Системная биология, лечение рака и будущее медицины

Андрей Зиновьев

Computational Systems Biology of Cancer
Institut Curie
Paris, France

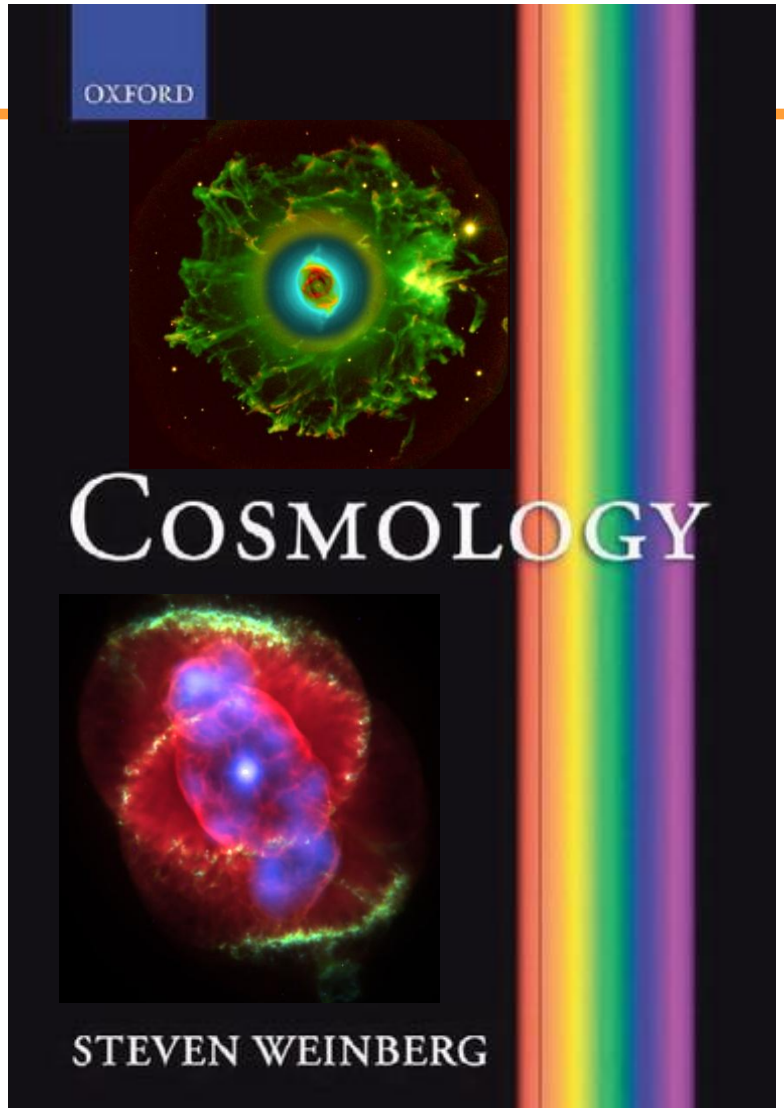
Curriculum Vitae (Google:Zinovyev)

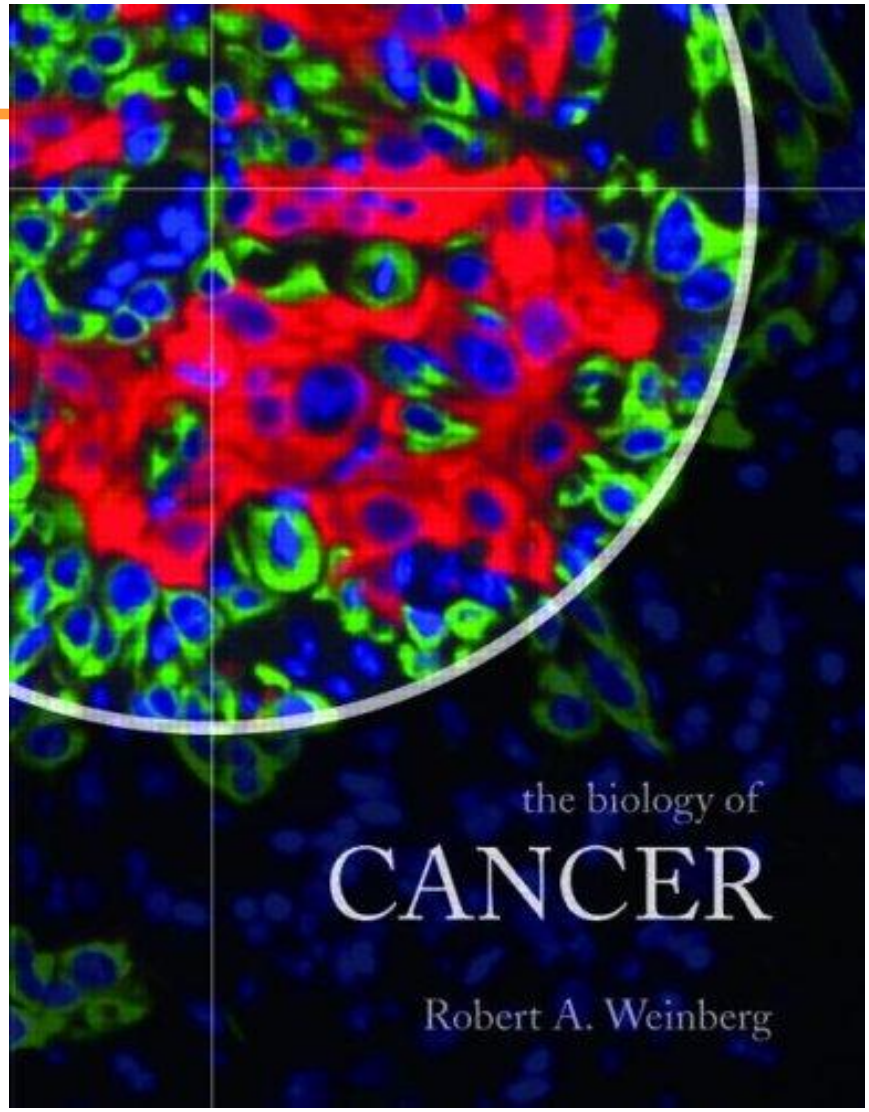
- **КГУ: Теоретическая физика (руководители Е.В. Савельев, А.М. Баранов)**: космология, теория гравитации, модели ранних стадий Вселенной (1993-1997)
- Разработка научного и бизнес- программного обеспечения (1997-2001)
- **Кандидантская в мат.методах анализа данных (руководитель А.Н.Горбань, ИВМ СО РАН)**: новые методы анализа данных, применения в экономике, социологии, политологии, индустрии, медицине, мол.биологии (1999-2001)
- **Биоинформатика**: анализ генетических последовательностей, распознавание генов, визуализация данных (2001-2005)
- **Химическая кинетика**: методы редукции моделей для сетей химических реакций (с 2003)
- **Вычислительная системная биология рака:** математические модели молекулярных механизмов развития рака (с 2004)

Институт Кюри
100 лет борьбы и изучения рака

План лекции

- Почему мы занимаемся исследованиями рака?
- Что такое системная биология?
- Каким образом системная биология подходит к изучению рака?
- Возможное будущее медицины в лечении рака





institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Что такое рак?

- Заболевание, характеризующееся появлением и ростом опухоли
- Большая часть раков развивается из эпителиальной ткани
- Способность к метастазированию
- Роль наследственности
- Роль вирусов
- Роль мутаций

Состояние лечения рака

- Рак так же стар как и существование многоклеточных организмов
- Прогресс в лечении рака реален, но недостаточен
- Проблема рецидива не решена
- Необходимы радикально новые лекарства

Почему мы занимаемся исследованиями рака?

- **Гуманистическая причина**
  - население стареет, во многих странах рак является причиной смертности номер один
  - Убивает больше людей чем СПИД, малярия, туберкулез
  - 2008 год: 7.6 млн смертей (17 млн в 2030) и 12.7 новых случаев
- **Научно-познавательная причина**
  - для того, чтобы бороться с раком необходимо понять работу нормальной клетки
  - исследования рака являются примером хорошо организованного научного проекта с хорошо измеряемым прогрессом

Что такое системная биология?

Что такое биологическая функция?

Может ли биолог починить радио?

Lazebnik, Can a biologist fix a radio?--Or, what I learned while studying apoptosis, Cancer Cell 2002, 2(3):179-82

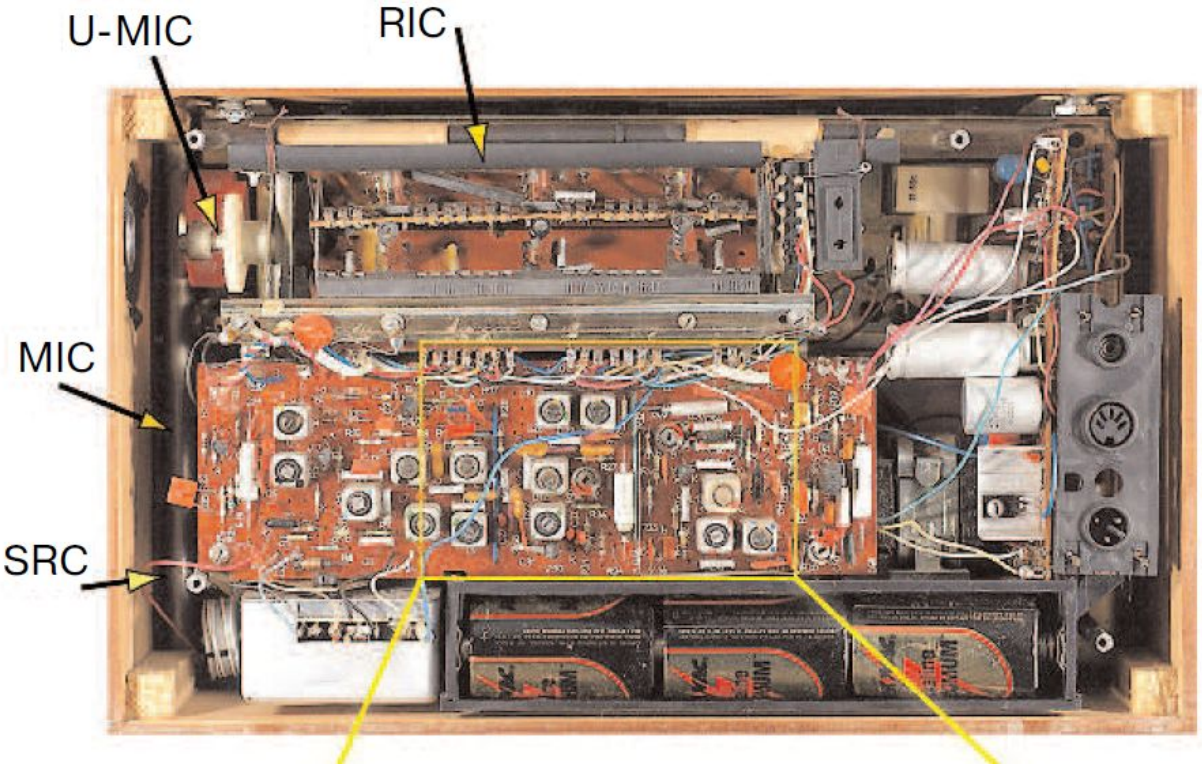
institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Может ли биолог починить радио?

