

UNE APPROCHE INTÉGRATIVE DE TECHNOLOGIES DE POINTE : LifeTime

DE QUOI PARLE-T-ON ?

LifeTime propose le développement et l'application de technologies de pointe dans une approche permettant des analyses combinées et dynamiques sur une cellule individuelle, tant en biologie moléculaire et "omiques" qu'en imagerie, à des niveaux allant de l'organe jusqu'à l'organisme entier. Il s'agit aussi de développer des modèles expérimentaux pertinents, avec, par exemple, la technologie des organoïdes ("mini-tissus"), et une capacité d'analyse de l'ensemble des données, y compris les données de contextualisation, via l'intelligence artificielle ou encore l'apprentissage automatique.

Le programme, sur dix ans, vise à proposer des solutions innovantes pour le diagnostic précoce et l'interception d'un large spectre de pathologies, notamment dans les domaines de la cancérologie, des maladies neurologiques, des maladies cardiométaboliques, des maladies infectieuses et des maladies chroniques.

Ce projet scientifique et technologique interdisciplinaire et pan-européen a pour objectif de quantifier, de modéliser et de prédire les trajectoires des cellules dans l'espace et dans le temps au sein des tissus et des organismes, afin de saisir les transitions moléculaires et cellulaires conduisant du sujet sain au sujet malade.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- Au cours des dix dernières années, l'évolution dans la prise en charge des patients a bénéficié des grands progrès réalisés dans notre accès à la séquence des génomes, supports de l'information génétique. Néanmoins, ce sont nos cellules qui lisent cette information.

L'enjeu actuel est de comprendre le fonctionnement des génomes au sein des cellules, les modalités d'élaboration des tissus à partir de ces dernières et la dynamique qui conduit une cellule et un tissu sains vers un état pathologique. Nous devons aller au-delà de la séquence du génome et déchiffrer "le livre de la vie" en interrogeant ses seuls interprètes, nos cellules. Ainsi, nous pourrions progresser dans la détection et les modalités de traitement des maladies.

- Les nouvelles technologies, ou plus exactement leur combinaison, permettent d'aborder différemment ces questions. En effet, elles offrent la possibilité de relier les connaissances sur le génome et celles sur le phénotype, et aussi d'analyser le comportement de chaque cellule sur des systèmes modèles comme la souris, mais également sur des tissus de patients.

- Pour mieux aborder les pathologies, il nous faut développer des systèmes innovants, représentatifs de chaque maladie et de chaque tissu atteint, avec, par exemple, la technologie des organoïdes (qui consiste à créer un modèle de l'organe, un "mini-organe" en quelque sorte). Nous devons également considérer la diversité des individus, ainsi que leur genre.

- **Un réel changement de paradigme de la recherche médicale se profile.** Schématiquement, jusqu'à présent, pour des maladies comme les cancers, par exemple, nous disposions d'approches globales qui nous permettaient d'obtenir un profil moyen de la tumeur, correspondant à une moyenne des caractéristiques des cellules observées. Nous savons que les tumeurs sont souvent hétérogènes et certains groupes cellulaires peuvent être masqués lorsque nous nous focalisons sur les caractéristiques moyennes d'un tissu tumoral. Or, ces groupes cellulaires peuvent se révéler parfois déterminants pour le pronostic, et donc la stratégie thérapeutique.

Les informations collectées sur les propriétés individuelles des cellules représentent une importante masse de données, qu'il faudra aussi être capable de traiter, d'analyser et de modéliser. Pour cela, les infrastructures nécessaires et les capacités en bio-informatique, en intelligence artificielle et en sciences de la donnée sont à développer. Cette démarche ne peut que bénéficier des orientations prises pour la stratégie France IA et la création du Health Data Hub.

► **Quelques exemples des défis auxquels sont confrontés les chercheurs et les médecins du XXI^e siècle qui d'ici 2030, souhaitent :**

- détecter plus précocement les patients à risque ;
- proposer un diagnostic plus précoce, si possible avant l'apparition des symptômes de la maladie, afin de préserver au mieux la fonction normale ;
- disposer de stratégies thérapeutiques les plus adaptées à chaque patient ;
- mieux prédire la réponse clinique à une intervention donnée ;
- anticiper le rapport bénéfice/risque de chaque traitement pour chaque patient.

