pas être prédits à partir de la connaissance que nous avons de leurs composants caractérisés indépendamment les uns des autres. La prise de conscience croissante de ce défaut de la recherche biologique conventionnelle a mené au développement d'une nouvelle discipline, la *biologie des systèmes*, définie comme l'étude holistique des organismes vivants ou des composants de leurs réseaux cellulaires ou moléculaires pour prédire précisément leurs réponses à des perturbations. Les concepts de la biologie des systèmes peuvent être appliqués facilement aux maladies et aux thérapies humaines et définissent la *pathobiologie des systèmes* dans laquelle des perturbations génétiques ou environnementales entraînent des maladies, tandis que des perturbations médicalementes restaurent le comportement normal du système en question.

La biologie des systèmes a évolué à partir du domaine de l'ingénierie des systèmes, dans lequel une collection de composants reliés les uns aux autres constitue un réseau dont l'ingénieur souhaite prédire le produit final. L'exemple simple d'un circuit électronique peut être utilisé pour illustrer certains concepts de base de l'ingénierie des systèmes. Tous les éléments individuels du circuit – résistances, condensateurs, transistors – ont des propriétés bien définies qui peuvent être caractérisées avec précision. Toutefois, ils peuvent être reliés (raccordés ou configurés) selon différentes configurations, et chacune de ces configurations produit un circuit dont la réponse au voltage appliqué est différente des réponses obtenues dans les autres configurations. Pour prédire le comportement du circuit (ou du système), l'ingénieur doit étudier sa réponse à une perturbation (par exemple, un voltage) de manière holistique plutôt que d'étudier les réponses de chacun de ses composants à cette perturbation. Pour dire les choses autrement, le comportement résultant du système est plus grand que (ou différent de) la simple somme de ses parties, et l'ingénierie des systèmes utilise des approches mathématiques rigoureuses pour prédire ces réponses complexes, souvent non linéaires. Dans le cas des systèmes biologiques, on peut déduire par analogie que la connaissance détaillée d'une unique enzyme dans une voie métabolique ou d'un unique facteur de transcription dans un réseau de gènes ne donnera pas assez d'informations pour prédire le résultat de cette voie métabolique ou de ce réseau de gènes. Seule une approche fondée sur les systèmes y parviendra.

Il a fallu aux biologistes beaucoup de temps pour apprécier l'importance des approches systémiques pour les questions biomédicales. Le réductionnisme a régné en maître pendant plusieurs dizaines d'années, notamment parce qu'il est plus simple à mettre en œuvre expérimentalement et analytiquement que l'holisme, mais aussi parce qu'il a permis de découvrir des mécanismes biologiques normaux et pathologiques et a été à l'origine de thérapies efficaces. Toutefois, le réductionnisme ne peut pas résoudre tous les problèmes biomédicaux. Par exemple, les effets secon-

naires des nouveaux médicaments, qui limitent fréquemment leur validation, reflètent probablement l'impossibilité d'étudier un produit dans un contexte holistique, c'est-à-dire l'impossibilité d'explorer toutes les actions possibles qui coexistent avec l'action cible principale pour laquelle ce produit a été développé. D'autres approches sont donc indispensables pour élargir notre compréhension de la biologie. Avec l'accroissement des ensembles de données génomiques, protéomiques et métaboliques – dans lesquelles on enregistre des changements dynamiques dans l'expression de nombreux gènes et dans la production de nombreux métabolites après une perturbation –, et avec le développement d'approches mathématiques rigoureuses pour analyser ces changements, le moment est venu d'appliquer les principes de l'ingénierie des systèmes à la biologie moderne.

Historiquement, les physiologistes ont recouru plus souvent à la (bio)ingénierie pour mener leurs études et ils font donc partie des premiers biologistes des systèmes. Cependant, à de rares exceptions près, ils se sont eux aussi concentrés sur des systèmes relativement simples, faciles à aborder à l'aide d'approches réductionnistes conventionnelles. Les efforts de modélisation intégrative des systèmes physiologiques humains, comme Guyton s'y est essayé le premier avec la régulation de la pression sanguine, représentent une application de l'ingénierie des systèmes à la biologie humaine. Ces modèles physiologiques dynamiques se concentrent souvent sur la réponse fine d'un paramètre physiologique mesurable à une perturbation du système, et procèdent ainsi selon une perspective analytique classique dans laquelle tous les déterminants physiologiques conventionnels du paramètre de sortie sont connus et peuvent être modélisés quantitativement.

Encore récemment, l'analyse des systèmes moléculaires était limitée par notre connaissance insuffisante des déterminants moléculaires du système biologique d'intérêt. Bien que les biochimistes aient approché les voies métaboliques d'un point de vue systémique depuis plus de 50 ans, leurs efforts ont été limités par l'insuffisance de leurs données concernant des paramètres clés pour chaque enzyme (K_M , k_{cat} et concentration) et pour chaque substrat (concentration) intervenant dans la voie. Maintenant que de toujours plus grandes quantités de données moléculaires sont disponibles pour les analyses systémiques, qu'elles viennent du génome, du transcriptome, du protéome ou du métabolome, les biochimistes sont prêts à utiliser les approches de la biologie des systèmes pour explorer les phénomènes biologiques et pathologiques.