Lazebnik, Can a biologist fix a radio?--Or, what I learned while studying apoptosis, Cancer Cell 2002, 2(3):179-82

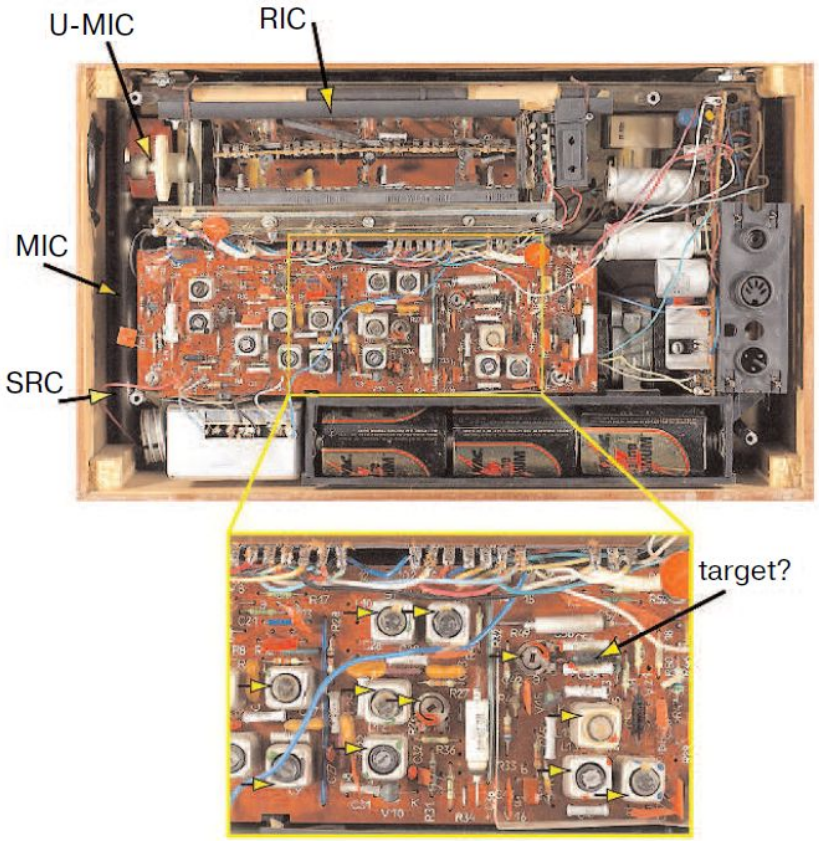


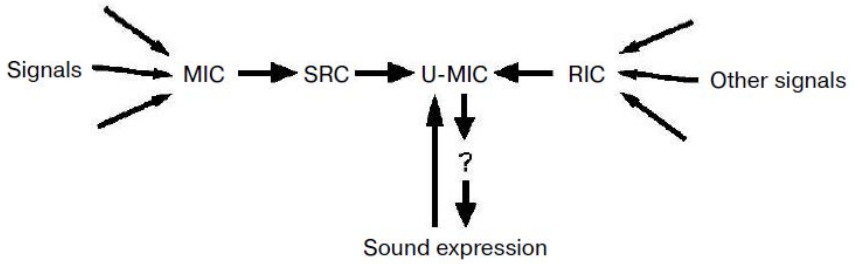
SRC – Serendipitously
MIC – Most Important Component
RIC – REALLY Important Component
U-MIC – Undoubtedly Most Important Component

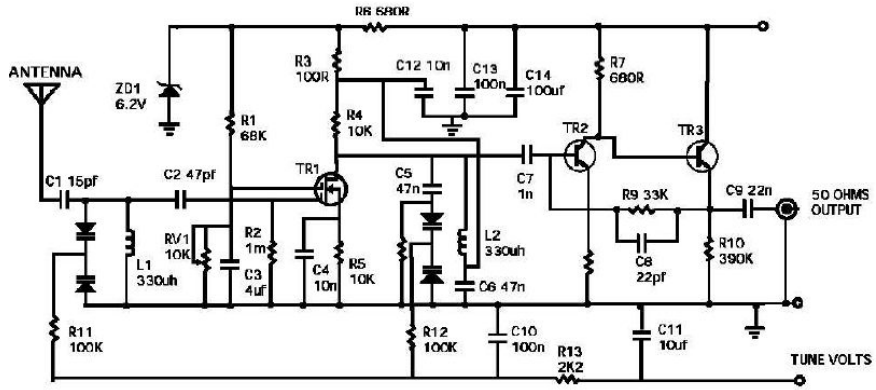
institutCurie

Может ли биолог починить радио?

Lazebnik, Can a biologist fix a radio?--Or, what I learned while studying apoptosis, Cancer Cell 2002, 2(3):179-82







institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Метафора арифметики: вид на биологию из точных наук

“Биологические” факты:

1+2=
3!

2+4=
6

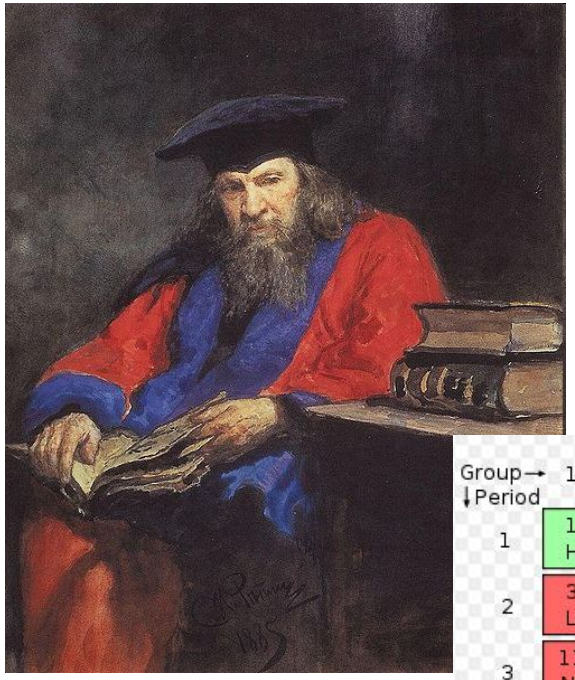
4>2!!!

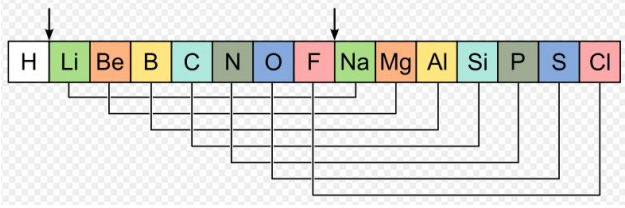
6*5=30!!
!

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
3	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
4	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
5	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
6	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
7	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
8	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80
9	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90
10	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

“Системная биология”: понятия числа, числового порядка,
алгебры => **математика**…

Химия до таблицы Менделеева

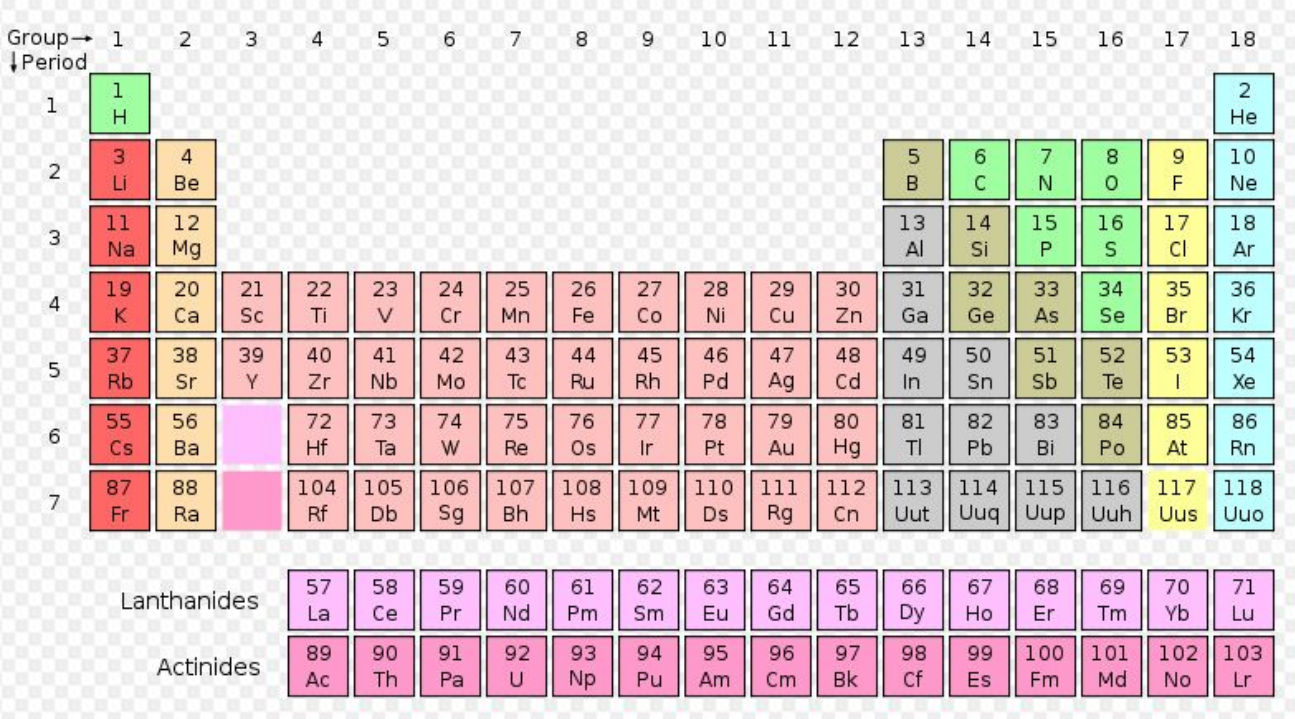




Newlands' law of octaves

1. chlorine, bromine, and iodine
2. calcium, strontium, and barium
3. sulfur, selenium, and tellurium
4. lithium, sodium, and potassium

Döbereiner’s triads



institutCurie

Количество => Качество,
Впечатления => Знания

Количество переходит в **Качество**!

… превращать сырой материал наших чувственных впечатлений в знание объектов…

Гегель

Кант

Два типа системной биологии

2001

Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2001. 2:343–72

A New Approach to Decoding Life: Systems Biology

Trey Ideker[1,2], Timothy Galitski[1], and Leroy Hood[1,2,3,4,5]
Institute for Systems Biology[1], Seattle, Washington 98105; Departments of Molecular Biotechnology[2], Immunology[3], Bioengineering[4], and Computer Science and Engineering[5], University of Washington, Seattle, Washington 98195; e-mail: ideker@systemsbiology.org, tgalitski@systemsbiology.org, lhood@systemsbiology.org

881 citations

…изучать биологические системы путем их систематического **возмущения и наблюдения** *за откликом генов, белков и информационных путей и объединения этой информации в математические модели*

Собирание марок

2002

REVIEW

Systems Biology: A Brief Overview

Hiroaki Kitano

To understand biology at the system level, we must examine the structure and dynamics of cellular and organismal function, rather than the characteristics of isolated parts of a cell or organism. Properties of systems, such as robustness, emerge as central issues, and understanding these properties may have an impact on the future of medicine. However, many breakthroughs in experimental devices, advanced software, and analytical methods are required before the achievements of systems biology can live up to their much-touted potential.

Since the days of Norbert Weiner, system-level understanding has been a recurrent theme in … must first examine how the individual components dynamically interact during … periments to identify specific interactions and conducting extensive literature surveys. Several attempts are under way to create a large-scale, comprehensive database on gene-regulatory and biochemical networks (*4*). Although such databases are useful sources of knowledge, many network structures remain to be identi- … on expression profiling, or other clustering analysis is used to identify genes that are coexpressed with genes of known function (*5*, *6*). Although

1848 citations

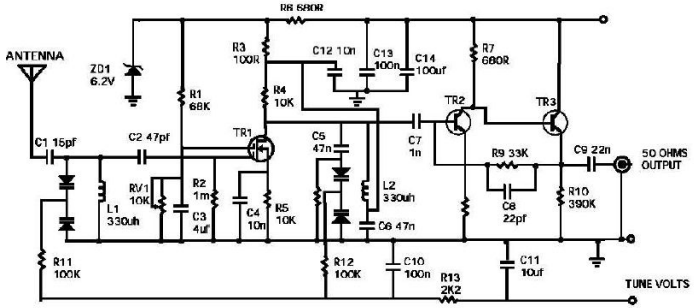
…изучение структуры и динамики **функций** *клетки и организма, а не характеристик изолированных частей клетки, уделяя особенное внимание emergent свойствам*

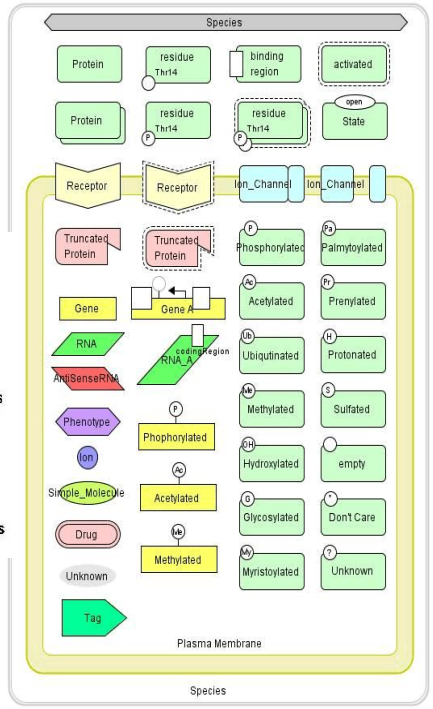
Создание бесплодных абстракций

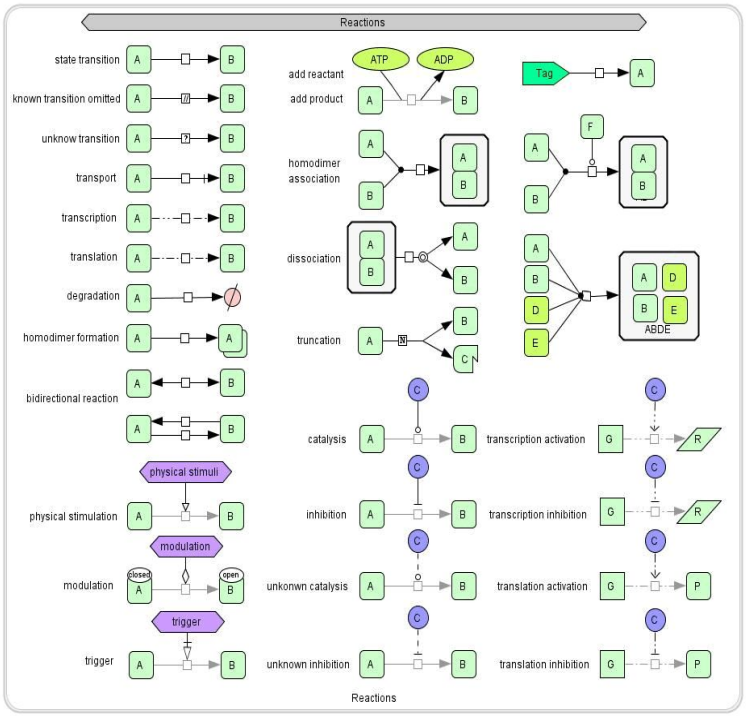
Первостепенные задачи системной биологии

