

**A nouveaux paradigmes  
nouveaux métiers  
De la biologie à la biologie intégrative**

Monsieur François Iris

Responsable

pôle biotech 4ème Génération de l'ECP

Président-fondateur Bio-Modeling Systems

# De la Biologie à .....la Biologie Intégrative

## **La biologie classique:**

- Je cherche une réponse à un problème biologique ou bio-médical.
  - Je construis des hypothèses aussi simples que possible et j'imagine une approche expérimentale pour tester ces hypothèses et apporter des éléments de réponse me permettant soit d'émettre de nouvelles hypothèses, soit de construire sur les hypothèses existantes.
  - Les réponses expérimentales seront, prises une à une, rarement claires et nettes et j'avancerai donc à grand coups de « peut-être ».
- Ce sera lent, coûteux, et nécessairement très partiel.

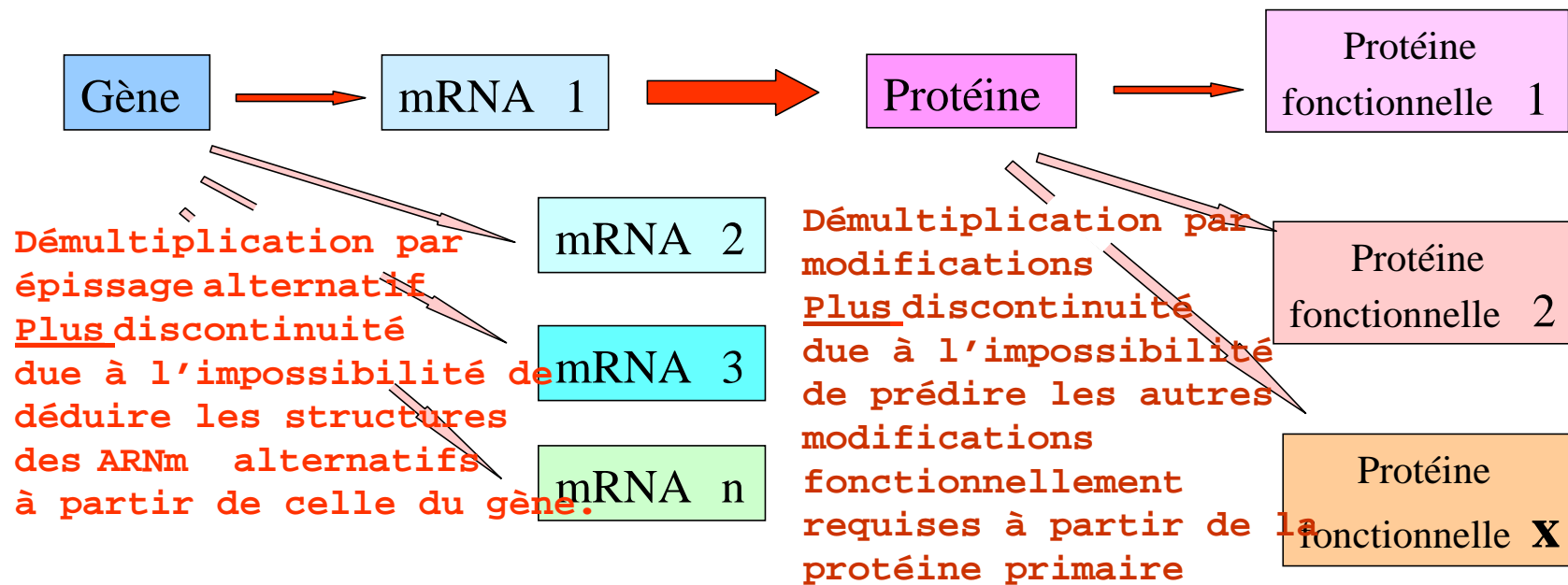
## **La biologie intégrative:**

- Je cherche une réponse à un problème biologique ou bio-médical..
- Je vais d'abord modéliser le système concerné pour savoir quelle questions je dois poser et comment je dois les poser.
- Pour ce faire, je vais utiliser toute l'information disponible, de quelque source qu'elle soit, et l'intégrer de façon à ce que mon modèle non seulement reflète le plus fidèlement possible les faits connus, mais aussi qu'il fournisse des explications précises et expérimentalement vérifiables, soit pour des observations inexplicables attenantes à mon problème, soit pour des phénomènes que je souhaite contrôler.
- Le modèle m'indique donc ce que je dois expérimentalement regarder, où, quand, comment et pourquoi. J'obtiens donc des réponses circonstanciées plus claires, plus précises, plus rapidement et à faible coût.