■ PROPRIÉTÉS DES SYSTÈMES BIOLOGIQUES COMPLEXES

Pour comprendre comment appliquer au mieux les principes de la biologie des systèmes à la biomédecine humaine, il est nécessaire de revoir brièvement les blocs de construction de tout système biologique et les déterminants de la complexité d'un système. Tous les systèmes peuvent être analysés en définissant leur topologie statique (architecture) et leur réponse dynamique (c'est-à-dire en fonction du temps) à une perturbation. Dans la discussion qui va suivre, nous allons décrire des propriétés des systèmes qui dérivent des conséquences de la topologie (forme) sur la réponse dynamique (fonction). Tout système comprenant des éléments qui interagissent peut être schématisé sous la forme d'un réseau dans lequel les éléments individuels sont représentés par des nœuds et leurs connections par des liens. La nature des liens entre les nœuds reflète le degré de complexité du système. Les *systèmes simples* sont ceux dans lesquels les nœuds sont reliés linéairement, avec d'occasionnelles boucles de rétroaction (*feedback*) ou de pro-action (*feedforward*) qui modulent le flux du système de façons très prévisibles. Au contraire, les *systèmes complexes* sont composés de nœuds reliés les uns aux autres selon des réseaux non linéaires et plus compliqués. Le comportement de ces systèmes est par définition et intrinsèquement plus difficile à prédire en raison de : 1) la nature des liens d'interaction ; 2) la dépendance du comportement du système vis-à-vis des conditions initiales ; 3) l'impossibilité de mesurer l'état général du système à n'importe quel moment avec une grande précision. Les systèmes complexes peuvent être représentés sous la forme d'un réseau de complexité moindre dans lequel interagissent des modules, chacun d'entre eux pouvant être réduit à son tour en des motifs canoniques plus facilement analysables (comme des boucles de rétroaction ou de pro-action, ou une autorégulation négative ou positive). Toutefois, les systèmes complexes ont la propriété centrale suivante : simplifier leurs structures en identifiant et en caractérisant des sous-structures plus simples ne permet pas de prévoir le comportement de ces systèmes.

Par conséquent, le système dans son ensemble est plus grand que (ou différent de) la somme de ses sous-éléments faciles à aborder.

Sous cet angle, la plupart des systèmes biologiques sont des systèmes complexes dont les comportements ne sont pas facilement prévisibles à partir de simples principes réductionnistes. Les nœuds, par exemple, peuvent être des métabolites reliés par les enzymes responsables de leurs transformations, des facteurs de transcription reliés par les gènes dont ils influencent l'expression, ou des protéines dans un réseau d'interaction reliées par des cofacteurs qui facilitent les interactions en question ou par des forces thermodynamiques qui facilitent leur association biochimique. Les systèmes biologiques sont typiquement organisés en réseaux de nœuds *sans échelle* (*scale-free*) plutôt que stochastiques ou aléatoires (*random*). Les systèmes sans échelle sont ceux dans lesquels un faible nombre de nœuds possède un grand nombre de liens avec d'autres nœuds (nœuds hautement connectés, nommés aussi *hubs* ou concentrateurs) alors que la plupart des nœuds possèdent seulement quelques liens (nœuds faiblement connectés). Le terme *sans échelle* fait référence au fait que la distribution des nœuds dans le réseau n'est pas influencée par l'ampleur ou l'échelle des liens considérés. Ce type de réseau est très différent de deux autres architectures fréquentes : les distributions aléatoires (Poisson) et exponentielles. Les réseaux sans échelle peuvent être mathématiquement décrits par une loi de puissance qui définit la probabilité du nombre de liens par nœud $P(k) = k^{-\gamma}$, où k est le nombre de liens par nœud et la pente de la courbe en $\log P(k)$ sur $\log(k)$; cette propriété unique partagée par la plupart des réseaux biologiques révèle leur ressemblance ou leur nature fractale (Figure e19-1).

Les systèmes biologiques sans échelle présentent des propriétés uniques qui reflètent leur évolution et promeuvent leur adaptabilité et leur survie. Les réseaux biologiques ont probablement évolué nœud après nœud selon un processus dans lequel de nouveaux nœuds avaient plus de chance de se lier à un nœud hautement connecté qu'à un nœud faiblement connecté. De plus, les réseaux sans échelle peuvent se lier les uns aux autres de façon clairsemée, produisant des *topologies modulaires sans échelle* plus complexes. Cette croissance évolutive des réseaux biologiques présente trois propriétés importantes qui affectent le fonctionnement et la survie du système. Premièrement, cette addition sans échelle de nouveaux nœuds promeut une *redondance* au sein du système, laquelle réduit au minimum les conséquences des éventuelles erreurs et permet au réseau de supporter les perturbations défavorables, avec

des effets minimes sur les fonctions critiques (à moins que la perturbation ait pour cible des nœuds hautement connectés). Deuxièmement, la redondance résultante du réseau confère un avantage de survie au système. Dans les réseaux de gènes complexes par exemple, des mutations ou des polymorphismes dans des gènes faiblement liés constituent une biodiversité et une variabilité biologique sans perturber les fonctions critiques du système. Seules des mutations touchant des gènes hautement connectés (c'est-à-dire des gènes *essentiels*, correspondant à des *hubs* dans un réseau) peuvent stopper définitivement le système et entraîner une létalité embryonnaire. Troisièmement, les systèmes biologiques sans échelle facilitent le flux d'information (par exemple, le flux des métabolites) au sein du système, comparé aux systèmes biologiques aléatoires. Ils forment en effet un réseau de type « petit monde » (*small-world*) : les *hubs* hautement connectés forment un regroupement qui définit un voisinage à l'intérieur du réseau, ce voisinage communiquant via des liens plus faibles et moins fréquents avec les autres regroupements. Ce type de réseau réduit au minimum le coût énergétique de l'action dynamique du système (par exemple, réduit au minimum le temps de transition entre des états dans un réseau métabolique).