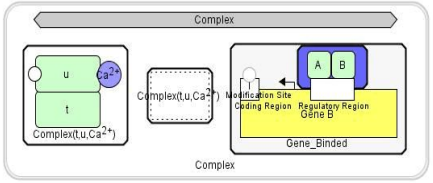
- Систематизация, стандартизация и формальное представление знаний в молекулярной биологии
- Систематический сбор глобальных числовых данных о функционировании живой клетки
- Объяснение наблюдений молекулярной биологии на основе формальных (математических) моделей

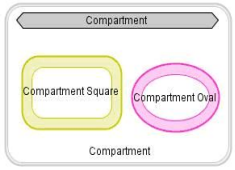
Systems Biology Graphical Notation Language (www.sbgn.org)

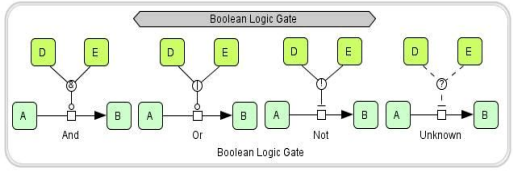










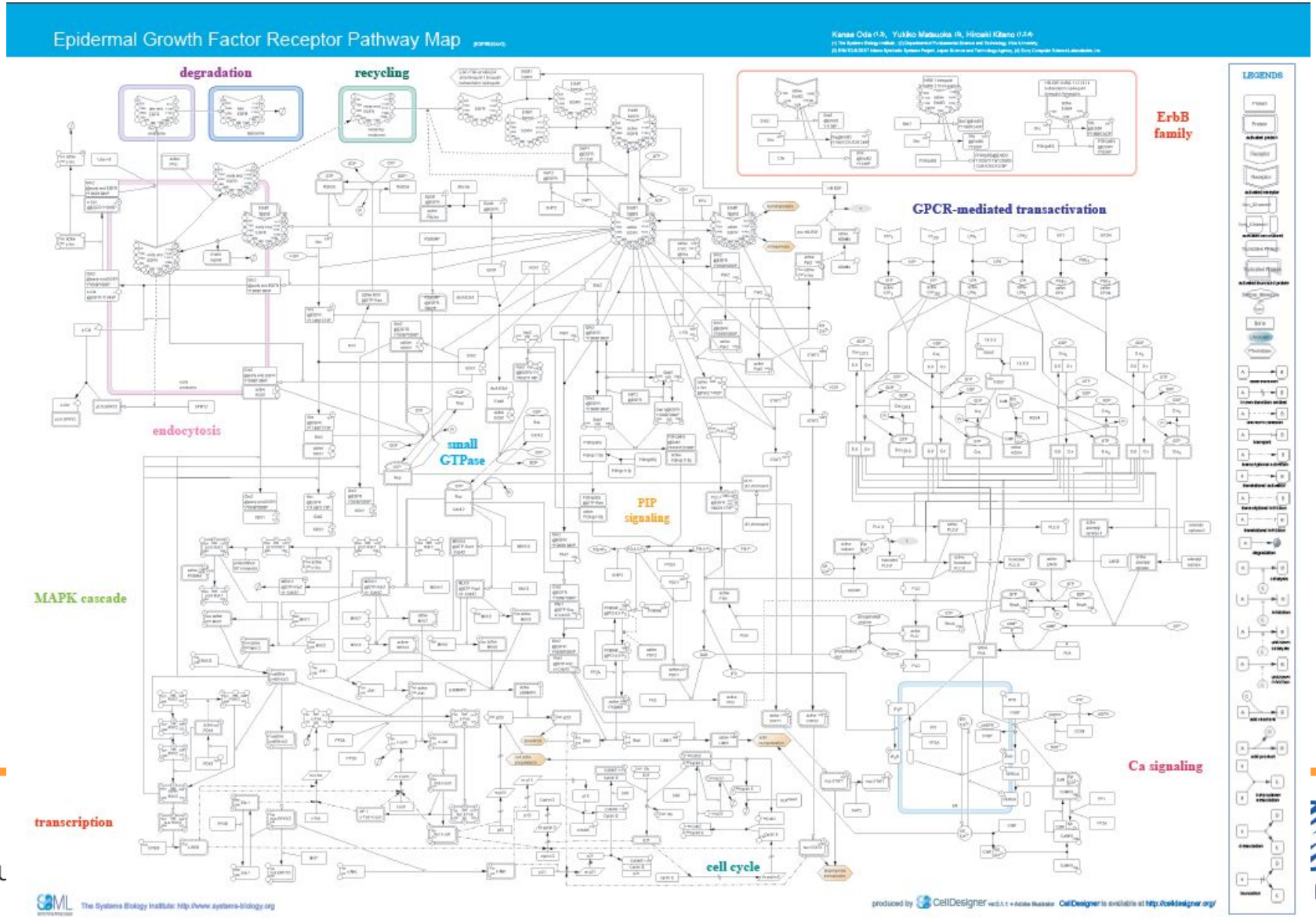


institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Kitano's Comprehensive map of EGFR signalling (Oda et al., Mol Syst Bio, 2005)



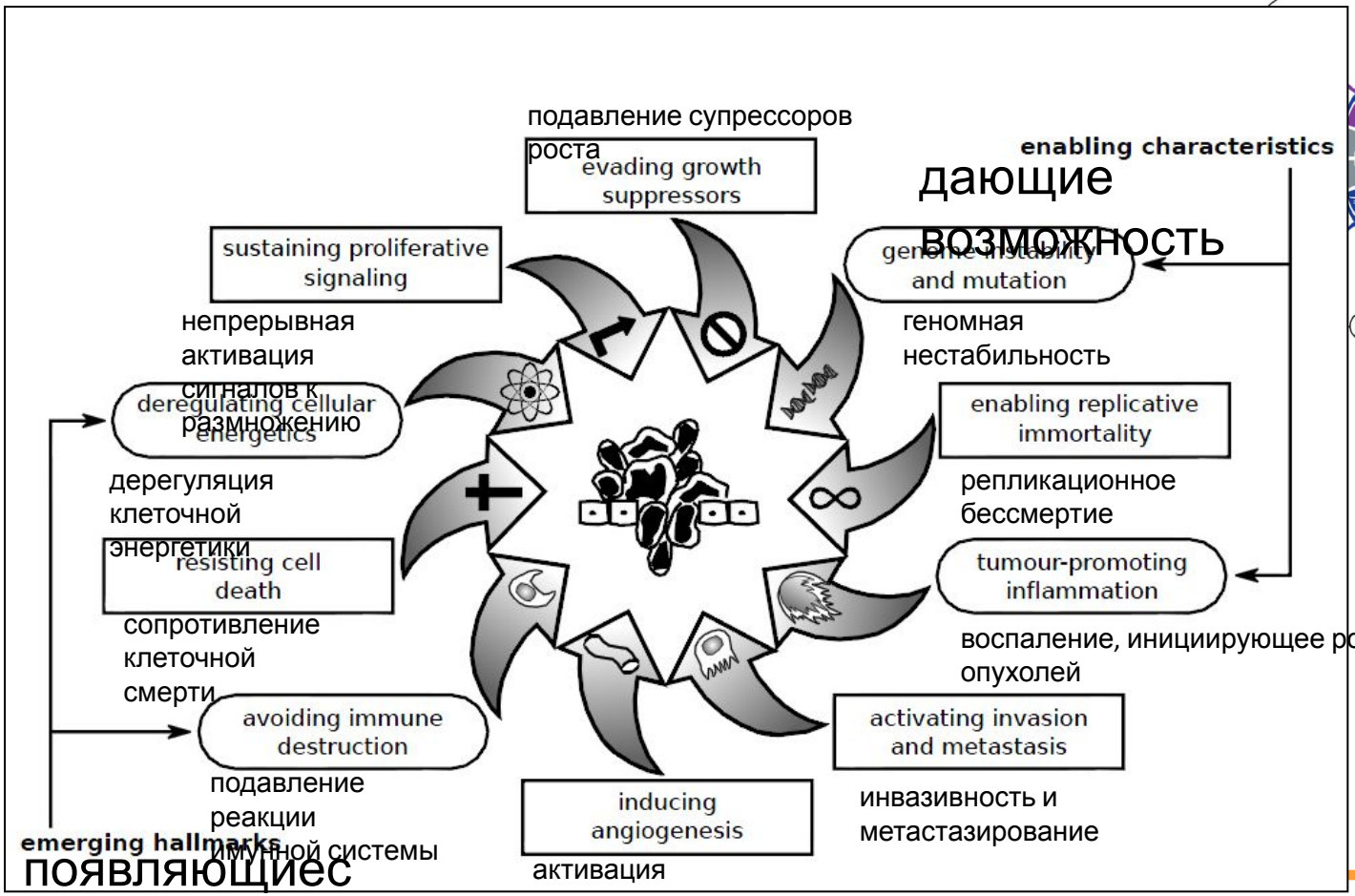
institu

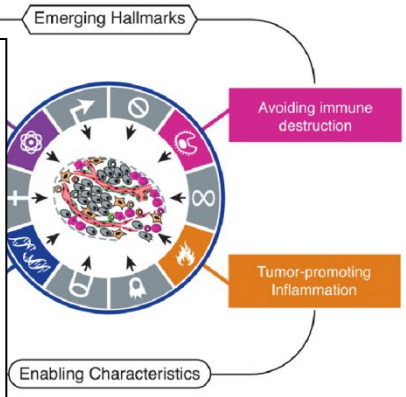
PARIS

Системнобиологический подход к изучению рака

- Собрать систематическую и глобальную информацию о работе раковой и нормальной клетки
- Сравнить их между собой
- Отличить driver и passenger изменения
- Предложить способы воздействия на driver изменения, так чтобы не нарушать работу нормальных клеток
- Предложить формальное описание процессов объясняющее различия из биохимии клетки

Отличительные особенности (hallmarks) раковых клеток





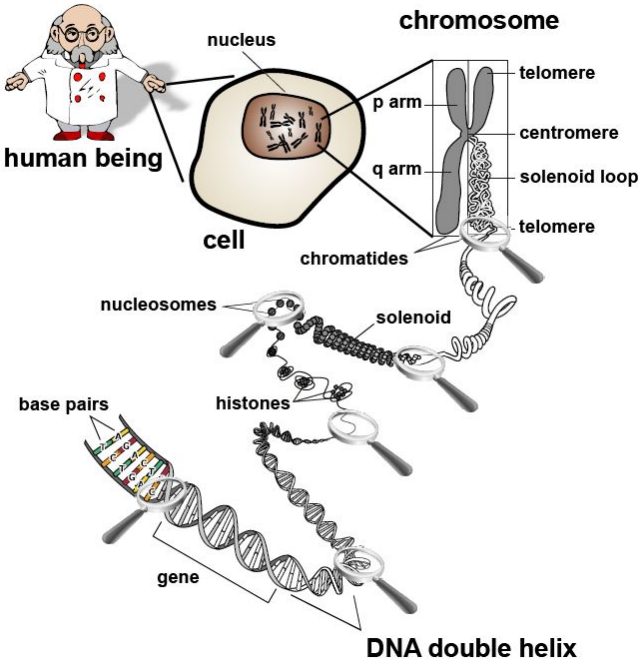
Роберт Вайнберг, 2011

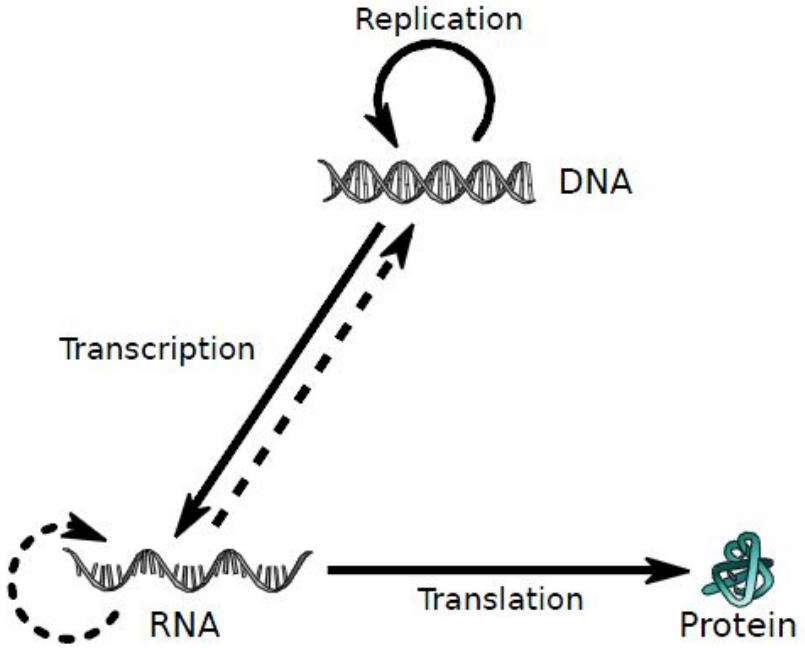
institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Центральная догма системной биологии





