



Synthèse de la *Transversale santé* du Mardi 18 septembre 2007

La biologie intégrative : une nouvelle lecture des pathologies

Plus la biologie et la médecine avancent, plus la complexité du vivant semble se faire grande. Ainsi, en thérapeutique, l'efficacité d'une molécule et son absence de toxicité ne découlent pas seulement de sa liaison à une cible, mais aussi d'interactions moléculaires et cellulaires indépendantes de cette action. Pour mieux comprendre la cellule et ses dérèglements, et donc pour mieux traiter les maladies, il faut parvenir à intégrer les multiples données disponibles. Cette biologie « intégrative » ou « systémique » permet de modéliser des réseaux cellulaires faisant intervenir des centaines de molécules, de simuler leur fonctionnement et de proposer des explications physiopathologiques.



Intervenants : Marie Montus, François Iris, Todor Vujasinovic, Francis Lévi,

Grand témoin : Bernard Roques

Pourquoi la génomique est-elle devenue intégrative ?

Marie Montus, responsable du département Evaluation Thérapeutique, Généthon, Evry
montus@genethon.fr



Avec ses quelque 25 000 gènes, ses six transcrits par gène, ses 60 000 milliards de cellules, les centaines de milliers d'interactions qui se déroulent dans chacune d'elles, l'homme est, pour le moins, un « système complexe ». Il y a donc nécessité à le considérer dans sa globalité.

Or la génomique (l'analyse des génomes) issue du séquençage du génome humain, si elle a permis le développement du diagnostic de maladies génétiques puis de tests de susceptibilité génétique à des maladies complexes, ne permet pas de connaître la fonction des protéines. Par exemple, dans le cas de la myopathie de Duchenne, on a répertorié plus de 4 700 mutations dans le gène codant la protéine affectée, la dystrophine, toutes n'aboutissent pas au même phénotype. On est là devant une complexité redoutable.

Tisser des réseaux

La génomique ne peut donc ouvrir la voie à une pharmacologie innovante et efficace que si elle est associée à la transcriptomique (l'étude des transcrits des gènes) et à la protéomique (l'analyse des protéines codées par ces gènes). Avec l'aide d'outils informatiques, il devient alors possible de tisser les réseaux d'interactions qui relient les différentes molécules d'une cellule. La génomique devient ainsi « intégrative ». Elle retrouve ainsi une maxime qui était enseignée voilà vingt ans mais que l'on a un peu perdue de vue : le phénotype est égal au génotype plus l'environnement.

Les voies de transduction cellulaires (signalisation) représentent l'exemple type de cette nécessaire intégration. Ces voies reposent sur des interactions multiples et parallèles entre des dizaines de facteurs. Ces interactions non linéaires et multiparamétriques sont à l'image d'un « plan de métro » ou d'un réseau de serveurs de communication. Dans un but thérapeutique, il devient clair que l'on ne peut être efficace en ne prenant qu'une seule voie, de même qu'il faut emprunter plusieurs lignes de métro pour parvenir en un point.

Dans le cas des tumeurs cancéreuses, par exemple, qui sont par nature très hétérogènes, la biologie intégrative vérifie une pratique clinique empirique : ce sont seulement des combinaisons de produits qui sont efficaces, ou bien des molécules agissant sur plusieurs voies de signalisation, à l'instar du Gleevec (mésylate d'imatinib, traitement de la leucémie myéloïde chronique et des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes), qui est capable d'inhiber plusieurs récepteurs à tyrosine kinase.

Ainsi, si la biologie intégrative a engendré beaucoup de scepticisme, par exemple à l'encontre de chercheurs comme Leroy Hood, elle commence désormais à s'imposer comme une nécessité face à la complexité des mécanismes en jeu dans de nombreuses maladies.

Pour en savoir plus

Généthon

<http://www.genethon.fr/>

Institute for Systems Biology (Seattle)

<http://www.systemsbio.org/>

La modélisation prédictive au service du progrès médical : le cas Creutzfeldt-Jakob

François Iris, président et directeur scientifique de Bio-Modeling Systems (BM Systems), Paris
francois.iris@bmsystems.net



Marie Montus vous a expliqué la complexité du vivant vue sous l'angle de la production des données. Je vais le faire quant à moi à partir de l'angle de l'utilisateur des données.

Qu'est-ce qu'un modèle prédictif ? C'est une cartographie détaillée des mécanismes biologiques associés à un état physiologique, qui permet l'identification directe des cibles moléculaires et des types de modifications qui entraîneront un effet biologique déterminé.