Ces principes organisationnels élémentaires des systèmes biologiques complexes conduisent à trois propriétés uniques qui méritent d'être examinées de près. Premièrement, les systèmes biologiques sont *robustes*, ce qui veut dire qu'ils sont très stables en réponse à la plupart des changements des conditions externes ou des modifications internes. Deuxièmement, un corollaire de la robustesse est que les systèmes biologiques complexes sont *imprécis*, ce qui signifie qu'ils sont insensibles aux changements des conditions externes et aux modifications internes sauf dans certaines conditions peu fréquentes (c'est-à-dire quand un *hub* est impliqué dans le changement). Troisièmement, les systèmes biologiques complexes font preuve de *propriétés émergentes*, ce qui signifie qu'ils adoptent des comportements qui ne peuvent pas être prédits à l'aide des principes réductionnistes utilisés pour caractériser leurs différents composants. On peut citer comme exemples de comportements émergents dans les systèmes biologiques les oscillations spontanées et auto-entretenues de la glycolyse, les ondes spirales et les volutes de dépolarisation dans le tissu cardiaque qui créent des arythmies réentrantes, et des profils auto-organisés dans des systèmes biochimiques gouvernés par la diffusion et des réactions chimiques.

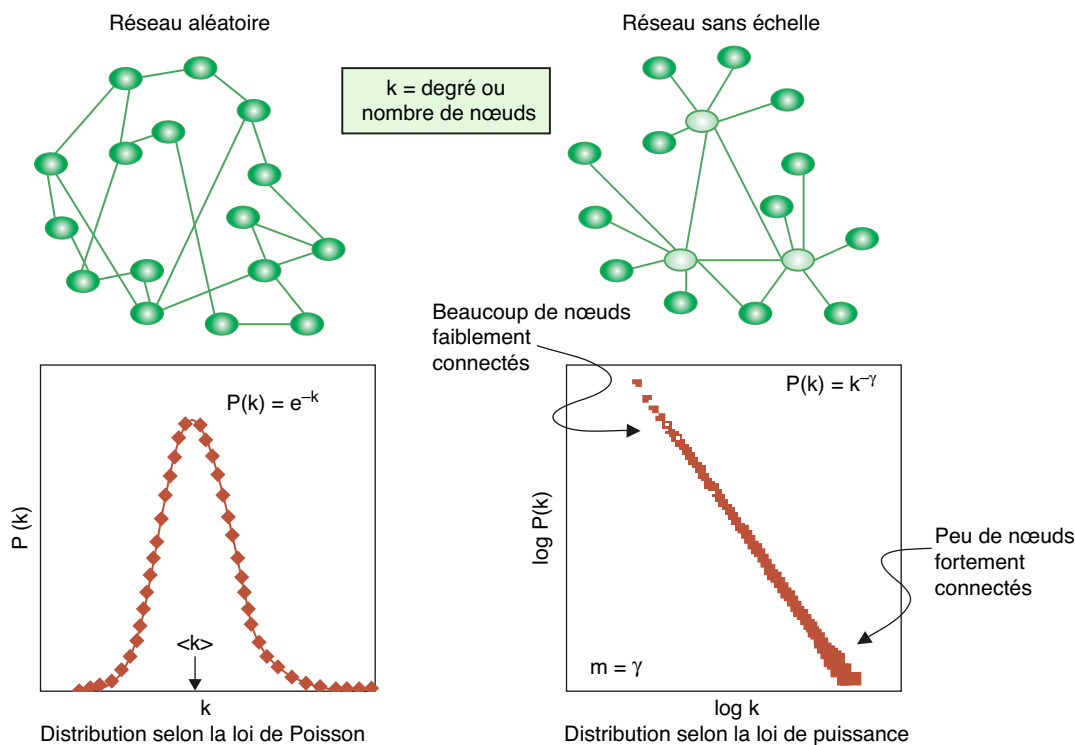


Figure e19-1 Représentations des réseaux et leurs distributions. Un réseau aléatoire est schématisé à gauche et la distribution de ses nœuds (k), qui suit la loi de Poisson, est présentée dans le graphe au-dessous. Un réseau

sans échelle (*scale-free*) est représenté à droite et la distribution de ses nœuds (k), qui suit une loi de puissance, est donnée dans le graphe au-dessous. Les nœuds hautement connectés (*hub* ou concentrateur) sont plus clairs.

■ APPLICATIONS DE LA BIOLOGIE DES SYSTÈMES À LA PATHOBIOLOGIE

Les principes de la biologie des systèmes ont été appliqués aux processus pathologiques complexes avec quelques premiers succès. La clef pour réussir ces applications est d'identifier des propriétés émergentes du système d'intérêt de façon à définir de nouvelles méthodes de régulation de la réponse du système, méthodes qu'il serait impossible de définir autrement (c'est-à-dire via l'approche réductionniste). L'approche de la biologie des systèmes a été utilisée pour caractériser des épidémies et les moyens de les contrôler, en tirant profit de la propriété « sans échelle » du réseau d'individus infectés que constitue une épidémie. Grâce à l'analyse systémique d'un réseau d'interaction protéine-protéine neural, on a identifié des protéines particulières avec une action curative, communes à un grand nombre de maladies neurodégénératives cérébelleuses provoquant des ataxies héréditaires. Des modèles de la biologie des systèmes ont été utilisés pour disséquer la dynamique de la réponse inflammatoire en utilisant des changements oscillatoires dans le facteur de transcription NF- κ B comme sortie du système. Les principes de la biologie des systèmes ont également été utilisés pour prédire le développement d'un réseau d'anticorps idiotypes-anti-idiotypes, décrire la dynamique de la croissance d'espèces dans des biofilms microbiens et analyser la réponse immunitaire innée. Dans chacun de ces exemples, une approche issue de la (patho)biologie des systèmes a apporté des informations sur le comportement de ces systèmes complexes, informations que l'approche scientifique conventionnelle réductionniste n'aurait pas permis d'obtenir.