# Du gène aux fonctions physiologiques:

Quatre séries de démultiplications et de discontinuités  
qui doivent être naviguées

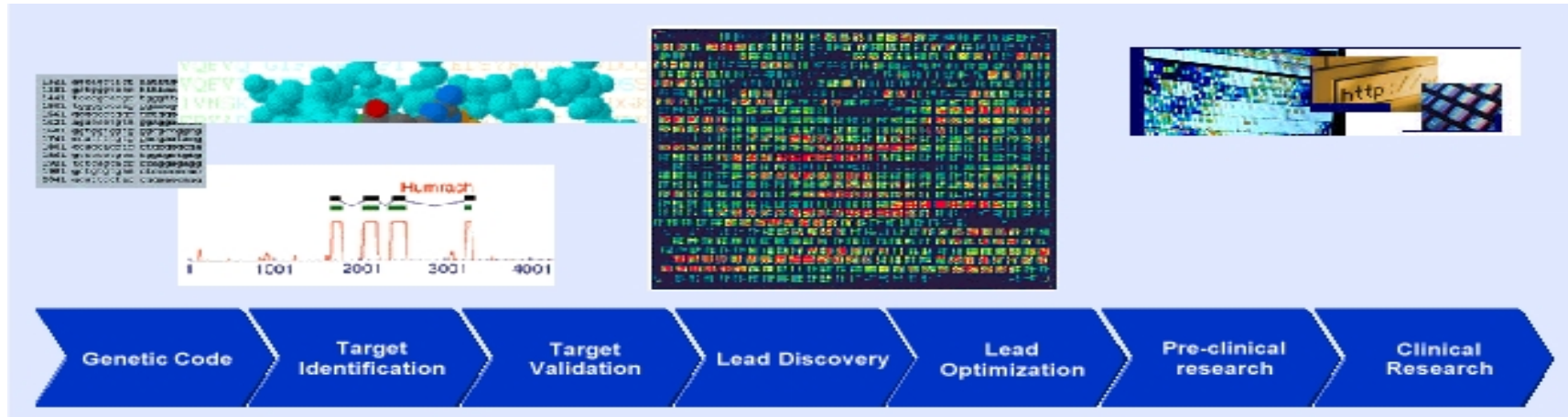
Un gène = plusieurs fonctions physiologiques différentes



Un système intégratif non-linéaire.

# La découverte de médicaments :

un processus qui génère une avalanche d'informations



- ❖ Analyses de séquences
- ❖ Annotations
- ❖ Génomique comparative
- ❖ Pharmaco - génomique

- ❖ Génomique Fonctionnelle
- ❖ Analyses d'expression
- ❖ Protéomique
- ❖ Génomique structurale

- ❖ Analyses d'expression
- ❖ Protéomique
- ❖ Génomique Structurale
- ❖ Pharmaco génomique

- ❖ Analyses d'expression
- ❖ Protéomique
- ❖ HTS

- ❖ Chimie Combinatoire
- ❖ Expression (arrays)
- ❖ Protéomique
- ❖ Génomique structurale

- ❖ Modèles animaux
- ❖ Simulations In Silico
- ❖ Expression (arrays)
- ❖ Protéomique

- ❖ Expression (arrays)
- ❖ Pharmaco-génomique

Les technologies de l'information deviennent le moteur de la découverte de médicaments

# Information MEDLINE

*(texte uniquement)*

UI - 98057316

TI - The human 37-kDa laminin receptor precursor interacts with the prion protein in eukaryotic cells.