Mais un modèle ne peut être autre chose qu'une approximation de la réalité. On le construit en effet à partir de données toujours incomplètes (mais on ne sait pas jusqu'où), biaisées (mais on ignore comment) et en partie erronées (on ne sait pas jusqu'où). Plus la réalité est complexe, plus le modèle censé la représenter est grossier.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie neurodégénérative invariablement mortelle. L'agent pathogène est la forme anormalement repliée, appelée PrPres, d'une protéine, la PrP. On ne connaît ni les mécanismes pathologiques, ni le mode de propagation de la PrPres, et il n'existe aucun moyen thérapeutique ou préventif.

Le cerveau est constitué de 40 % de neurones, le reste étant formé de cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes) et de microglie. Modéliser une pathologie cérébrale signifie donc modéliser en simultané ce qu'est un neurone, ses différents types, les catégories de cellules gliales, les molécules impliquées, etc. de manière à représenter les interactions entre les différents types de cellules.

Des présomptions de départ...

Notre modèle initial de la MCJ a été construit à partir de publications scientifiques. Il prédisait que des fragments de protéines PrPres obstruaient les canaux calciques sur les neurones, et maintenaient ouverts les canaux calciques sur les astrocytes. Il s'en suivait une intoxication graduelle des neurones en fonctionnement.

Des conséquences directes de ces prédictions indiquaient une augmentation de l'activité ou de l'expression d'une enzyme, la sérine racémase, dans les astrocytes et, au niveau des neurones, des modifications dans l'expression de protéines modulant l'ancrage du cytosquelette à la membrane plasmique, l'eZRINE et la MOÉSINE.

Les expériences sur cellules ont montré que seule la deuxième prédiction était exacte. D'où un nouveau modèle dans lequel les astrocytes et la microglie jouaient maintenant le premier rôle dans la pathologie. Il prédisait l'existence de modifications de la communication entre astrocytes et cellules microgliales, en réponse à la PrPres. En examinant des cerveaux de souris infectées, il est apparu effectivement que la distribution de deux protéines de communication, les connexines 30 et 43, étaient totalement modifiées.

... au modèle physiopathologique final

Notre modèle final indique que les neurones payent le prix d'une activation anormale des cellules gliales. Sous l'effet direct de la PrPres, cette activation entraîne en effet la sécrétion massive de molécules pro-inflammatoires et cytotoxiques, et des vagues anarchiques de calcium, le tout aboutissant à la formation d'un environnement toxique pour les neurones. La MCJ devient une maladie des astrocytes qui tuent les neurones et les cellules gliales par effets collatéraux. Ce nouveau modèle a été validé *in vivo* chez la souris et le hamster aux niveaux moléculaires et fonctionnels, en collaboration avec l'équipe de Jean-Philippe Deslys, du CEA de Fontenay-aux-Roses.

Le faux pour dire le vrai

On voit avec cet exemple comment un modèle biologique peut évoluer en fonction des données qui sont validées ou non *in vivo*. En outre, notre approche diffère du processus classique de gestion des données dans la mesure où nous n'utilisons les bases de données que dans le but de générer des hypothèses que nous allons chercher à démontrer comme étant fausses (sélection négative). Ce qui importe le plus dans un modèle, c'est donc ce qui est faux ! Le contenu de la base n'a plus aucune importance analytique. Si nous n'arrivons pas à démontrer qu'une hypothèse est fausse, cela ne veut pas dire qu'elle est juste mais simplement qu'il faut la prendre en considération. Ce sont ces hypothèses « non détruites » qui, progressivement, vont constituer un modèle biologique valable.

Pour en savoir plus

Bio-Modeling Systems

<http://www.bmsystems.net/>

« **BM Systems : un modèle de biologie intégrative ?** », Dossier Paris Développement, 2007

<http://www.parisdeveloppement.com/la-technopole-parisienne/3-poles-innovants/pole-sante/actualites-du-pole-sante/dossier-medicaments-2007.html>

Bernard Roques, Professeur émérite à l'Université Paris Descartes, vice-président et directeur scientifique de la société Pharmaleads, ancien directeur de l'unité « Pharmacochimie moléculaire et structurale » (Inserm, CNRS, Université Paris 5)
bernard.roques@pharmaleads.com



Vous avez dit très justement, Marie Montus, que le phénotype est la conjonction du génotype et de l'environnement. C'est en fait encore plus compliqué. Par exemple, l'équipe de Jacques Mallet a montré en 2006 que le fœtus disposait de la sérotonine de sa mère pour se développer ; chez la souris, tout du moins, la source principale de sérotonine aux stades précoces du développement est d'origine maternelle et non pas fœtale. Le phénotype est donc influencé par le génotype de la mère.