Une application remarquable de la biologie des systèmes à la biomédecine concerne le développement de médicaments. La conception traditionnelle des médicaments nécessite d'identifier une protéine cible potentielle, puis de passer en revue des composants afin d'identifier celui qui inhibera la fonction de cette cible, ou de concevoir directement ce composant. Cette analyse réductionniste a permis d'identifier de nombreuses cibles et de nombreux médicaments potentiels, mais ce n'est que quand un médicament est testé chez un modèle animal ou chez l'homme que les conséquences de l'action du médicament au niveau du système deviennent apparentes. Il n'est pas rare que des effets secondaires soient alors mis en évidence et qu'ils se révèlent suffisamment défavorables pour que les chercheurs abandonnent le développement de ce produit. Les traitements à base de vitamine B et leurs effets inattendus sur les niveaux d'homocystéine illustrent bien ce type d'écueil. Dans ces essais, les niveaux plasmatiques d'homocystéine ont été réduits de manière sensible. Toutefois, cette réduction n'a pas eu d'effets cliniques sur le système vasculaire. Une explication que l'on peut donner à ce résultat est que l'une des vitamines B, le folate, a une panoplie d'effets sur la prolifération cellulaire et le métabolisme qui, en favorisant l'expansion des plaques d'athérome et leurs conséquences cliniques, compense probablement les bénéfices obtenus en diminuant le niveau d'homocystéine. Les approches conventionnelles ne permettent donc pas de prendre en compte dès le début ce type d'effet inattendu qui s'exerce au fil du réseau biologique, et ne prennent habituellement pas en considération la possibilité d'un comportement émergent de la part de l'organisme, de la voie métabolique ou du réseau transcriptionnel d'intérêt. Par conséquent, une analyse systémique des médicaments potentiels (analyse du réseau médicament cible) peut profiter au paradigme de développement, à la fois en augmentant la probabilité qu'un composé d'intérêt ne présente pas d'effets indésirables et en promouvant des méthodes analytiques nouvelles pour identifier des points de contrôle cruciaux dans les réseaux métaboliques ou génétiques, points sur lesquels une modulation médicamenteuse pourra être profitable.

■ PATHOBIOLOGIE DES SYSTÈMES ET CLASSIFICATION DES MALADIES HUMAINES

C'est peut-être le point le plus important : la pathobiologie des systèmes peut être utilisée pour revoir et affiner la définition de la maladie humaine. La classification des maladies humaines utilisée dans cet ouvrage comme dans tous les livres médicaux dérive des corrélations que l'on a commencé à établir au XIX^e siècle entre une analyse pathologique et des syndromes cliniques. Bien que cette approche se soit révélée très satisfaisante, servant de base au développement de nombreuses thérapies efficaces, elle présente d'importants défauts : un

manque de sensibilité quand il s'agit de définir un état préclinique, une focalisation sur ce qui est ouvertement pathologique, une incapacité à reconnaître des causes différentes et potentiellement différentielles de pathophénotypes au stade avancé fréquents et une capacité limitée à intégrer la masse toujours croissante des déterminants moléculaires et génétiques des pathophénotypes dans les schémas de classification conventionnels.

Deux exemples illustreront la faiblesse des analyses de corrélation simples basées sur le principe réductionniste de simplification (le rasoir d'Ockham) pour définir une maladie humaine. L'anémie falciforme, la maladie mendélienne « classique », est provoquée par une substitution Val6Gln sans la chaîne β de l'hémoglobine. Si l'on en croit la génétique conventionnelle, cette unique mutation devrait produire un seul phénotype chez les patients qui la portent (corrélation génotype-phénotype). Toutefois, cette supposition est fautive, étant donné que les patients atteints d'anémie falciforme présentent de nombreux pathophénotypes différents – anémie hémolytique, crises, syndrome thoracique aigu, infarctus osseux et crises douloureuses – ainsi qu'un phénotype manifestement normal. Ces différents phénotypes s'expliquent par la présence de gènes ou de produits géniques modificateurs (par exemple, hémoglobine F, hémoglobine C, glucose-6-phosphate déshydrogénase), par l'exposition à des facteurs environnementaux néfastes (par exemple, hypoxie, déshydratation), et par les déterminants génétiques et environnementaux des pathophénotypes intermédiaires fréquents (c'est-à-dire des variations dans les mécanismes pathologiques génériques à la base de toutes les maladies inflammatoires, thrombose/hémorragie, fibrose, prolifération cellulaire, apoptose/nécrose, réponse immunitaire).

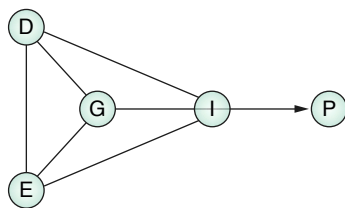
L'hypertension artérielle pulmonaire familiale constitue un second exemple intéressant. Cette maladie est associée à 50 mutations différentes dans trois membres de la superfamille des facteurs de croissance transformants β (TGF- β) : le BMPR-2 (*bone morphogenetic protein receptor 2*), l'Alk-1 (*activin receptor-like kinase 1*) et l'endogline. Ces différents génotypes, associés à des pathophénotypes courants, mènent à leur pathophénotype par des mécanismes moléculaires qui vont de l'haplo-insuffisance aux effets négatifs dominants. Étant donné que seul un quart approximativement des individus issus de familles arborant ces mutations présentent un pathophénotype, il est probable que des gènes modificateurs (par exemple le récepteur de la sérotonine 5-HT_{2B}, le transporteur de la sérotonine 5-HTT), des déterminants génomiques et environnementaux des pathophénotypes intermédiaires courants et des facteurs environnementaux (par exemple, une hypoxie, des agents infectieux comme le VIH, des anorexigènes) participent à la pénétrance incomplète de cette maladie.