AU - Rieger R

AU - Edenhofer F

AU - Lasmezas CI

AU - Weiss S

LA - eng

MH - Actins/metabolism

MH - Animal

MH - Binding Sites

MH - COS Cells

MH - Cell Line

MH - Eukaryotic Cells

MH - Hamsters

MH - Human

MH - Mice

MH - Mice, Inbred C57BL

MH - PrPSc Proteins/\*metabolism

MH - Protein Precursors/chemistry/\*metabolism

MH - Rabbits

MH - Laminin/chemistry/genetics/\*metabolism

MH - Saccharomyces cerevisiae/metabolism

MH - Spodoptera/cytology

SO - Nat Med 1997 Dec;3(12):1383-8.

AB - Prions are thought to consist of infectious proteins that cause transmissible spongiform encephalopathies.

According to overwhelming evidence, the pathogenic prion protein PrP<sup>Sc</sup> converts its host encoded isoform PrP<sup>C</sup> into insoluble aggregates of PrP<sup>Sc</sup>, concomitant with pathological modifications (for review, see refs. 1-3).

Although the physiological role of PrP<sup>C</sup> is poorly understood, studies with PrP knockout mice demonstrated that PrP<sup>C</sup> is required for the development of prion diseases. Using the yeast two-hybrid technology in *Saccharomyces cerevisiae*, we identified the 37-kDa laminin receptor precursor (LRP) as interacting with the cellular prion protein PrP<sup>C</sup>. Mapping analysis of the LRP-PrP interaction site in *S. cerevisiae* revealed that PrP and laminin share the same binding domain (amino acids 161 to 180) on LRP. The LRP-PrP interaction was confirmed in vivo in insect (Sf9) and mammalian cells (COS-7). The LRP level was increased in scrapie-infected murine N2a cells and in brain and spleen of scrapie-infected mice. In contrast, the LRP concentration was not significantly altered in these organs from mice infected with the bovine spongiform encephalopathic agent (BSE), which have a lower PrP<sup>Sc</sup> accumulation. LRP levels, however, were dramatically increased in brain and pancreas, slightly increased in the spleen and not altered in the liver of scrapie-infected hamsters. ...

# Information MEDLINE

*(texte uniquement)*

UI - 98057316

TI - The human 37-kDa **laminin receptor precursor** **interacts** with the **prion** protein in eukaryotic cells.

AU - Rieger R

AU - Edenhofer F

AU - Lasmezas CI

AU - Weiss S

LA - eng

MH - Actins/metabolism

MH - Animal

MH - Binding Sites

MH - COS Cells

MH - Cell Line

MH - Eukaryotic Cells

MH - Hamsters

MH - Human

MH - Mice

MH - Mice, Inbred C57BL

MH - PrPSc Proteins/\*metabolism

MH - ProteiPrecursors/chemistry/\*metabolism

MH - Rabbits

MH - Laminin/chemistry/genetics/\*metabolism

MH - Saccharomyces cerevisiae/metabolism

MH - Spodoptera/cytology

SO - Nat Med 1997 Dec;3(12):1383-8.

AB - **Prions** are thought to consist of infectious proteins that cause transmissible spongiform encephalopathies.

According to overwhelming evidence, the pathogenic prion protein **PrPSc** converts its host encoded isoform **PrPC** into insoluble aggregates of **PrPSc**, concomitant with pathological modifications (for review, see refs. 1-3).

Although the physiological role of **PrPC** is poorly understood, studies with **PrP** knockout mice demonstrated that **PrPC** is required for the development of prion diseases.

Using the yeast two-hybrid technology in *Saccharomyces cerevisiae*, we identified the 37-kDa **laminin receptor precursor (LRP)** as **interacting** with the cellular prion protein **PrPC**. Mapping analysis of the **LRP PrP interaction** site in *S. cerevisiae* revealed that **PrP** and **laminin** share the same **binding** domain (amino acids 161 to 180) on **LRP**. The **LRP-PrP interaction** was confirmed in vivo in insect (Sf9) and mammalian cells (COS-7). The **LRP** level was increased in scrapie-infected murine N2a cells and in brain and spleen of scrapie-infected mice. In contrast, the **LRP** concentration

was not significantly altered in these organs from mice infected with the bovine spongiform encephalopathic agent (BSE), which have a lower **PrPSc** accumulation. **LRP** levels, however, were dramatically increased in brain and pancreas, slightly increased in the spleen and not altered in the liver of scrapie-infected hamsters. ...