Измеряемые изменения в работе клетки

ДНК

- Мутации в последовательности ДНК
- Изменения в числе копий различных участков ДНК
- Потеря гомозиготности участков ДНК (LOH)
- Структурные изменения генома (транслокации, перестройки)

Изменение эксперессии генов

- Изменение числа матричных РНК
- Модификация способа альтернативного сплайсинга

Изменения в экспрессии некодирующих РНК (таких как микроРНК)

Изменения в экспрессии протеинов

- Изменение числа молекул транскрипционных факторов
- Изменение концентраций киназ
- Изменения в количестве активных форм биологических молекул

Эпигенетические изменения

- Изменения в ацетиляции гистонов
- Изменения в метиляции ДНК

Изменения в концентрациях метаболитов

Изменения в силе взаимодействия между биологическими молекулами

- Взаимодействие между протеинами (например, транскрипц.фактором) и ДНК
- Взаимодействие между протеинами

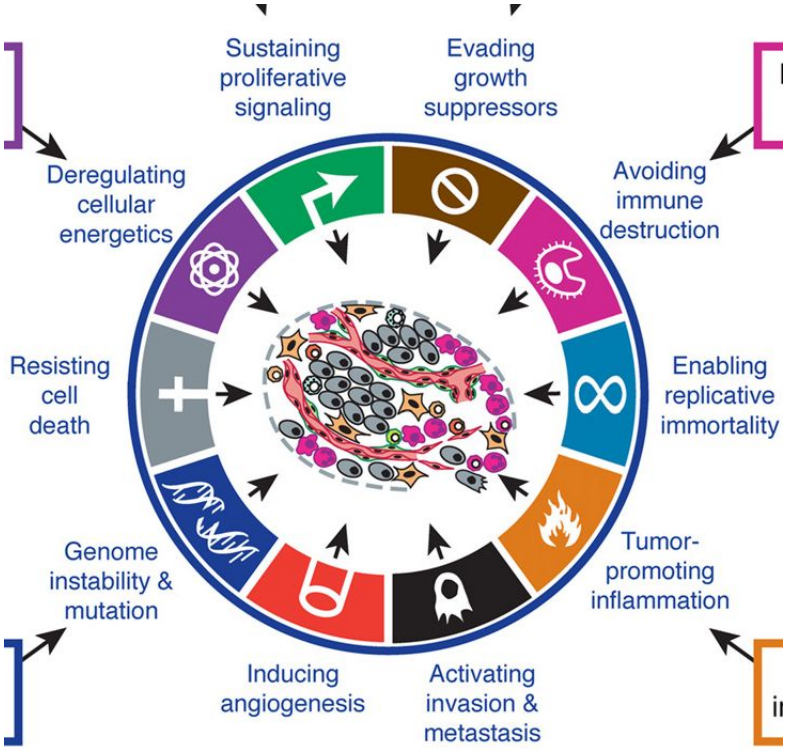
Изменения фенотипических характеристик клетки

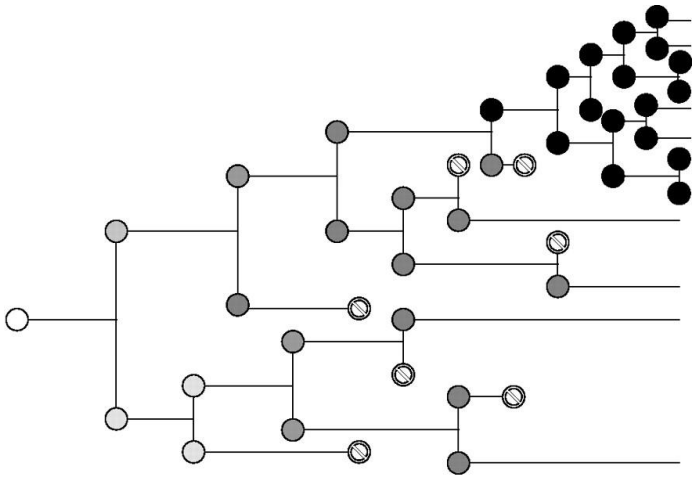
Роль биофизики в изучении рака
(большая часть исследований Института Кюри)

- Проникновение раковых клеток в окружающие ткани: уравнения движения на основе биофизических свойств
- Законы роста раковых опухолей в условиях гипоксии
- Изменения свойств межклеточного контакта при раковых трансформациях
- Изменения механических свойств тканей при раковых трансформациях
- Изучение влияния слабой радиации на жизнедеятельность клеток

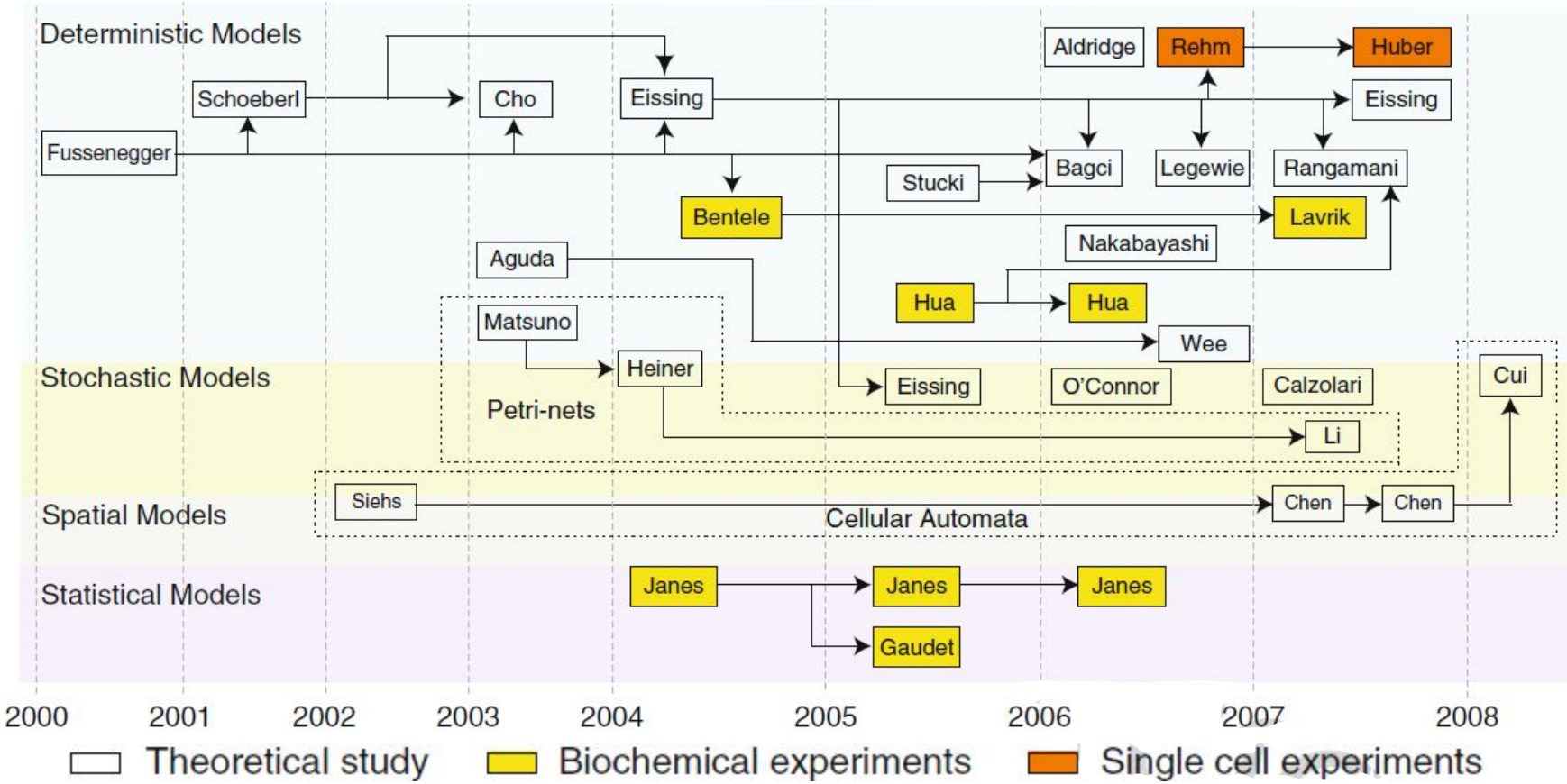
Пример моделирования в биологии рака. Моделирование клеточной судьбы.

Выживание и смерть клетки в раке





Математическое моделирование клеточной смерти



(From Huber, Bullinger and Rehm, Systems Biology Approaches to the Study of Apoptosis 2009)

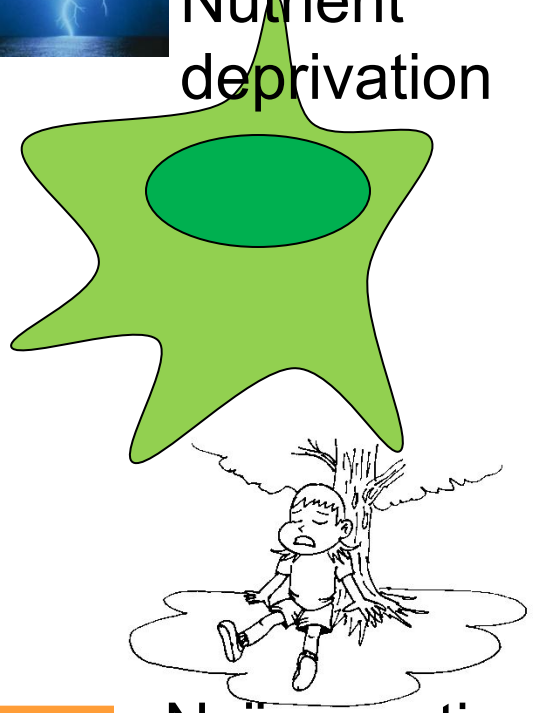
institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