CE QUI EST EN COURS

L'initiative transnationale et interdisciplinaire LifeTime vient de franchir une étape importante : en 2019, le consortium recevra 1 million d'euros de l'Union européenne, et disposera d'une année pour élaborer un plan visant à intégrer sa vision dans le paysage européen de la recherche et de l'innovation. Après cette première année de financement, LifeTime aspire à développer son programme de recherche et d'innovation à grande échelle jusqu'à l'horizon 2030.

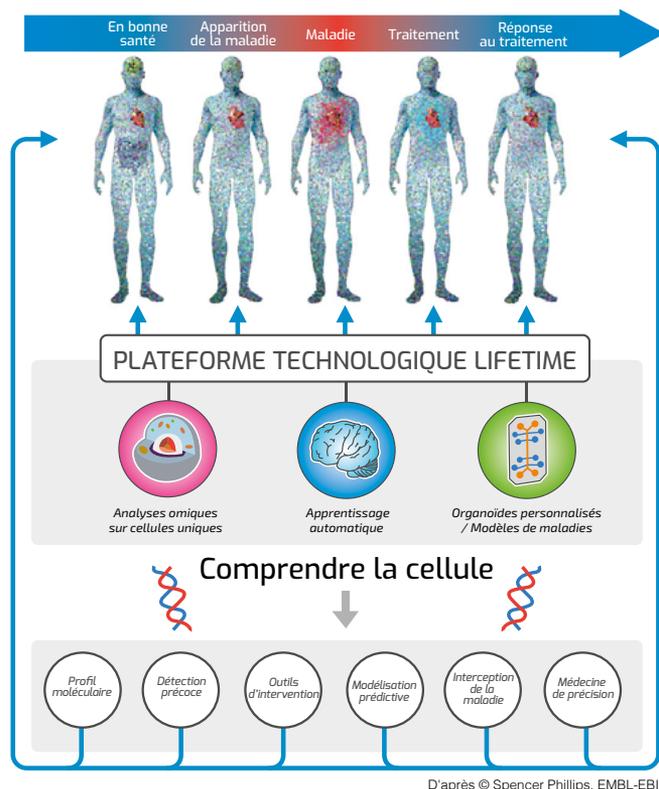
Quelques chiffres clés

- LifeTime représente la vision partagée par plus de 120 scientifiques européens de réputation internationale.
- Plus de 50 institutions de recherche prestigieuses, réparties dans 18 pays en Europe, sont impliquées dans LifeTime.
- Plus de 60 partenaires industriels de taille (grandes entreprises, PME, start-up) et de secteurs différents (pharmacie, biotechnologie et informatique) soutiennent le consortium LifeTime.

En France, l'Institut Curie assure la coordination de l'initiative LifeTime avec le Max Delbrück Center for Molecular Medicine en Allemagne. Le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) joue un rôle majeur dans le projet, en synergie avec l'association Helmholtz en Allemagne. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un partenaire associé, comme la Max Planck Society en Allemagne et le Francis Crick Institute au Royaume-Uni.

UNE APPROCHE INTÉGRATIVE DE TECHNOLOGIES DE POINTE : LifeTime

• Révolutionner la santé



Quelques exemples d'avancées

- Les découvertes de chercheurs impliqués dans LifeTime figurent dans la revue *Science* en tant que "Breakthrough of the year 2018". Nikolaus Rajewsky, directeur du Berlin Institute for Medical Systems biology au Max Delbrück Center for Molecular Medicine, et co-coordonateur de LifeTime, y souligne que l'approche intégrative de certaines technologies "transformera la prochaine décennie de recherche".
- Grâce aux techniques d'imagerie à haute résolution sur cellules vivantes, il est possible d'établir un atlas dynamique des protéines lors de la division cellulaire humaine (Cai Y. et Ellenberg J., *Nature*, 2018).