# Nécessité d'une approche systémique intégrative

- Permet le **regroupement** et l'**organisation** de l'information accumulée.
  - Prend en compte la **totalité des éléments** impliqués.
  - Met l'accent sur l'**interaction** et l'**interdépendance** entre les éléments.
- Engendre des **connaissances pertinentes** sur le problème biologique abordé.

Information

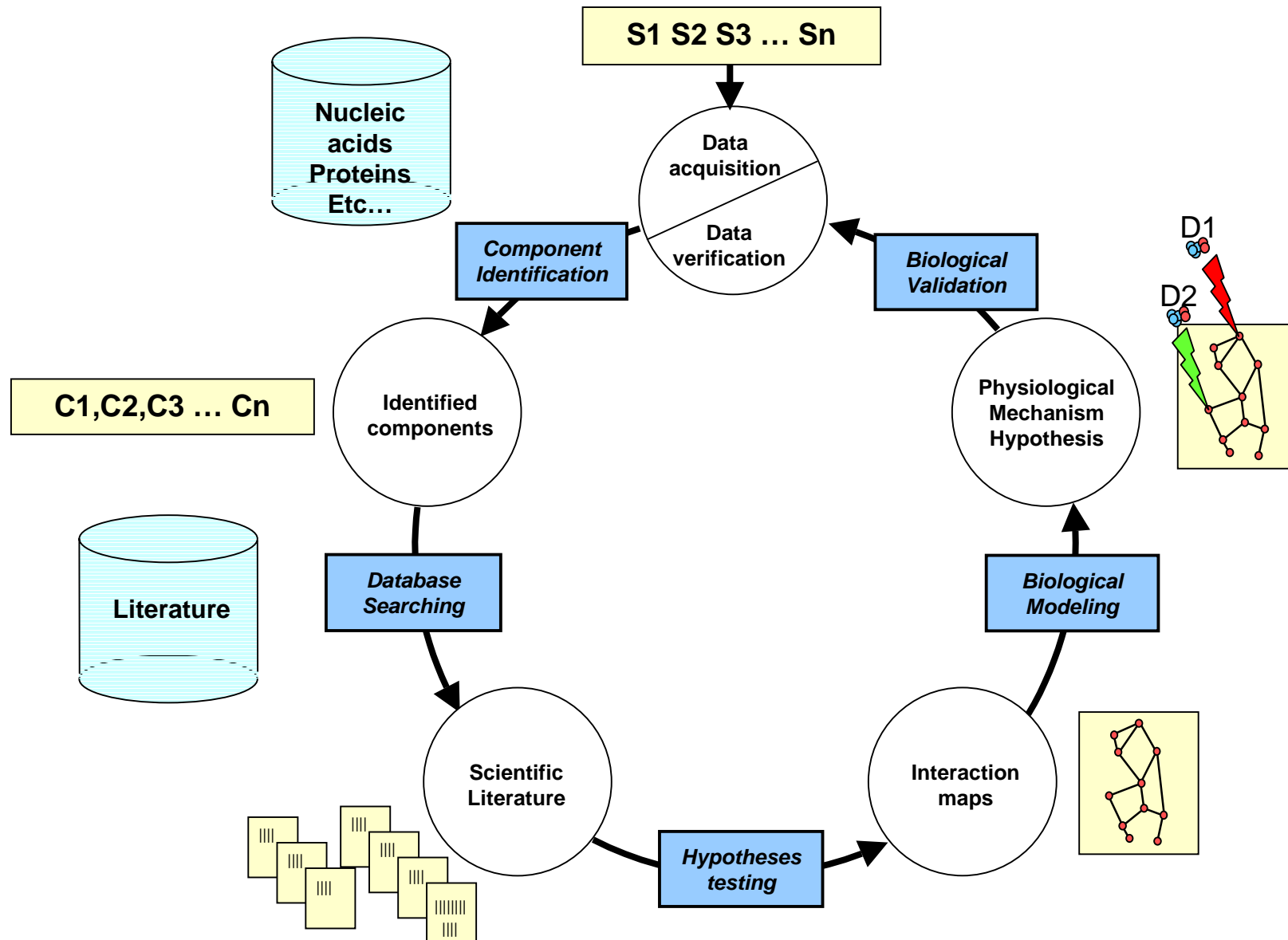


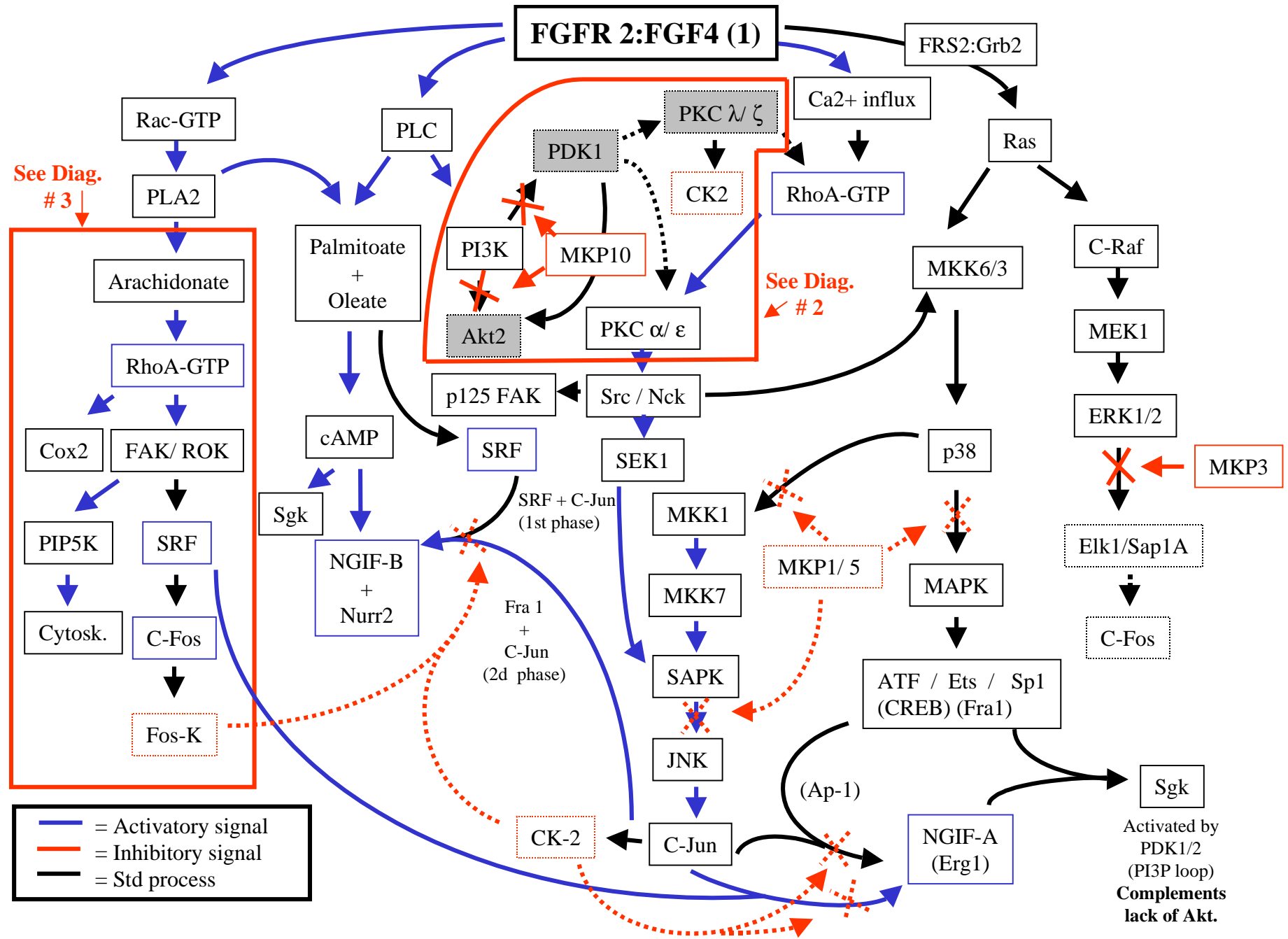