À partir de ces exemples et de bien d'autres exemples apparentés, on peut appréhender la maladie humaine sous l'angle de la pathobiologie des systèmes dans laquelle chaque « maladie » peut être représentée comme un réseau qui inclut les modules suivants : les principaux éléments génomiques qui déterminent la maladie (ou protéomiques si la modification est post-traductionnelle), les éléments du génome ou du protéome qui ont un impact sur la maladie, et les déterminants génomiques et environnementaux des pathophénotypes intermédiaires génériques. La [figure e19-2](#) représente ces relations génotype-phénotype pour six types courants de maladie, avec des exemples spécifiques à chaque fois. La [figure e19-3](#) décrit l'anémie falciforme sous la forme d'un réseau en utilisant ce type d'approche modulaire.

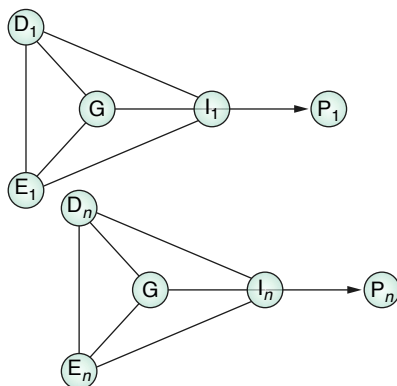
Goh et ses collègues ont développé le concept de réseau pathologique humain (*human disease network*) ([figure e19-4](#)) en mettant en œuvre une approche systémique pour caractériser les associations maladie-gène listées dans la base de données OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*). Leurs analyses ont montré que des gènes liés à des maladies similaires ont plus de chances d'avoir des produits qui s'associent ainsi qu'une plus grande similarité entre leurs profils de transcription, que des gènes non associés à des maladies similaires. De plus, des protéines associées au même pathophénotype ont significativement plus de chances d'interagir l'une avec l'autre qu'avec d'autres protéines non associées au pathophénotype en question. Enfin, ces auteurs ont montré que la grande majorité des gènes associés à des maladies ne sont pas des gènes hautement connectés (c'est-à-dire, ne sont pas des *hubs*) et constituent typiquement des nœuds faiblement connectés situés à la périphérie fonctionnelle du réseau dans lequel ils opèrent.

Maladie mendélienne classique : un seul phénotype

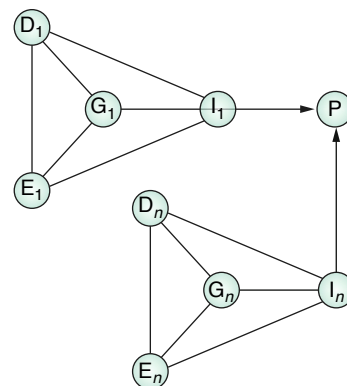
Exemple : ?

**Maladie mendélienne classique : plusieurs phénotypes**

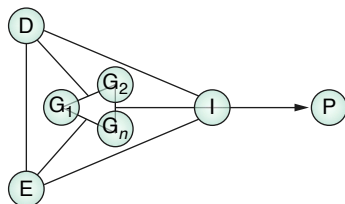
Exemple : anémie falciforme

**Maladie mendélienne classique : plusieurs mutations, un seul phénotype**

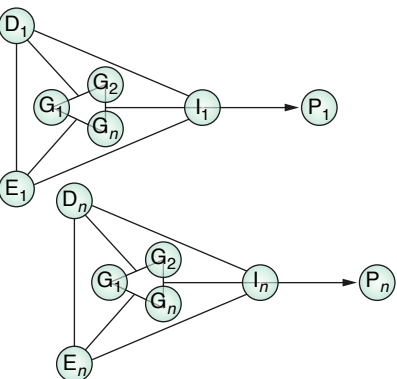
Exemple : cardiomyopathie hypertrophique

**Maladie polygénique : un seul phénotype**

Exemple : hypertension artérielle essentielle

**Maladie polygénique : plusieurs phénotypes**

Exemple : maladie cardiaque ischémique

**Maladie environnementale**

Exemple : endocardite bactérienne subaiguë

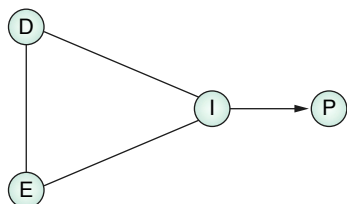


Figure e19-2 Exemples de représentations modulaires de maladies humaines. D : génome ou protéome pathologique humain secondaire ; E : déterminants environnementaux ; G : génome ou protéome pathologique humain

primaire ; I : phénotype intermédiaire ; P : pathophénotype. (Reproduit avec autorisation d'après Loscalzo et al.)

Ce type d'analyse valide l'importance potentielle de définir les maladies d'après leurs déterminants pathobiologiques systémiques. De toute évidence, pour y parvenir, il va être nécessaire de disséquer soigneusement les éléments moléculaires des voies impliquées (donc de réaliser un pathophénotypage plus précis), d'être moins dépendant des manifestations évidentes de la maladie pour les classer, et de comprendre la dynamique (et non pas simplement l'architecture statique) des réseaux pathobiologiques qui sous-tendent les pathophénotypes définis.

Autre considération potentielle, on peut soutenir que la maladie reflète les ultimes conséquences de la prédisposition d'un système organique à manifester un pathophénotype intermédiaire particulier en réponse à une lésion. Ce paradigme révèle une perception de la causalité inversée, dans laquelle une maladie est définie comme une tendance à plus d'inflammation, à plus de thrombose ou à plus de fibrose après une perturbation nocive. L'endroit où le processus est manifeste (c'est-à-dire l'organe dans lequel le processus se produit) est moins important que le fait qu'il se produit (à l'exception des conséquences pathophysiologiques spécifiques d'un organe qui peuvent requérir une attention particulière). Par exemple, de ce point de vue, l'infarctus aigu du myocarde (IAM) et ses conséquences sont un reflet d'une thrombose (dans l'artère coronaire), d'une inflammation (dans le myocarde profondément lésé) et d'une fibrose (au site[s] où des cardiomyocytes sont morts). En effet, les principaux traitements de l'IAM ont pour objet ces pathophénotypes intermédiaires (on utilise par exemple des antithrombotiques et des statines) plutôt que n'importe quel processus déterminant de la maladie et spécifique de l'organe. Ce paradigme serait en faveur d'une analyse fondée sur les systèmes qui tout d'abord identifierait les pathophénotypes intermédiaires auxquels une personne est prédisposée,