Quant à la génomique intégrative pour découvrir des médicaments efficaces, c'est effectivement une voie de recherche importante. Mais il ne faut pas perdre de vue, de manière pragmatique, qu'il faut toujours chercher à agir sur les interactions d'un réseau moléculaire en ayant un minimum d'effets secondaires, à prendre les bonnes « lignes de métro » afin d'avoir le moins de soucis possible.

F. Iris

Justement, les modèles intégrés vous indiquent quelles lignes prendre.

B. Roques



Oui, mais pour ce ils ne doivent pas négliger le fait que la pharmacologie consiste à remettre sur le « bon chemin » des processus physiologiques préexistants, qu'il faut d'abord bien connaître. Le Gleevec que vous avez cité est un hasard formidable puisqu'au départ cette molécule était censée être très sélective. Faire de la biologie intégrative implique donc de savoir comment le système fonctionne chez un individu non malade afin d'analyser où sont les changements importants dans le système malade.

La modélisation dynamique de phénomènes physiopathologiques complexes et l'identification de cibles thérapeutiques

Todor Vujasinovic, cofondateur et directeur de la modélisation d'Helios Biosciences, Créteil
todor.vujasinovic@heliosbiosciences.com



Les échecs de développement de nouveaux médicaments sont dus à 30 % au fait que l'on ne « tape » pas sur les bonnes cibles. Ce n'est guère étonnant puisque même une fonction physiologique très élémentaire met en jeu une centaine de protéines au moins. Un réseau de signalisation au sein des lymphocytes T implique au moins 350 protéines et 1 500 interactions. A cette complexité topologique s'ajoute une complexité dynamique puisque les comportements des différentes molécules sont très hétérogènes et variables dans le temps, et qu'ils s'influencent les uns les autres. Comment, dès lors, identifier les bonnes cibles thérapeutiques pour des maladies d'origine multifactorielle ?

Donner du sens au réseau

Pour commencer à donner un sens à de tels réseaux, la première tâche consiste à considérer qu'un réseau repose toujours sur des unités de base et des boucles de rétro-contrôle positif ou négatif. Ainsi un réseau de signalisation comporte des couples ligands-récepteurs entraînant des cascades intracellulaires de protéines de signalisation qui aboutissent à des cascades transcriptionnelles qui modifient elles-mêmes le patron d'expression des récepteurs.

Une fois que l'on possède ces données (qui fait quoi dans la cellule), il faut analyser la topologie du réseau (quelles sont les interactions entre molécules) pour générer des hypothèses. Ce modèle reste cependant statique tant que l'on travaille pas sur des séries temporelles permettant de comprendre la « trajectoire » qui fait passer une molécule d'un état à un autre.

Dans un modèle dynamique, on part du principe que le réseau moléculaire est orienté vers une résultante. Il s'agit donc de décrire le comportement au cours du temps d'une molécule C en fonction du comportement d'une molécule A et d'une molécule B, par exemple, et de renouveler l'opération pour toutes les molécules du réseau. Cette description prend la forme d'équations différentielles du type $XC=f(XA, XB, p, t)$ à partir desquelles on peut faire des simulations, autrement dit de l'expérimentation *in silico*.

Identifier des cibles

Bien sûr, on ne connaît jamais le réseau dans sa totalité. Le modèle est donc imparfait mais son but est de générer des hypothèses, non de représenter la réalité.

Helios Biosciences a ainsi construit un modèle dynamique de la réponse lymphocytaire lors de la présentation d'antigènes, Immuno-Dyn. Partant de ce modèle, qui intégrait 338 molécules, 1 518 interactions et 2174 paramètres, nous avons effectué près de 2 000 simulations qui ont permis de sélectionner 27 cibles dont l'inhibition est immuno-suppressive. La moitié avaient été testées par invalidation (*knock-out*) dans la littérature, nous permettant d'estimer le taux de validation des prédictions du modèle à 72 %. Six cibles inédites sont en cours de validation expérimentale.

Cette méthodologie est actuellement appliquée pour un projet sur le cancer de la prostate et dans deux projets européens, Valapodyn (*Validated predictive dynamic models of complex intracellular pathways related to cell death and survival*), destiné à sélectionner et valider de nouvelles cibles impliquées dans des maladies neurodégénératives, et Tempo (*Temporal Genomics for Tailored Chronotherapeutics*), que Francis Lévi et Jean Clairambault vont détailler ci-après.