Connaissance



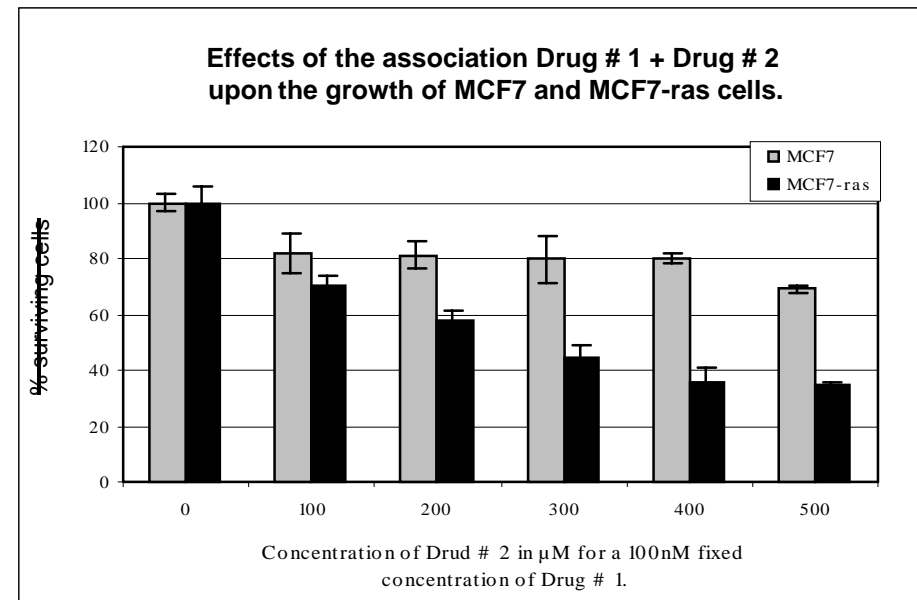
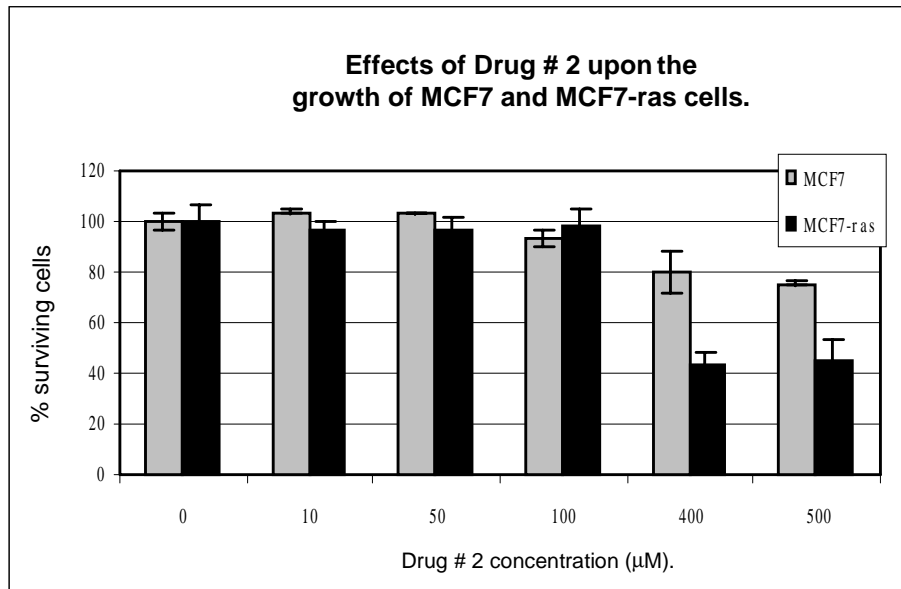
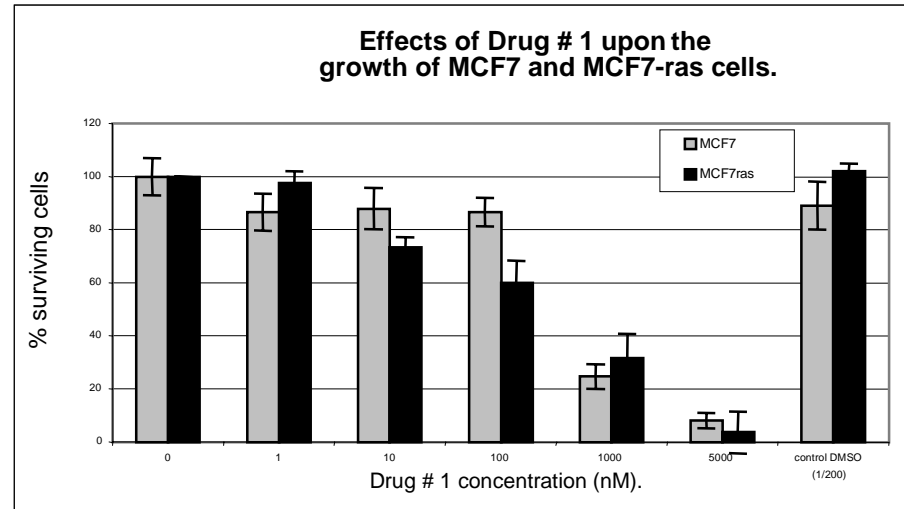
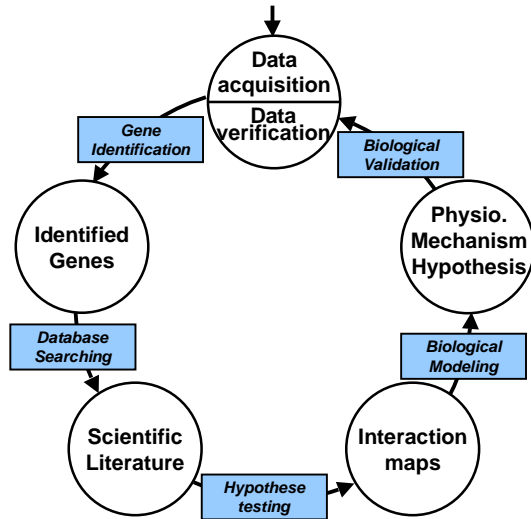
# Le Processus d'Intégration