déterminerait ensuite comment et quand intervenir pour atténuer ces prédispositions délétères et enfin limiterait la probabilité qu'un événement important spécifique d'un organe se produise. On trouve dans les travaux de Rzhetsky et de ses collègues des preuves de la validité de cette approche. Ceux-ci ont passé en revue les dossiers de 1,5 million de patients et 161 maladies et trouvé que ces phénotypes pathologiques forment un réseau de fortes corrélations par paires. Ce résultat est cohérent avec la notion selon laquelle des prédispositions génétiques sous-jacentes aux pathophénotypes intermédiaires forment la base prédictive des maladies organiques définies conventionnellement.

Indépendamment de la nature spécifique de l'approche des systèmes pathobiologiques utilisée, ces analyses vont conduire à une révision significative de la façon dont la maladie humaine est définie et traitée. Cela va constituer un long et compliqué processus mais débouchera in fine sur une meilleure prévention et un meilleur traitement des maladies et sans doute de façon de plus en plus personnalisée. L'analyse de la pathobiologie selon un point de vue systémique aidera probablement à définir des sous-ensembles spécifiques de patients plus susceptibles de répondre à des interventions particulières, d'après les mécanismes pathologiques qu'ils partagent. Cette approche s'applique déjà à certaines maladies comme par exemple la capacité de réponse des patients souffrant d'un cancer du poumon et dotés de mutations dans le gène codant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) à l'erlotinibe, un agent qui cible l'EGFR. S'il est peu probable (et même peu souhaitable) qu'on en vienne à une extrême personnalisation de la médecine, les maladies complexes peuvent être mécaniquement sous-classées et les interventions pourraient être adaptées à chacun de ces sous-groupes, dans lesquels elles auront alors plus de chance de fonctionner.