- Les données obtenues par la technologie en cellule unique permettent une nouvelle interprétation de la conformation chromosomique au cours du cycle cellulaire (Nagano T. et Tinay A., *Nature*, 2017).
- Les technologies en cellule unique ont permis la découverte d'un nouveau type de cellule immunitaire, ce qui pourrait mener à un traitement futur de la maladie d'Alzheimer (keren-Shaul H. et Amit., *Cell*, 2017).
- En utilisant des systèmes modèles, l'étude des voies de régulation cellulaire a permis d'établir un lien entre le mélanome et un gène appelé SAMMSON. Ce dernier joue un rôle crucial dans le développement du cancer agressif de la peau. Ces travaux laissent présager de meilleurs diagnostics et un meilleur traitement du mélanome (Leucci E. et Marine JC., *Nature*, 2016).

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Des verrous scientifiques et technologiques

Ils tiennent :

1. aux méthodes actuelles, qui ne permettent pas, en routine, de déterminer complètement les caractéristiques de chaque cellule, à cause de leur hétérogénéité au sein des organes et des tissus ;
2. à nos difficultés à saisir les changements au cours du temps des trajectoires cellulaires, à reconstruire l'historique de l'évolution des cellules et à prédire leur avenir ;
3. aux limites des modélisations informatiques actuelles des pathologies qui ne permettent pas de comprendre les causes et les mécanismes biologiques des maladies ;
4. au manque de modèles expérimentaux adaptés, susceptibles de reproduire le tissu pathologique. Ceux-ci permettraient aux chercheurs de développer des méthodes d'intervention sur les génomes et les cellules des tissus les plus proches possible de ceux des patients, dans la perspective de la médecine de précision.

Des verrous économiques

Ils nécessitent :

1. une politique volontariste et concertée au niveau européen, avec une implication des agences de financement nationales et régionales, afin de mieux valoriser les expertises et de coordonner les initiatives visant à promouvoir les technologies potentiellement disruptives ;
2. le maintien dans Horizon Europe d'un dispositif équivalent à celui des FET-Flagships du programme Horizon 2020, en termes d'ambition interdisciplinaire, de synergies, de durée et de cohérence ;
3. la mise en place d'un écosystème favorable aux innovations potentiellement disruptives et à leur approche combinée, au sein duquel les différents acteurs (centres de recherche académiques, hôpitaux, universités, sociétés de biotechnologies, entreprises, agences de financement et d'évaluation, assureurs, patients et citoyens) interagiront en continu pour faciliter leur transfert rapide dans la pratique médicale et l'établissement de critères de haut niveau de validation scientifique pour la sélection des nouvelles stratégies thérapeutiques ;
4. davantage d'investissements dans les projets à risque, afin de garantir la performance et l'indépendance de l'Europe dans un secteur mondialisé et très compétitif ;
5. le renforcement de l'attractivité pour les carrières scientifiques et technologiques, avec l'ambition de dépasser les barrières de genre et d'ethnicité.

Impact global de l'initiative LifeTime

- ▶ Augmentation de la compétitivité européenne
- ▶ Croissance du secteur des PME, des tech et des services
- ▶ Entreprises pharmaceutiques et informatiques renforcées en UE
- ▶ Stimulation des écosystèmes de l'innovation
- ▶ Réduction des coûts de santé
- ▶ Outils et technologies de rupture en cellule unique
- ▶ Apprentissage automatique innovant pour le traitement de données massives
- ▶ Nouveaux modèles expérimentaux et personnalisés des maladies
- ▶ Transformation des systèmes médicaux
- ▶ Détection précoce et interception des maladies
- ▶ Prolongation de la durée de vie en bonne santé
- ▶ Sensibilisation du public et engagement des citoyens
- ▶ Nouvelles recommandations pour l'utilisation du Big Data en clinique
- ▶ Maximisation de l'utilisation et de la réutilisation des connaissances grâce au libre accès
- ▶ Programmes de recherches consolidés et synergiques en Europe
- ▶ Excellence de la recherche grâce à l'épanouissement des talents



Un leadership durable de l'Union Européenne dans des domaines majeurs de recherche