Pour en savoir plus

Helios Biosciences

www.helios-bioscience.com

« **La modélisation dynamique au service de la sélection et de la validation des cibles thérapeutiques** », dossier Paris Développement, 2007

<http://www.parisdeveloppement.com/la-technopole-parisienne/3-poles-innovants/pole-sante/actualites-du-pole-sante/dossier-medicaments-2007.html>

Horloges circadiennes et chronothérapeutique des cancers

Francis Lévi, directeur de l'unité Inserm U776 « Rythmes biologiques et cancers », Université Paris-Sud 11, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
levi-f@vjf.inserm.fr



Voilà dix ans a été découvert chez les mammifères le premier gène des horloges présentes dans la plupart des cellules de l'organisme, le gène *clock* ; son homologue a été isolé quelques années plus tard chez l'homme. Les activités transcriptionnelles des douze gènes connus de ces horloges moléculaires (les oscillateurs périphériques) sont rythmiques : leur expression peut varier de plusieurs centaines de fois au cours des 24 heures. Cette expression est coordonnée par une horloge circadienne centrale (présente dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus), par l'intermédiaire du cycle activité-repos, des prises alimentaires, des sécrétions hormonales, et par les voies neuroanatomiques sympathiques et parasympathiques.

Cancer et dérèglement de l'horloge

Dans les tumeurs cancéreuses, cette expression rythmique des gènes d'horloge est dérégulée. Or les gènes d'horloge comme *Per1* et *Per2* contrôlent l'expression de gènes du cycle cellulaire et la division cellulaire elle-même. Le dérèglement de l'horloge moléculaire, par exemple une moindre expression de *Per1*, pourrait donc accélérer la prolifération cellulaire cancéreuse

D'ailleurs, des molécules qui activent la prolifération cellulaire, comme EGF (facteur de croissance épidermique), le TGF alpha, la prokinétine 2 ou la cardiotrophin-like cytokine apparaissent impliquées dans la régulation de la physiologie circadienne.

Parallèlement, on sait depuis longtemps que la toxicité des médicaments peut varier selon le moment de leur administration. En effet, plusieurs systèmes qui interviennent dans la détoxification des médicaments, comme les cytochromes P450, sont sous le contrôle de facteurs de transcription, eux-mêmes transcrits de façon rythmique sous le contrôle de l'horloge circadienne.

Une chronothérapie sur mesure

L'idée d'une administration des médicaments tenant compte des rythmes circadiens a donc fait son chemin. En 1992, elle a tout d'abord permis de mettre en évidence l'activité de l'oxaliplatine (Eloxatine®) dans le cancer colo-rectal, et ce médicament a été ensuite développé avec succès par Debiopharm, puis Sanofi. Les études expérimentales chez l'animal ont montré que la toxicité comme l'efficacité des agents anticancéreux varient de plus de 50 % selon le moment de leur administration. De nombreuses études cliniques ont validé le principe de la chronothérapie anticancéreuse chez l'homme. Selon le dernier essai mené chez 554 patients atteints de cancer colorectal métastatique (association de 5-fluorouracile, de leucovorine et d'oxaliplatine), l'administration chronothérapeutique n'est efficace pour prolonger la survie que chez les hommes, et pas chez les femmes.

Ces résultats cliniques et d'autres résultats expérimentaux nous ont incité à proposer le programme Tempo (*Temporal Genomics for Tailored Chronotherapeutics*, octobre 2006-septembre 2009). Notre hypothèse est que la dérégulation de l'horloge circadienne et du cycle cellulaire dans les tissus cancéreux est associée à une croissance plus rapide des tumeurs et à une mortalité plus élevée. Le but du projet est de comprendre les mécanismes en jeu dans cette dérégulation, en particulier ceux liés au sexe, afin de personnaliser la chronothérapie des cancers.

Jean Clairambault, chercheur dans l'unité U776 et à l'Inria (Institut national de recherche en informatique et en automatique), Rocquencourt

jean.clairambault@inria.fr



Au sein du projet Tempo, l'objectif de l'équipe de l'Inria de Rocquencourt (avec les projets Bang et Contraintes) consiste à modéliser le fonctionnement des horloges cellulaires périphériques et de l'horloge cérébrale centrale, et du couplage de ces horloges avec le cycle cellulaire. De plus, nous modélisons l'action de deux types de médicaments anticancéreux, l'irinotécan et les inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes (cdki), en prenant en compte le polymorphisme génétique des enzymes de détoxification et les mécanismes de résistance des cellules aux médicaments. Ainsi, l'irinotécan, utilisé dans le traitement du cancer colo-rectal avancé, est un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I qui induit des lésions de l'ADN des cellules cibles.