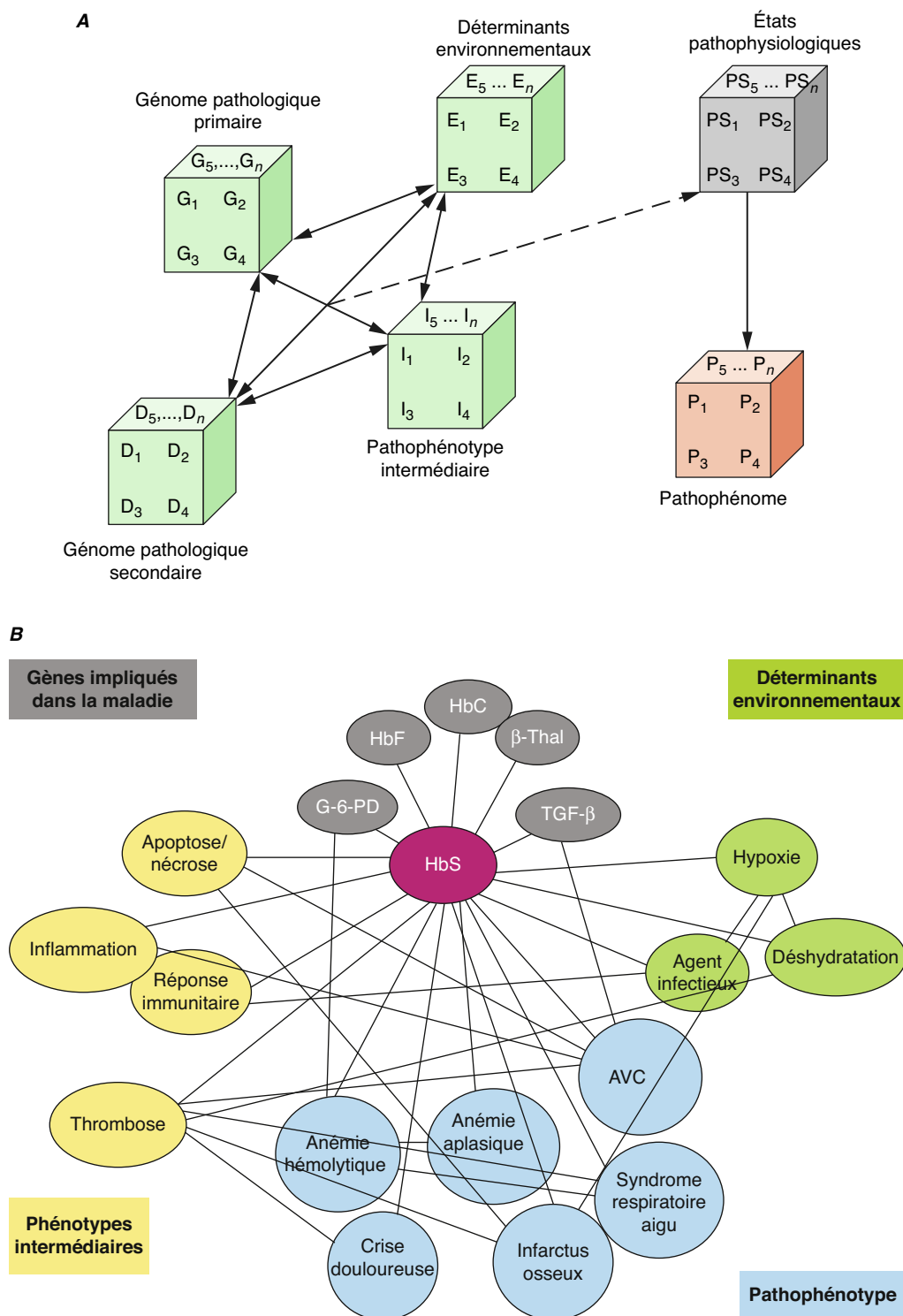
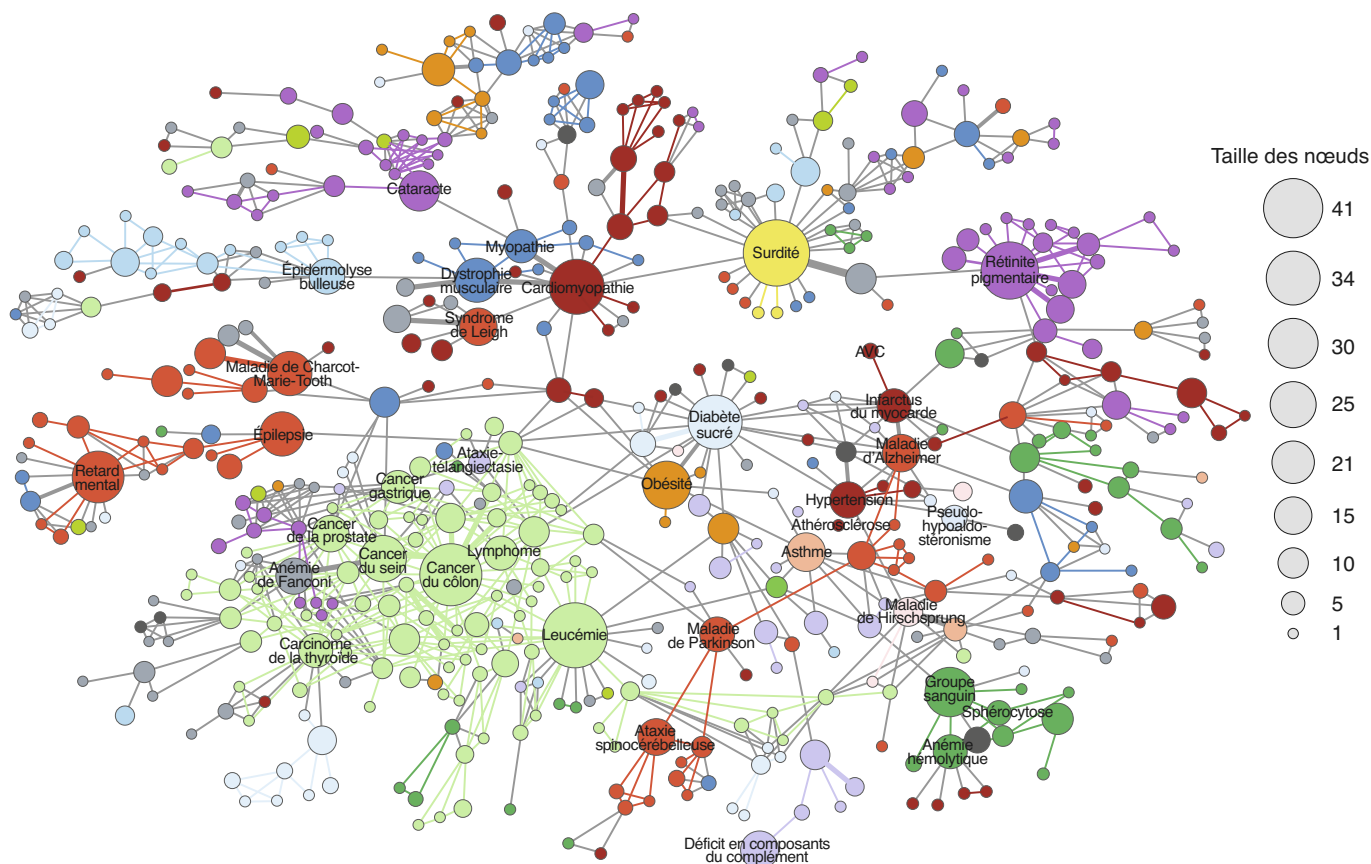


Figure e19-3 A) Réseau pathologique humain théorique illustrant les relations existant entre les déterminants génétiques et environnementaux des pathophénotypes. D : génome ou protéome pathologique secondaire ; G : génome ou protéome pathologique primaire ; E : déterminants environnementaux ; I : phénotype intermédiaire ; PS : états pathophysiologiques condui-

sant à P : pathophénotype. B) Exemple d'application de cette construction théorique à l'anémie falciforme. Rouge : anomalies moléculaires primaires ; gris : gènes impliqués dans la maladie ; jaune : phénotypes intermédiaires ; vert : déterminants environnementaux ; bleu : pathophénotypes. (Reproduit avec autorisation d'après Loscalzo et al.)