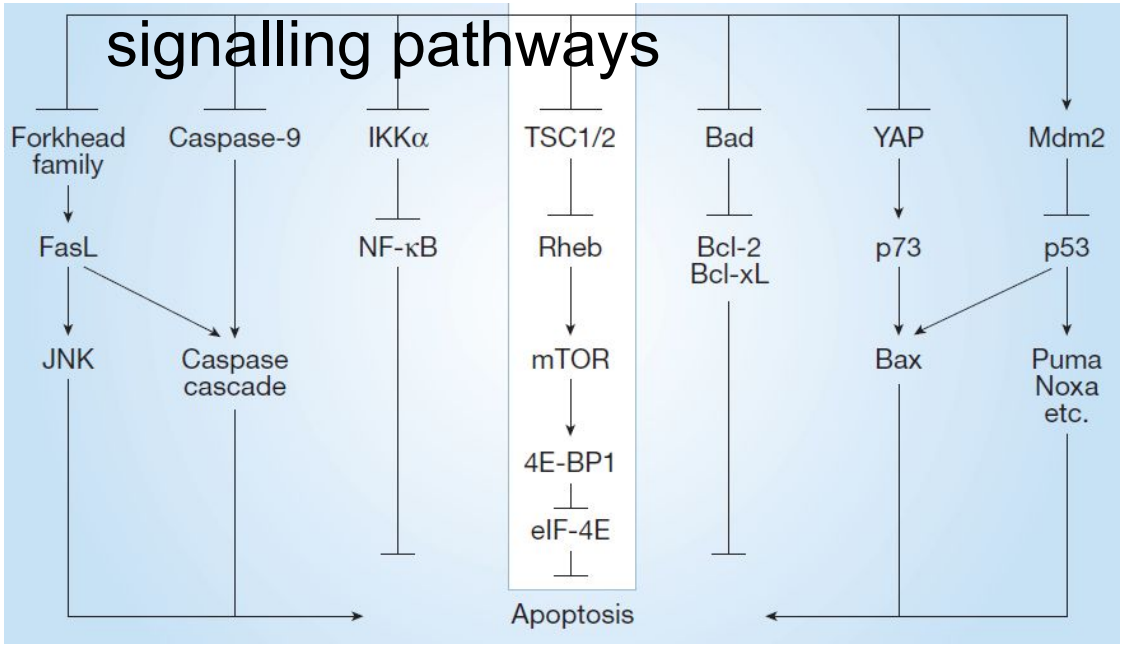
“Пассивное” vs “активное” выживание

Stress
Toxic stress
DNA damage
Nutrient deprivation



Naïve resting cell

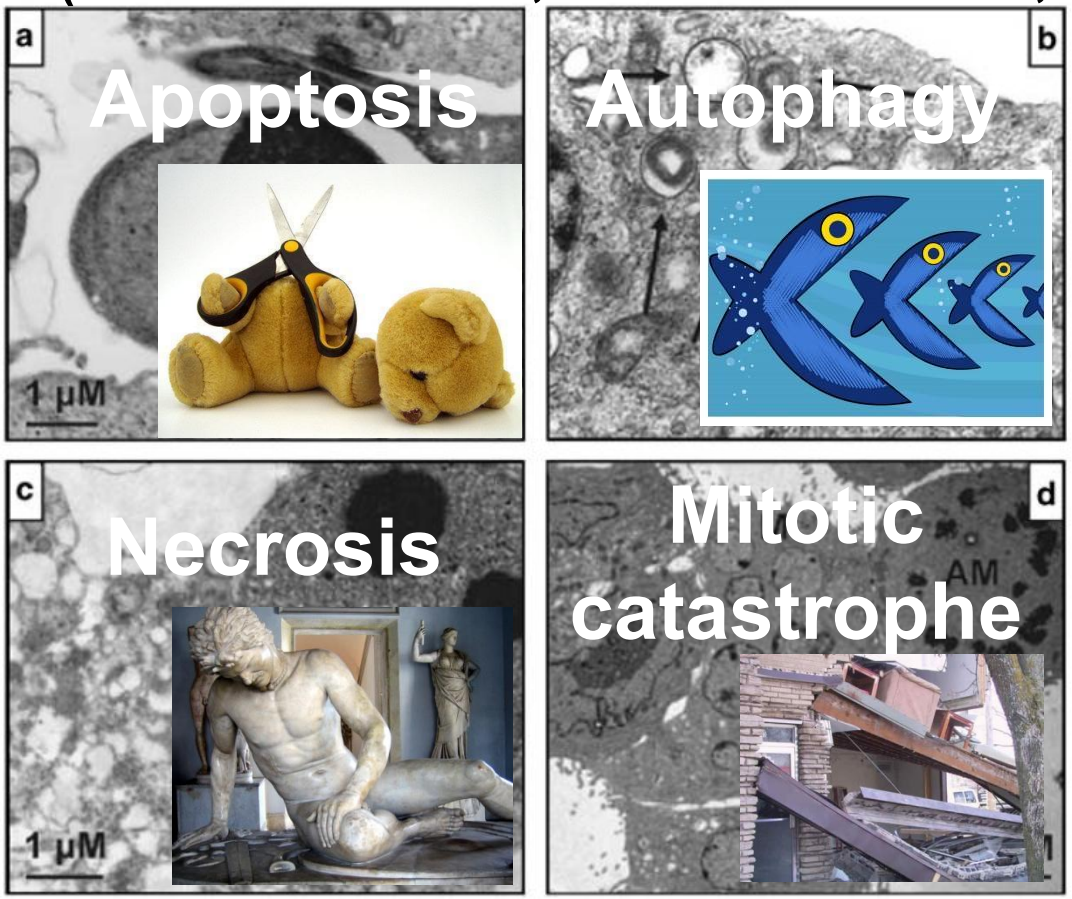
AKT Survival signalling pathways



(From McCormick, Nature, 2004)

Четыре лица клеточной смерти

(From Galuzzi et al, Cell Death and Diff, 2007)



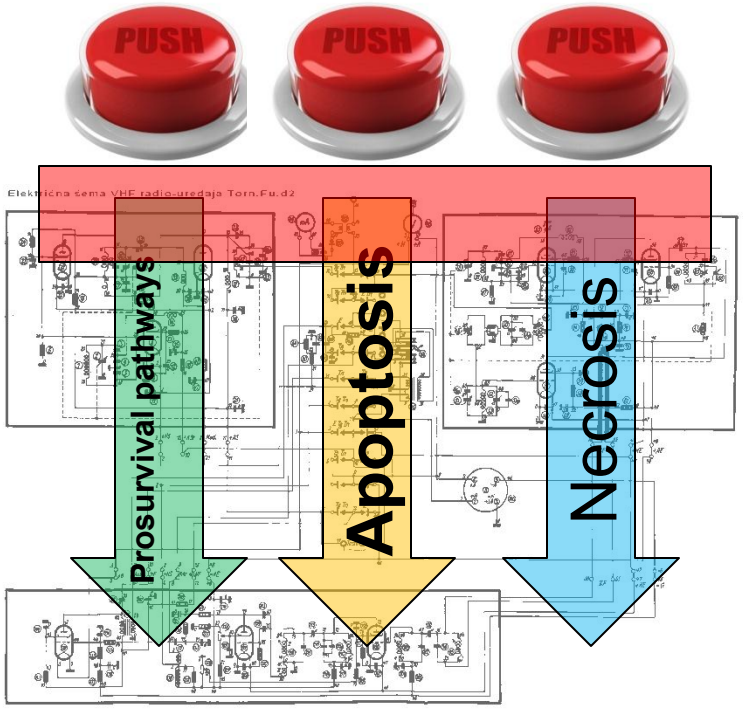
institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

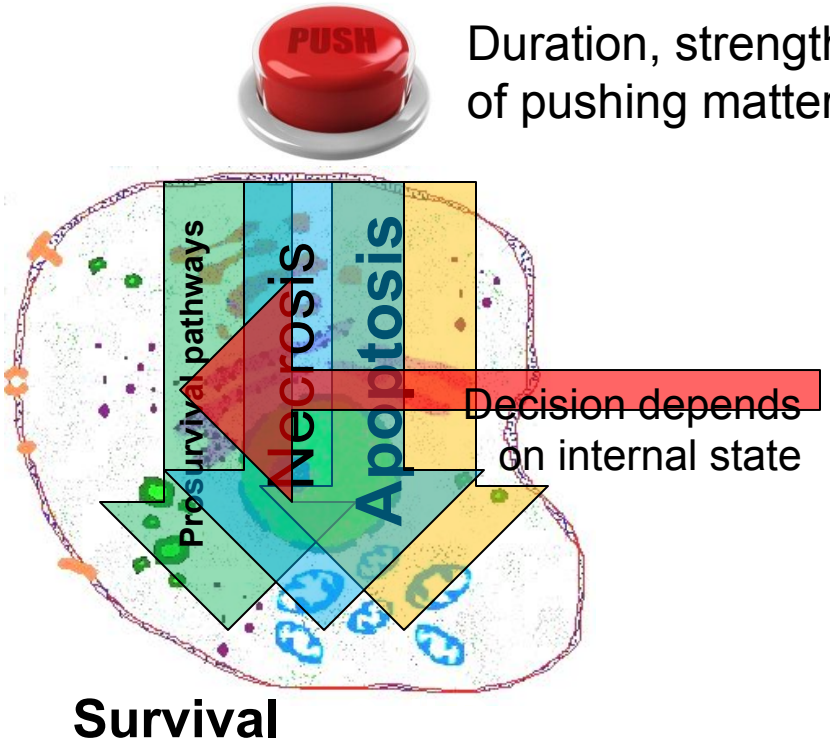
MINES PARIS

Инженерия vs Биология

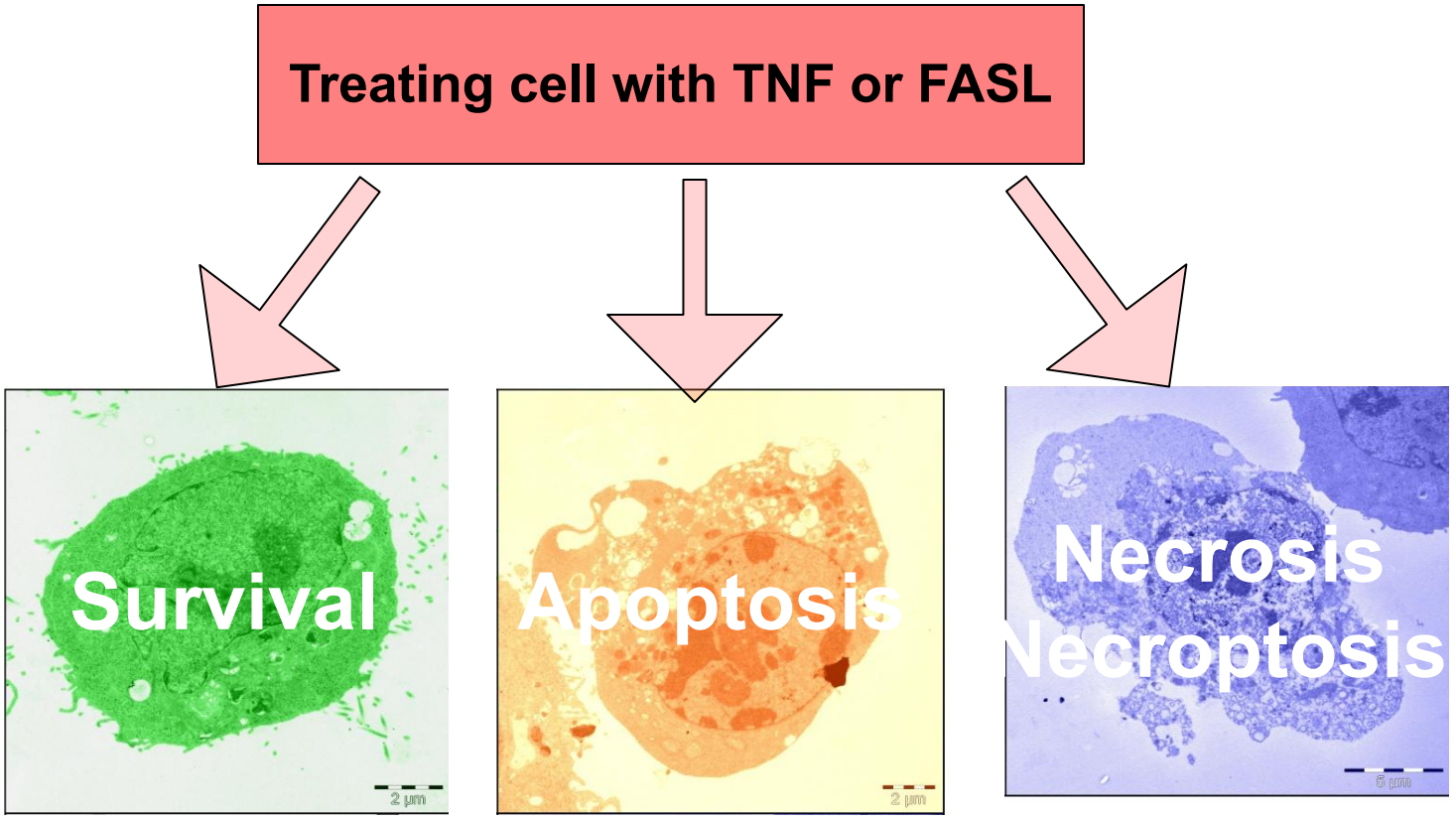
Engineering solution



Biological solution



Апоптоз vs Некроз vs Выживание



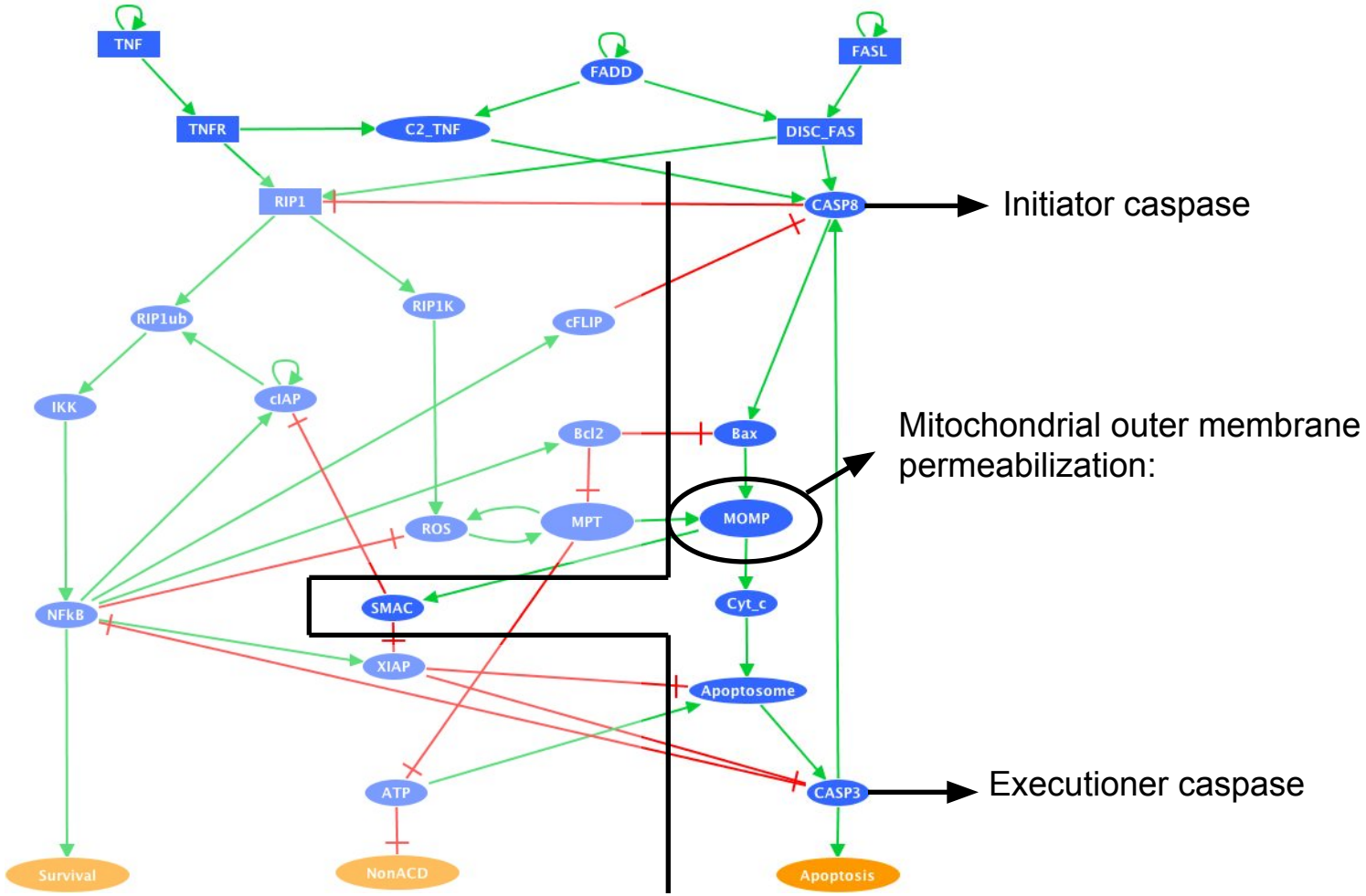
OPEN ACCESS Freely available online
PLoS COMPUTATIONAL BIOLOGY