Un modèle du cycle cellulaire

Nous avons d'abord modélisé le cycle cellulaire avec ses transitions de phase G1-S et G2-M. Ce sont les transitions de phase qui sont les plus importantes car c'est à leur niveau qu'agissent les médicaments comme l'irinotécan par blocage, le plus souvent secondaire à des lésions de l'ADN, de la transition G2-M. On peut décrire ces transitions par des équations. Il en ressort un facteur, l'exposant de Malthus, qui gouverne le comportement de croissance de la population de cellules et qui est susceptible d'être corrigé par l'action des médicaments.

On peut ensuite ajouter d'autres briques au système : la protéine p53 et son partenaire Mdm2, qui sont sous la dépendance de l'horloge circadienne, et qui contrôlent les transitions de phases du cycle cellulaire, notamment le passage en mitose (phase M). Ces deux protéines contrôlent les systèmes de réparation de l'ADN. En cas de lésions de l'ADN, elles bloquent la division des cellules endommagées jusqu'à ce que les lésions soient réparées. Mais si ces dommages sont irréparables, p53 détermine l'autodestruction de la cellule (en déclenchant l'apoptose).

A l'Inria, nous avons pu concevoir un premier modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique du comportement d'une population de cellules tumorales en intégrant p53 et Mdm2 et différents facteurs : les concentrations d'irinotécan, la résistance des cellules au produit (pompes à efflux actif), et comme résultante les dommages produits sur l'ADN des cellules cancéreuses par le médicament.

Définir quand les dommages sont irréversibles

Ce modèle nous a permis de prédire que lorsque l'irinotécan est administré en opposition de phase avec la topoisomérase I, les dommages à l'ADN sont réversibles car réparés par les oscillations de p53 ; en revanche, si la perfusion se produit en phase avec la topoisomérase, les dommages sont irréversibles, les oscillations de p53 ne pouvant plus les réparer et les cellules tumorales finissent alors par mourir par apoptose.

L'objectif de cette stratégie de modélisation mathématique est d'aboutir à une chronothérapie des cancers optimisée et adaptée au profil de chaque patient, en prenant en compte en particulier les mécanismes enzymatiques de traitement cellulaire, ou de transport par efflux actif hors de la cellule, des médicaments et de leur polymorphisme génétique (variations génétiquement déterminées entre les patients des vitesses de dégradation des molécules étrangères à la cellule, notamment).

Pour en savoir plus

Inserm U776

<http://rbc.vjf.inserm.fr/>

Tempo

<http://www.chrono-tempo.org/>

Projet Bang

<http://www-c.inria.fr/bang/index.html>

Projet Contraintes

<http://www.inria.fr/recherche/equipements/contraintes.fr.html>



Patrice Denèfle, directeur de la R&D, Généthon

Les réseaux ont une forte redondance. Comment envisagez-vous ce problème ?

T. Vujasinovic

La redondance ne signifie pas que les molécules aient exactement le même rôle. Quand on intègre la dimension dynamique de la réponse, on se rend compte que les voies et les molécules apparemment redondantes n'interviennent pas forcément au même moment, à la même vitesse ou avec la même intensité.

B. Roques

La chronothérapie est devenue une réalité. Pour citer un autre domaine que la cancérologie, la variation de libération des enképhalines dans le noyau accumbens du cerveau suit une variation temporelle très importante si bien que leur effet antidépresseur varie au cours du temps.

Le point passionnant est de montrer que l'on peut agir sur le cycle cellulaire à des temps déterminés différents ; on devrait donc arriver à optimiser l'efficacité des anticancéreux.

Quelles sont les différences et les points communs entre les deux approches de modélisation décrites auparavant ?

F. Iris

Selon moi, ces approches ne s'adressent pas au même niveau. La modélisation mathématique des réseaux fait sens lorsque l'on a une bonne idée des voies importantes sur lesquelles agir. Les modèles prédictifs que je propose sont destinés à éliminer par sélection négative les voies qui ne mènent à rien.