## *De l'Information à la Connaissance*

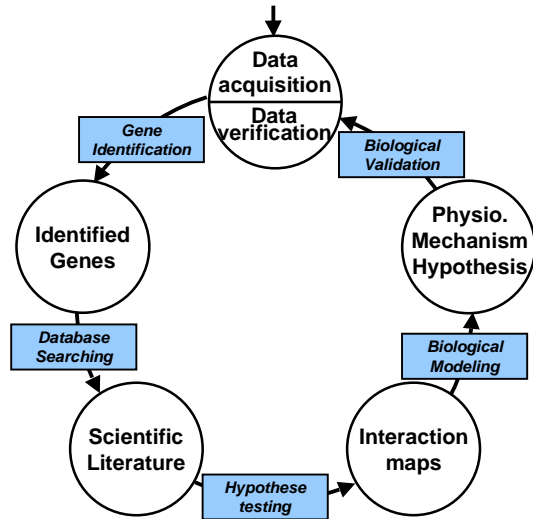




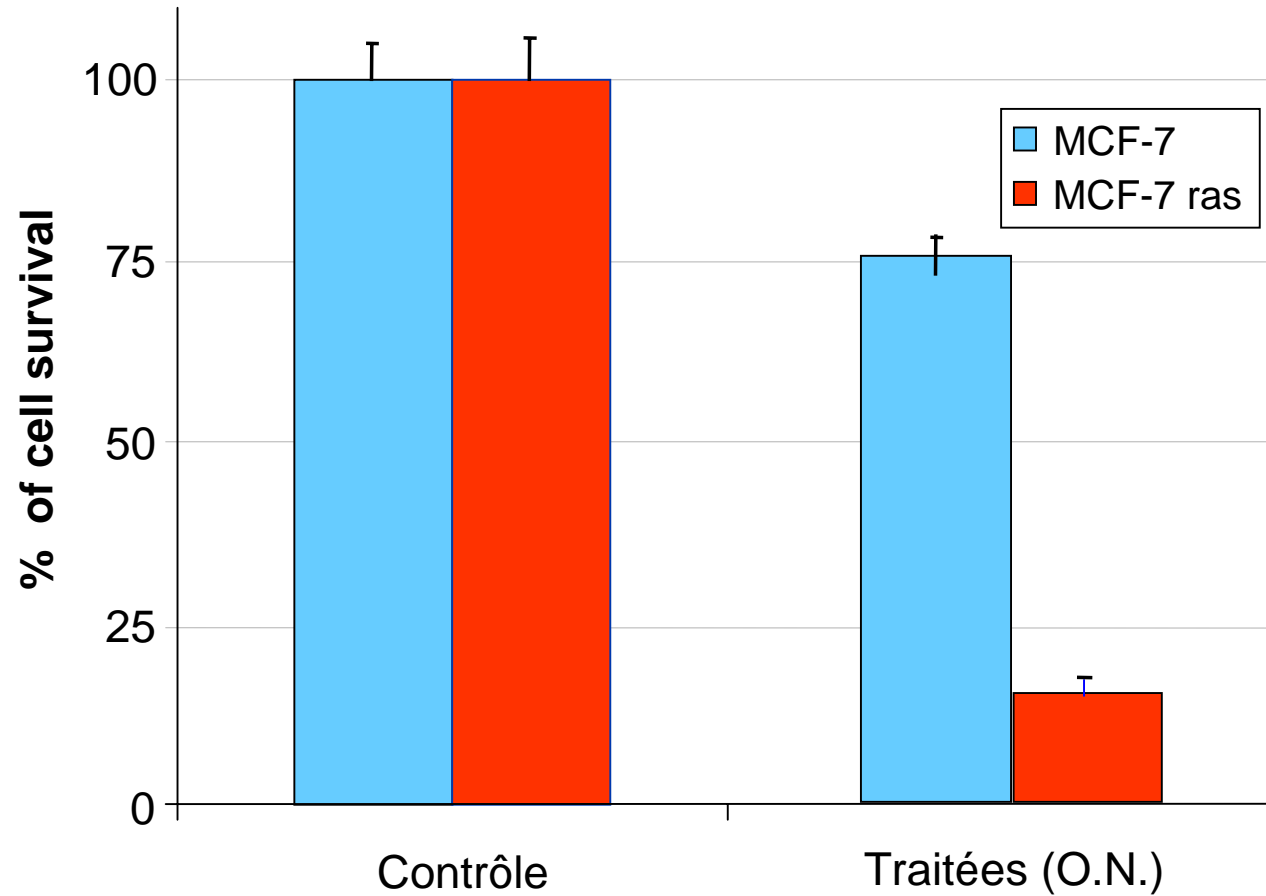
# Validation Biologique



# Validation Biologique



Effects de l'association Drug # 1 + Drug # 2 + Drug 3 sur la croissance des cellules MCF7 and MCF7-ras.



- Cette approche permet, entre-autre, d'améliorer le taux de succès dans le développement du médicament tout en réduisant les risques d'échec.
- Les modèles intégrés permettent en effet
  - D'accélérer et de rationaliser l'identification et la validation des cibles et des modes d'action pharmacologiques;
  - Le sauvetage de molécules qui rencontrent de sérieux problèmes durant les phases tardives de développement; et
  - D'identifier les programmes de développement qui doivent être abandonnés.

### **La capacité de combiner sans à priori :**

- La puissance de traitement de l'ordinateur
- La puissance d'analyse et d'interprétation du cerveau humain.

### **La capacité d'intégrer :**

- La complexité des processus du vivant
- La puissance de réseaux interconnectés des meilleurs spécialistes, **animés par des équipes de généralistes de la complexité du vivant.**

### **Associées à :**

- Des procédés itératifs d'interprétation des résultats.

**Utiliser la complexité comme un outil et ne plus la combattre.**

# Les nouveaux métiers:

**Nous ne sommes plus dans un univers de relations linéaires et additives de type «  $1+1=2$  »**

**Nous faisons face à un univers intégratif où les relations sont de type non linéaire.**

**Pour aborder ce monde de façon cohérente, il sera nécessaire de faire appel à des équipes composées d'individus véritablement pluridisciplinaires, partageant des compétences communes qui réaliseront ces opérations d'intégration.**

**Ceci ne s'adresse pas uniquement au domaine bio-médicale mais reste vrai pour tous les champs d'activité, du scientifique à l'économique en passant par le sociologique.**