Mathematical Modelling of Cell-Fate Decision in Response to Death Receptor Engagement

Laurence Calzone[1,2,3]*, Laurent Tournier[1,2,3], Simon Fourquet[1,2,3], Denis Thieffry[4,5], Boris Zhivotovsky[6], Emmanuel Barillot[1,2,3¶], Andrei Zinovyev[1,2,3¶]

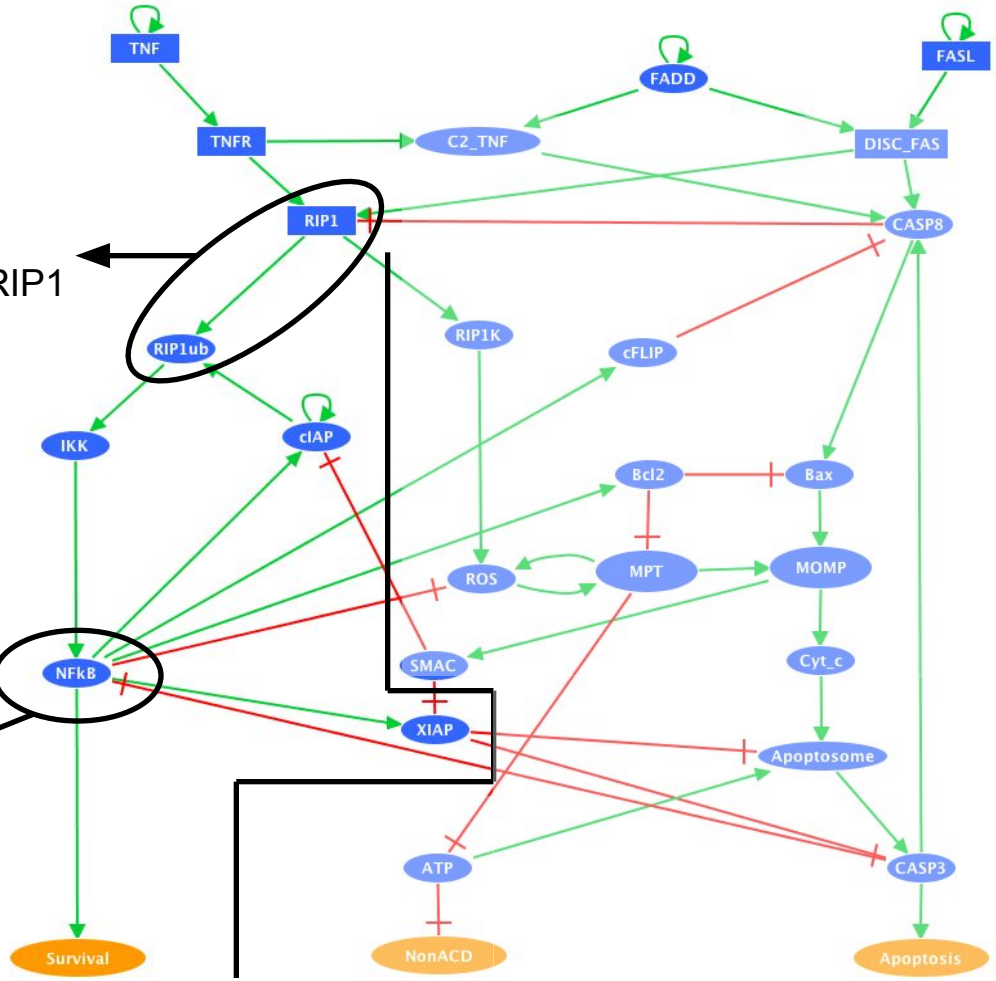
1 Institut Curie, Paris, France, 2 Ecole des Mines ParisTech, Paris, France, 3 INSERM U900, Paris, France, 4 TAGC – INSERM U928 & Université de la Méditerranée, Marseille, France, 5 CONTRAINTES Project, INRIA Paris-Rocquencourt, France, 6 Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Апоптоз


TNF
FADD
FASL
TNFR
C2_TNF
DISC_FAS
RIP1
CASP8
Initiator caspase
RIP1ub
RIP1K
cFLIP
IKK
cIAP
Bcl2
Bax
Mitochondrial outer membrane permeabilization:
ROS
MPT
MOMP
SMAC
Cyt_c
NFkB
XIAP
Apoptosome
ATP
CASP3
Executioner caspase
Survival
NonACD
Apoptosis

Каскад NFκB

NFκB pathway needs ubiquitinated form of RIP1



No translocation of NFκB into the nucleus

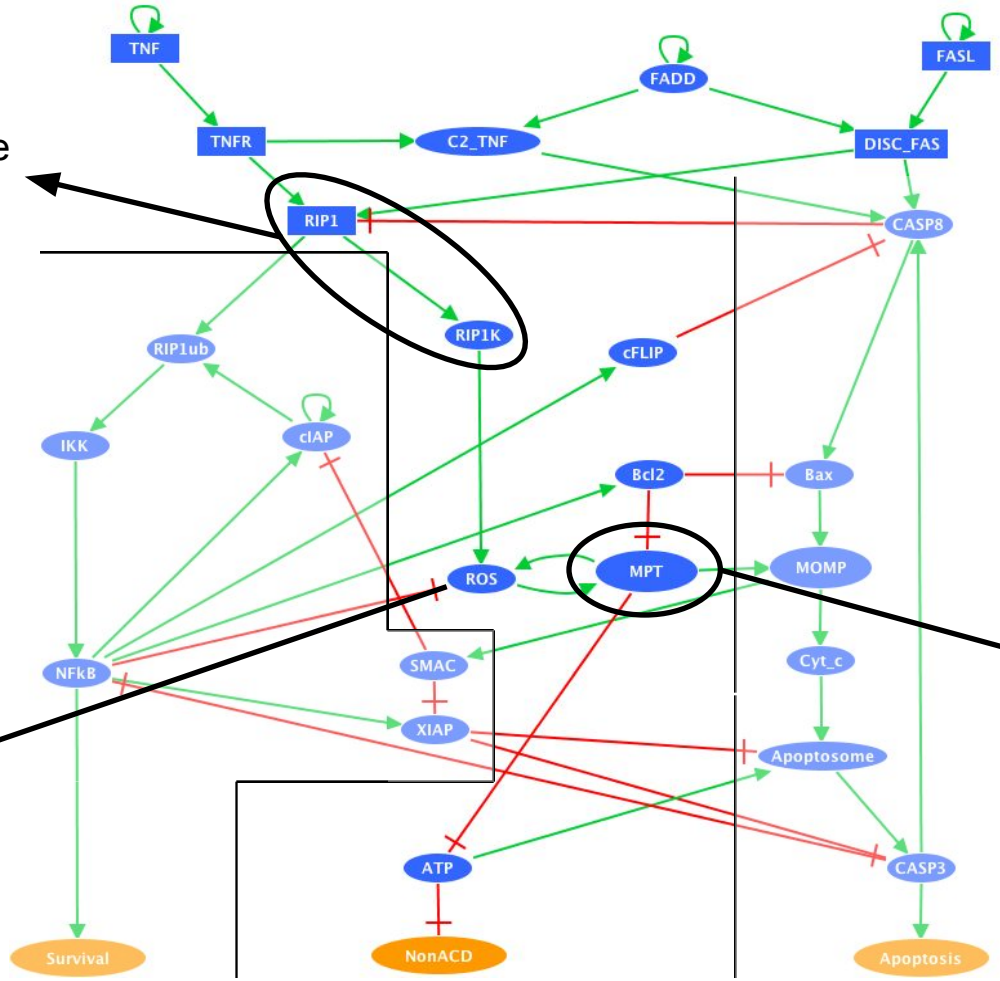
institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Некроз

Necrosis needs kinase activity of RIP1



Mitochondria Permeability Transition

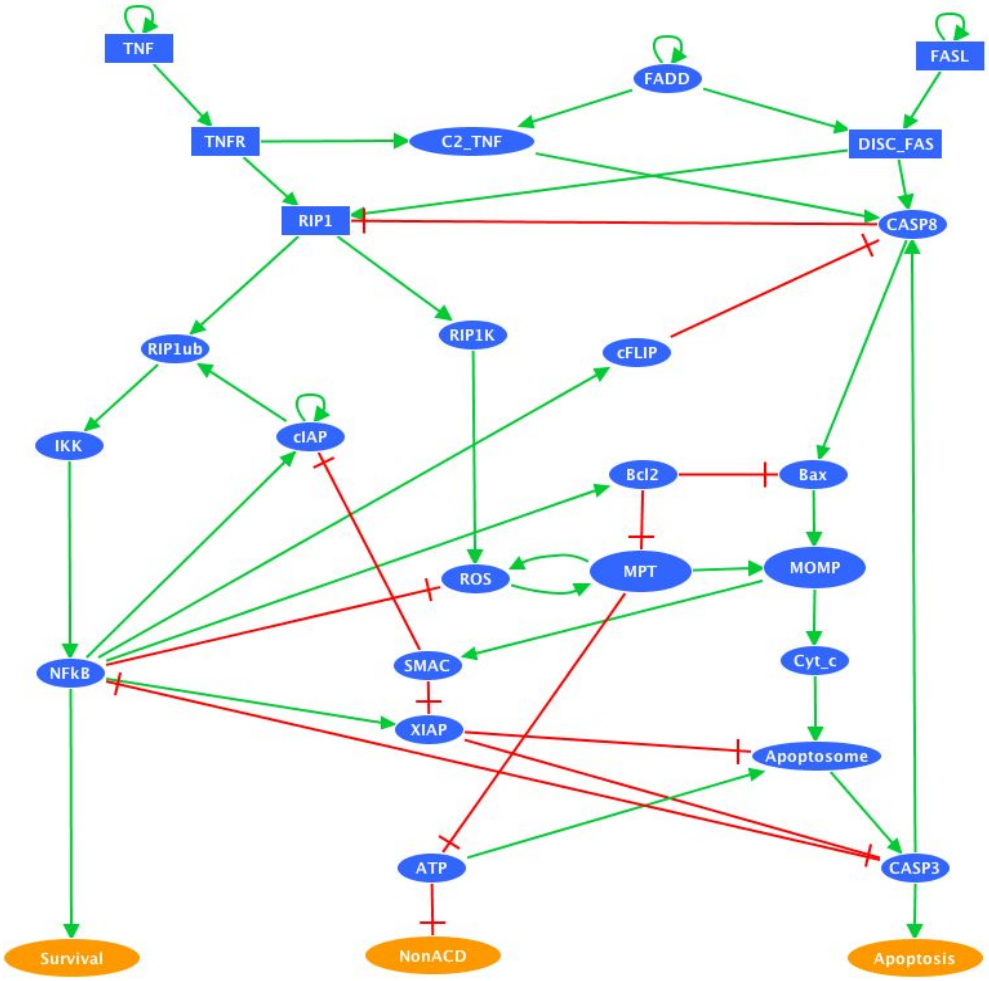
ROS : Reactive Oxygen Species

institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Собранный механиз решений о клеточной судьбе



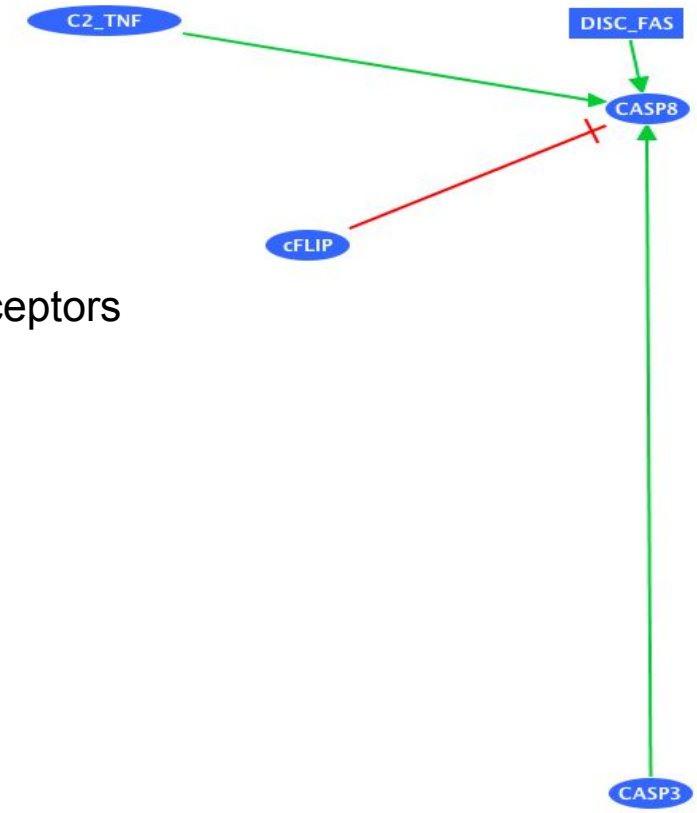
Булево моделирование

Назначить булеву функцию на узел

Example of CASP8

CASP8 = 0 when
DISC-Fas=0 and DISC-TNF=0 and CASP3=0
(equivalent to no external signals from death receptors and no intracellular problems)
cFLIP=1
(equivalent to inhibition by the NFkB pathway)