A



B

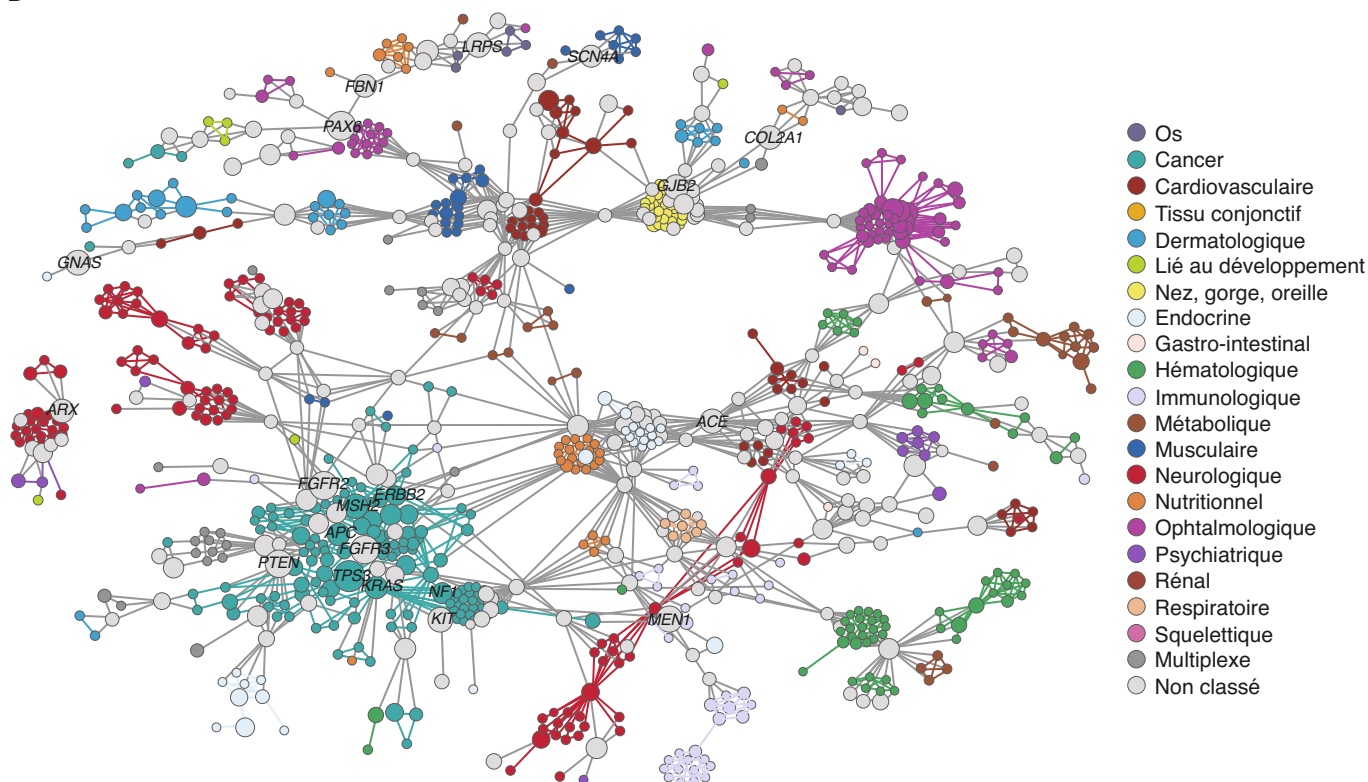


Figure e19-4 A) Réseau pathologique humain. Chaque nœud correspond à une maladie spécifique colorée par classe (22 classes, voir le code couleur indiqué en B). La taille de chaque nœud est proportionnelle au nombre de gènes intervenant dans la maladie. Les lignes reliant des maladies qui appartiennent à une même classe sont de la même couleur (légèrement plus claire) que celle de la classe, et les lignes reliant différentes classes sont en gris ; l'épaisseur d'un trait

est proportionnelle au nombre de gènes partagés par les maladies qu'il relie. **B) Réseau des gènes impliqués dans des maladies.** Chaque nœud représente un gène unique et deux gènes sont connectés s'ils sont impliqués dans une même maladie. Dans ce réseau, la taille de chaque nœud est proportionnelle au nombre de maladies spécifiques dans lesquelles le gène est impliqué. (D'après Goh et al. Reproduit avec l'autorisation de la National Academies Press.)

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- BARABÁSI AL et al. Network medicine : a network-based approach to human disease. *Net Rev Genet*, 2011, 12 : 56.
- BRYNILDSEN MP, COLLINS JJ. Systems biology makes it personal. *Mol Cell*, 2009, 34 : 137.
- BURGGREN WW, MONTICINO MG. Assessing physiological complexity. *J Exp Biol*, 2005, 208 : 3221.
- DANIELS BC et al. Sloppiness, robustness, and evolvability in systems biology. *Curr Opin Biotechnol*, 2008, 19 : 389.
- DE BOER RJ, PERELSON AS. Size and connectivity as emergent properties of a developing immune network. *J Theor Biol*, 1991, 149 : 381.
- DEZSO Z, BARABASI AL. Halting viruses in scale-free networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2002, 65 : 055103 (e-published).
- GOH KI et al. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 : 8685.
- GUYTON AC et al. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann Biomed Eng*, 1972, 1 : 254.
- HART E et al. How affinity influences tolerance in an idiotypic network. *J Theor Biol*, 2007, 249 : 422.
- HE X, ZHANG J. Why do hubs tend to be essential in proteins networks ? *PLoS Genet*, 2006, 2 : e88.
- LIM J et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*, 2006, 126 : 801.
- LOSCALZO J. Homocysteine trials : clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med*, 2006, 354 : 1629.
- LOSCALZON J et al. Human disease classification in the postgenomic era : a complex system approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol*, 2007, 3 : 1.
- PASTOR-SATORRAS R, VESPIGNANI A. Epidemic spreading in scale-free networks. *Phys Rev Lett*, 2001, 86 : 3200.
- RZHETSKY A et al. Probing molecular overlap among complex human phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 : 11694.
- SCHADT EE et al. A network view of disease and compound screening. *Nature*, 2009, 8 : 286.
- WEISS JN et al. Network perspectives of cardiovascular metabolism. *J Lipid Res*, 2006, 47 : 2355.
- XAVIER JB, FORSTER KR. Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 : 876.
- YILDIRIM MA et al. Drug-target network. *Nat Biotechnol*, 2007, 25 : 1119.
- YUE H et al. Insights into the behaviour of systems biology models from dynamic sensitivity and identifiability analysis : a case study of an NK- κ B signalling pathway. *Mol Biosyst*, 2006, 2 : 640.
- ZAK DE, ADEREM A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev*, 2009, 227 : 264.