T. Vujasinovic

A mon avis, on ne voit pas la réalité avec les mêmes lunettes. On peut imaginer que, dans dix ans peut-être, les deux approches convergeront. BM Systems définit le fonctionnement du système biologique d'intérêt de façon la plus exacte possible et essaie de le valider *in vivo* pour élaborer un nouveau modèle. Helios part d'un réseau plus large comptant plus d'inconnues et utilise la modélisation dynamique pour produire de nouvelles hypothèses, notamment thérapeutiques, dans une logique de « *data mining* » qui consiste à classer des actions moléculaires par des simulations *in silico*.

B. Roques

Ce qui est intéressant dans le modèle proposé par Hélios c'est la possibilité de le tester par « perturbation » dynamique. Le problème c'est la construction de départ car même si l'on peut la perfectionner au fur et à mesure du résultat des perturbations, il est difficile d'affirmer que le poids mis sur certaines interactions (350 protéines ... 1500 interactions c'est bien peu !) ne favorise pas un modèle par rapport à un autre peut-être plus proche de la réalité. Le succès du modèle « immunologique » est impressionnant surtout si les cibles nouvelles sont validées, mais c'est un exemple simple par rapport à la complexité des réseaux intracellulaires qui règlent les fonctions vitales (divisions, expressions, mort cellulaire, stockage mnésique etc., et bien sûr leur dysfonctionnement).

F. Lévi

Les deux approches sont complémentaires. Nous sommes au tout début de la biologie des systèmes et l'intérêt de chaque approche se dégagera avec le temps. J'attends d'abord de l'approche mathématique une économie de manipulations expérimentales, car elle est capable de mettre le doigt sur des éléments principaux et secondaires dans un système biologique.

J. Clairambault

Pour le modélisateur, le but n'est pas seulement d'exploiter des données obtenues par les biologistes. Il s'agit aussi de trouver un langage, c'est-à-dire les règles mathématiques qui mettent la physiologie en équations.

P. Denèfle

La biologie intégrative, ce n'est ni la transcriptomique intégrative, ni la protéomique intégrative, mais une démarche multidisciplinaire (n'oublions pas les physiciens et les chimistes). C'est une démarche qui va plus loin que le simple « *data mining* ».



Bernard Calvino, directeur du mastère en Bio-Ingénierie de l'ESPCI

Comment intégrez-vous dans votre modèle d'horloge les effets opposés de l'administration par bolus (injection intraveineuse d'une forte dose) ou par perfusion ? Par ailleurs, votre modèle donne l'impression d'une horloge fermée, indépendante des facteurs extérieurs.

F. Lévi

Le premier fait est bien connu. L'administration de 5 fluorouracile (5-FU) en bolus provoque principalement une toxicité hématologique alors que la perfusion continue provoque des toxicités muqueuses et cutanées. Cependant nous avons montré dans un ensemble d'essais cliniques que l'administration de 5-FU de façon chronomodulée, avec un pic à 4 h du matin permettait de diminuer de 80 % sa toxicité par rapport à une perfusion continue ou à une perfusion chronomodulée dont le débit maximal a lieu à 16 h. L'équipe d'Albert Goldbeter (Unité de chronobiologie théorique, Université Libre de Bruxelles) sur l'interaction entre l'horloge circadienne, le cycle cellulaire et la pharmacologie du 5-FU a confirmé cela par une approche de modélisation de la régulation circadienne du cycle cellulaire.

Le système circadien fonctionne de façon endogène, sans nécessité d'une alternance lumière-obscurité ni d'un cycle environnemental, et ce, de la cyanobactérie à l'homme. Les horloges biologiques sont remises à l'heure par la lumière, l'obscurité, l'alimentation et les rythmes sociaux. L'horloge moléculaire régule de façon unidirectionnelle un grand nombre de fonctions du métabolisme et de la prolifération. Cependant, elle peut être remise à l'heure ou modifiée par de nombreuses interventions (prise alimentaire, certains médicaments, environnement, cytokines, etc.). Il s'agit donc d'un système ouvert, en prise sur l'ensemble des événements cellulaires et moléculaires qui surviennent dans l'organisme.

Le débat s'est poursuivi autour d'un verre avec de nombreux auditeurs



Sylvie Dumas, Hélios Biosciences
Patrick Terroir, Medicen
Estelle Habert-Ortoli, Paris
Développement



Bernard Roques, Université
Paris Descartes



Cécile Germain, Alma Consulting



Sylvie Dumas et Todor Vujasinovic,
Hélios Biosciences



Todor Vujasinovic, Hélios Bioscience,
Jean Clairambault, Inria