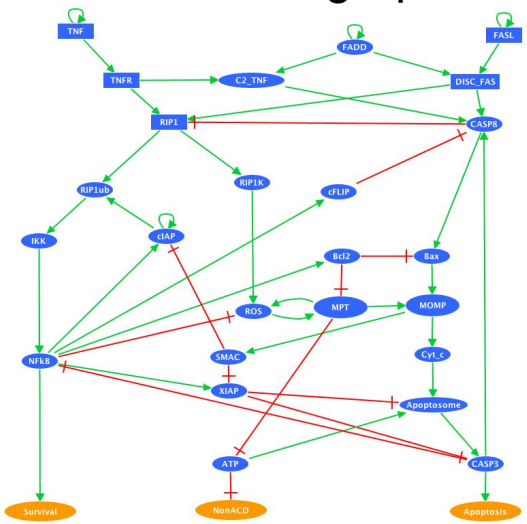
CASP8 = 1 when
DISC-Fas=1 or/and DISC-TNF=1
(equivalent to signal from death receptors)
CASP3=1
(amplification signal, feedback activation)
AND no cFLIP



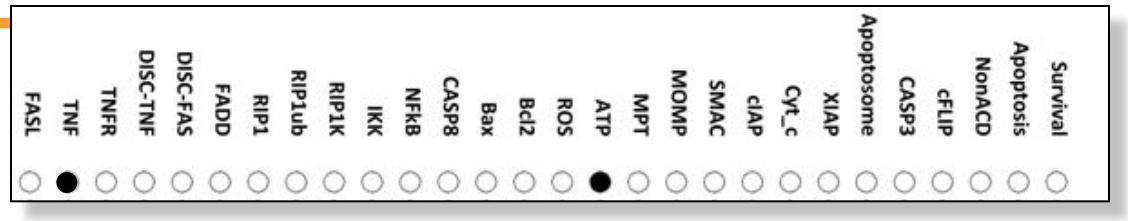
One node = one species

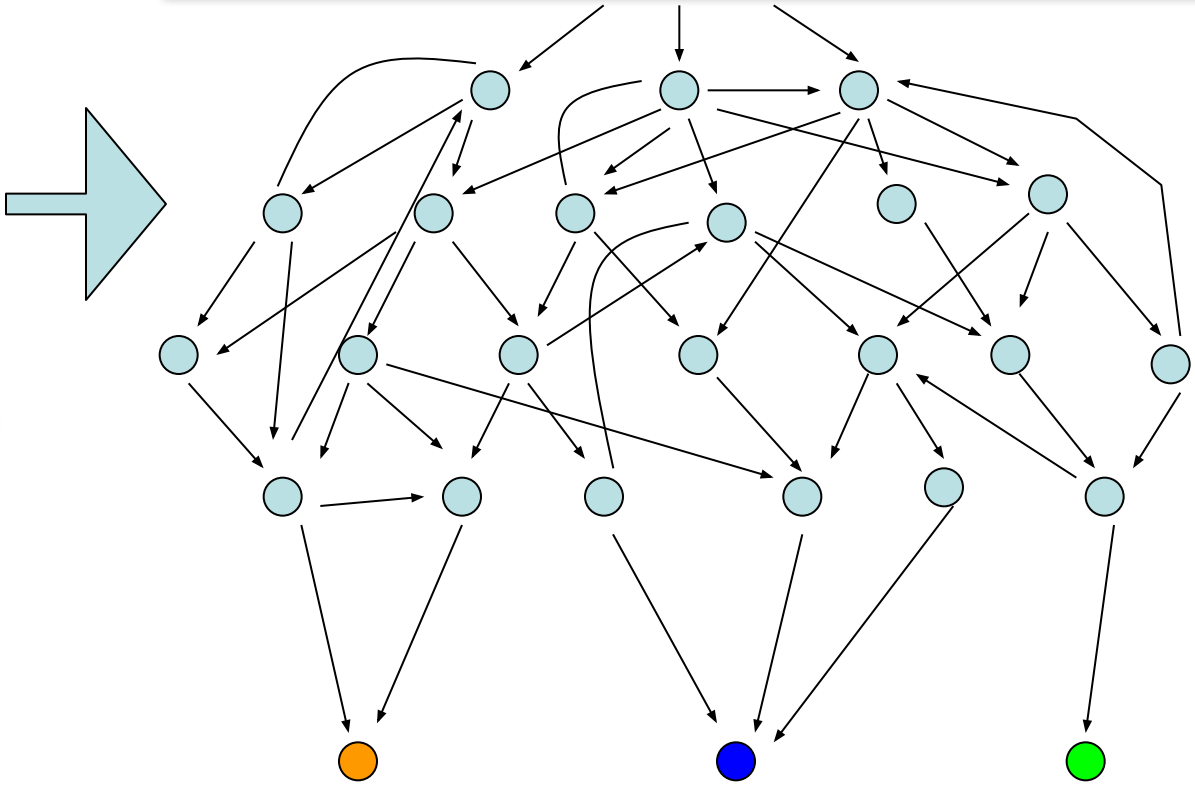
Асинхронный граф переходов между состояниями

Influence graph



=



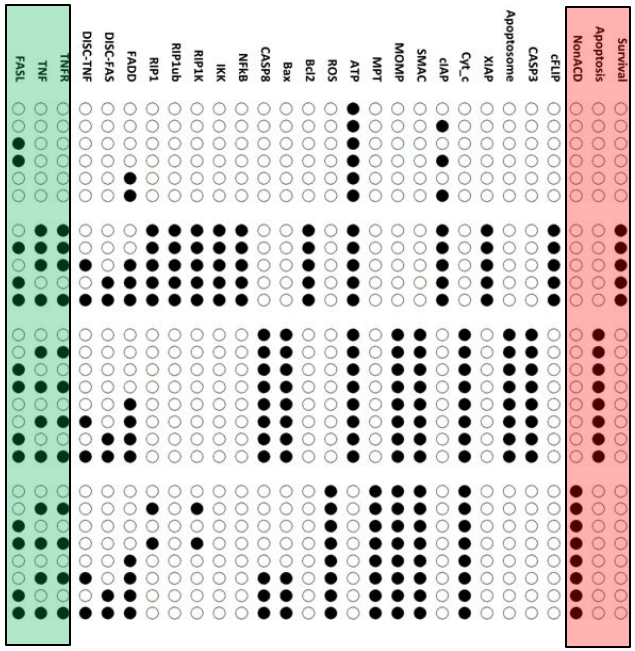


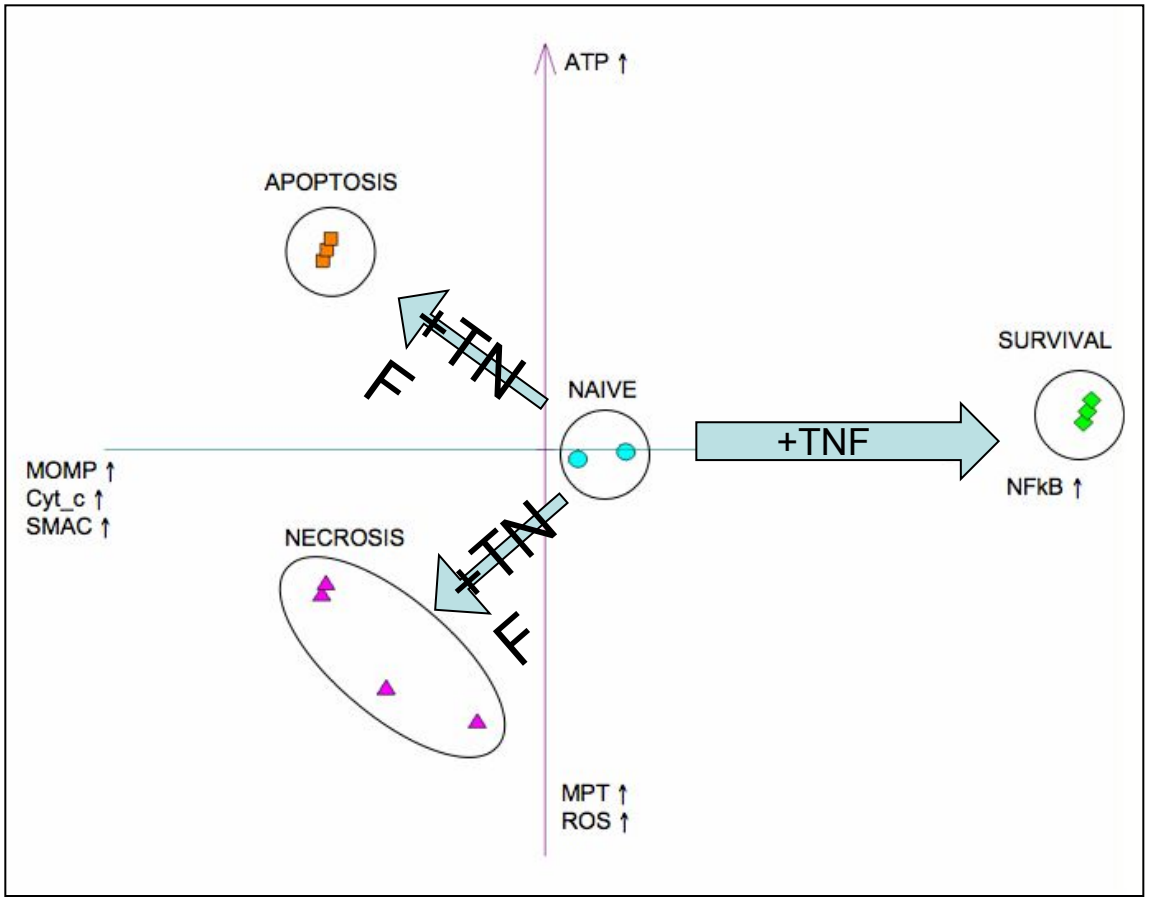
institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Структура аттракторов: распределение логических стабильных состояний





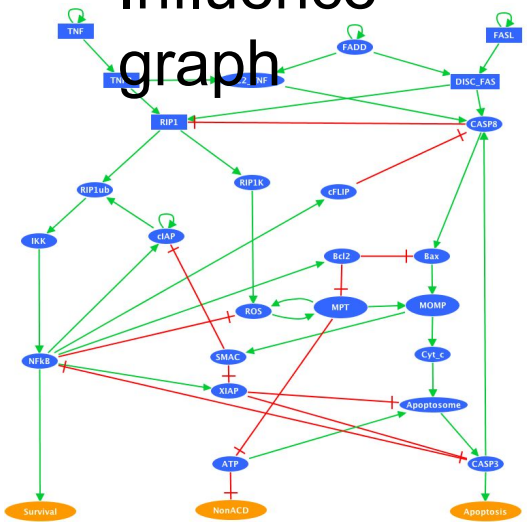
institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

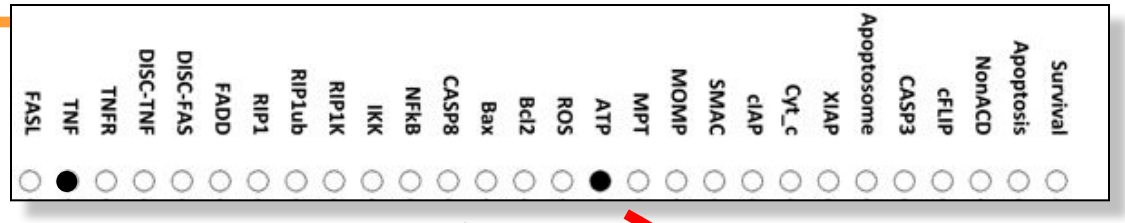
MINES PARIS

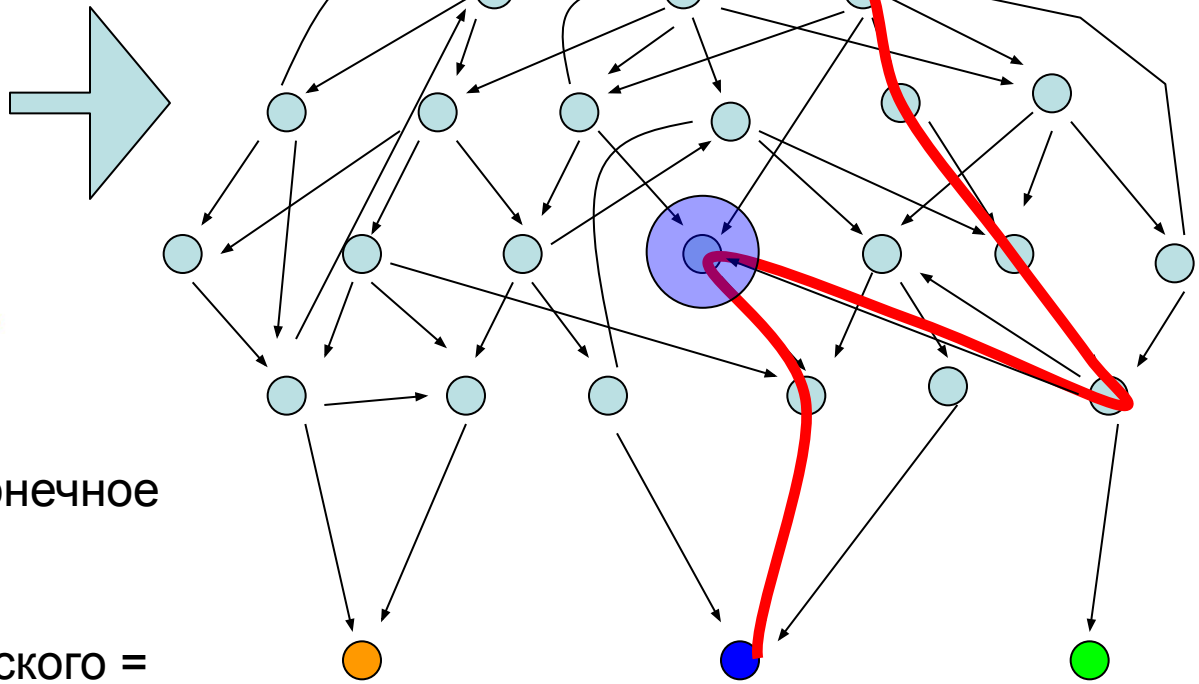
Асинхронный граф переходов между состояниями

Influence graph



=





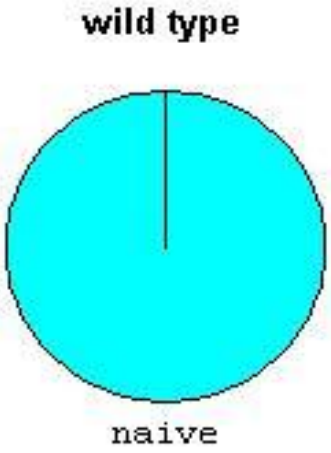
Вероятность достигнуть конечное состояние из начального физиологического = вероятность обнаружить фенотип в эксперименте

institutCurie

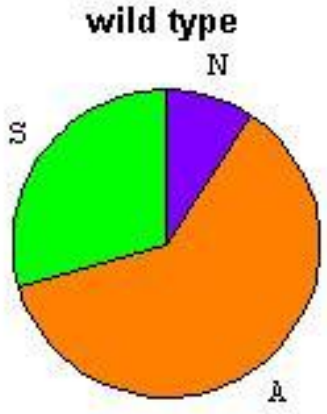
Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

« Вероятность » достижения фенотипа из физиологического начального состояния:



TNF
=0



TNF
=1

База данных мутантных фенотипов клеточной смерти

+

обработка клеток некоторыми лекарствами

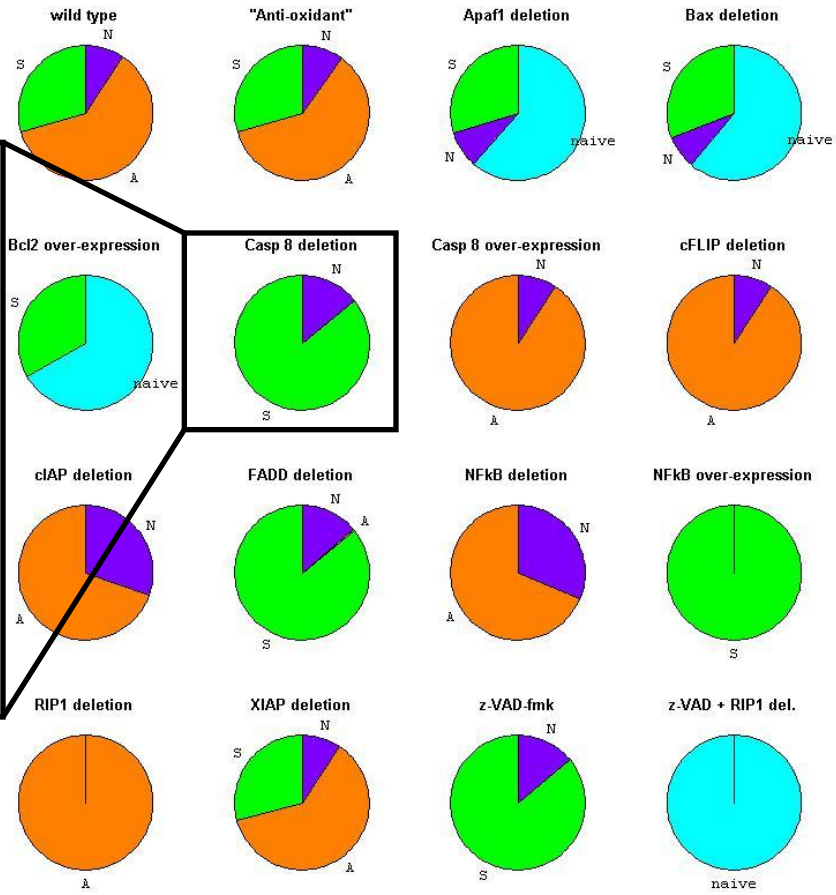
Name	Modified rules	Expected phenotypes	Qualitative results
Anti-oxidant	ROS'=(RIP1 OR MPT)		Suppression of NF κB anti-oxidant effect leads to no change in the decision process (the computed probabilities are noticeably close to the wild type).
APAF1 deletion	C3'=0	APAF1 $^{-/-}$ mouse thymocytes are not impaired in Fas-mediated apoptosis (Yoshida *et al*, 1998)	Apoptosis disappears. Necrosis and survival are close to the wild type case. Lacking apoptosis is mainly replaced by the 'naive' state
BAX deletion	MOMP'=MPT	BAX deletion blocks Fas or TNF+CHX - induced apoptosis in some cell lines, such as HCT116 (LeBlanc *et al*, 2002)	BAX deletion prevents apoptosis.
BCL2 over-expression	MOMP'=MPT MPT'=0	FAS induces the activation of NFκB pathway (Kreuz *et al*, 2001)	As expected, NFκB pathway is a reachable attractor. The second reachable attractor is the 'naive' state, which means that both death pathways are inhibited.
C8 deletion	C8'=0	Caspase 8 deficient MEFs (Varfolomeev *et al*, 1998) or Jurkat cells (Kawahara *et al*, 1998) are resistant to Fas-mediated apoptotic cell death.	As expected, apoptosis is no longer reachable. Compared to the wild type, a slight increase of necrosis is observed, while NFκB survival becomes the main cell fate.
constitutively activated CASP8	C8'=1		Over-expression of caspase 8 leads to an increased disappearance of NFκB activation.
cFLIP deletion	C8'=TNF OR FAS OR C3	cFLIP-/- MEFs are highly sensitive to FasL and TNF α (Yeh *et al*, 2000)	The increase of apoptosis is effectively observed in the cFLIP mutant; however we also observe that NFκB pathway can no longer be sustained.
cIAP deletion	cIAP'=0	NFκB activation in response to TNF is blocked (Varfolomeev *et al*, 2008)	NFκB activation is impaired, and only the apoptotic or necrotic attractors are reached.
FADD deletion	C8'=C3AND NOT NFκB RIP1'=NOT C8 AND TNF	FADD-/- mouse thymocytes are resistant to Fas mediated apoptosis (Zhang *et al*, 1998). FADD-/- MEFs are resistant to FasL and TNF α (Yeh *et al*, 1998) In Jurkat cells treated with TNFα+CHX, FADD deletion turns apoptosis into necrotic cell death (Harper *et al*, 2003)	In response to FasL, signalling is blocked, thus the 'naive' attractor is the only reachable one. In response to TNF, apoptosis disappears.
NFκB deletion	NFkB'=0	TNFα induces both apoptosis and necrosis in NF-κB p65 $^{-/-}$ cells (Sakon *et al*, 2003) or in IKKβ $^{-/-}$ fibroblasts (Kamata *et al*, 2005)	This mutant shows a strong increase of necrosis (to be related with concomitant apoptosis/necrosis)
constitutively active NFκB	NFkB'=1		Both death pathways are shut down in this mutant.
RIP1 deletion	RIP1'=0	RIPK1 $^{-/-}$ MEFs are hypersensitivity to TNF α, no TNFα-induced NFκB activation, (Kelliher *et al*, 1998)	Both NFκB and necrosis become unreachable. The effect of RIP1 silencing leads to a complete loss of the decision process (apoptosis becoming the only outcome).
XIAP deletion	C3'=ATP AND MOMP	No effect on TNFα-induced toxicity in XIAP $^{-/-}$ MEFs (Harlin *et al*, 2001)	S

TNF=1

Example : **Caspase 8 deletion**

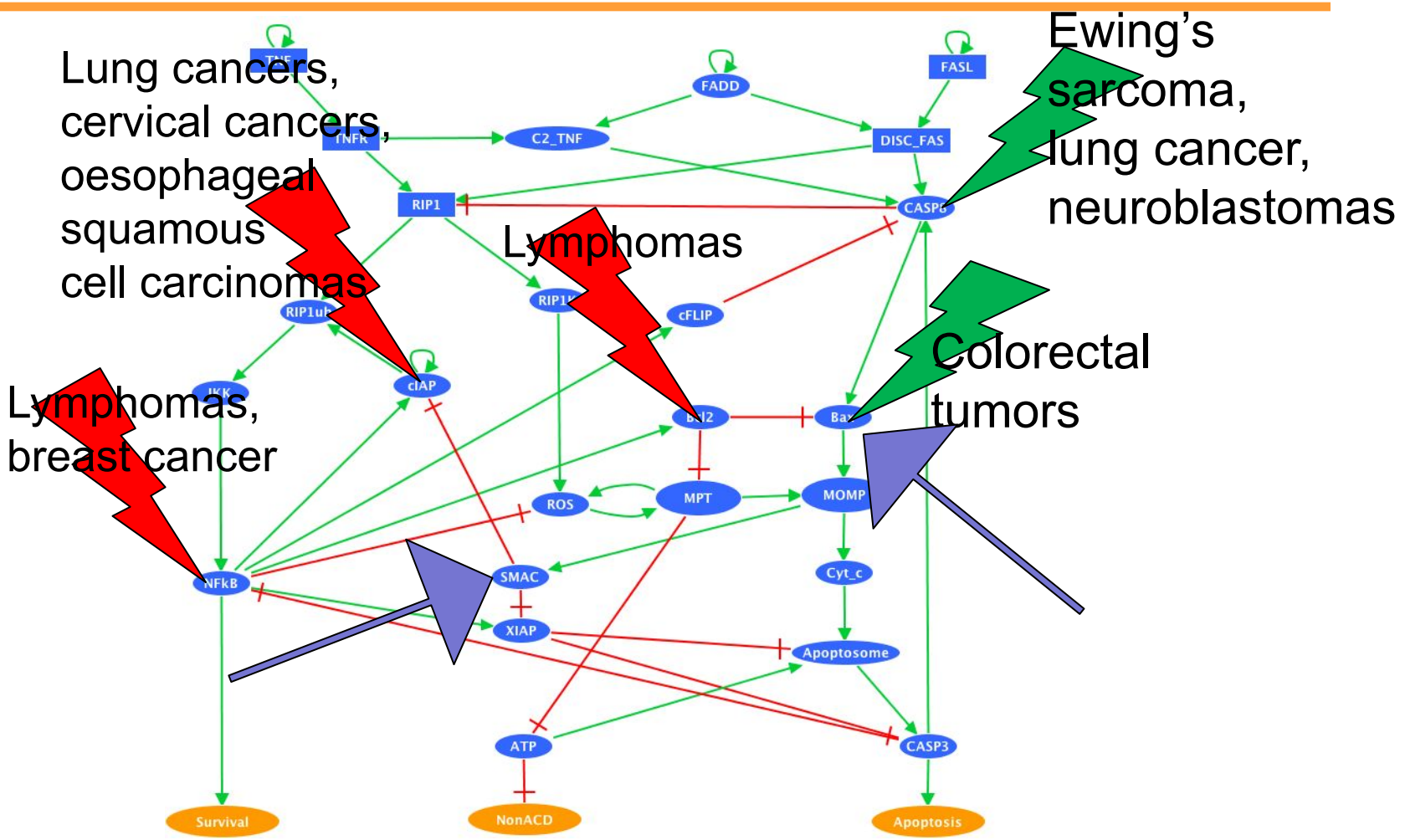
≈ 85% survival (NFkB)
≈ 15% necrosis
No apoptosis

Qualitatively consistent with the literature
“TNF-induced apoptosis is blocked though not necrosis”
[Kawahara, Ohsawa *et al., J Cell Biol* 1998]
(Jurkat cells, C8-/-)



Naïve survival | NFkB survival | apoptosis | necrosis

«Слабые звенья» механизма клеточной судьбы



Мечта системной биологии

- ***Создать виртуальный живой организм*** **(воссоздать биологию *in silico*)**
- Системная медицина: **модель виртуального пациента**, способную предсказывать исход различных способов лечения

Токийская декларация,
Institute Of Systems Biology, Tokyo, February 4-6 2008

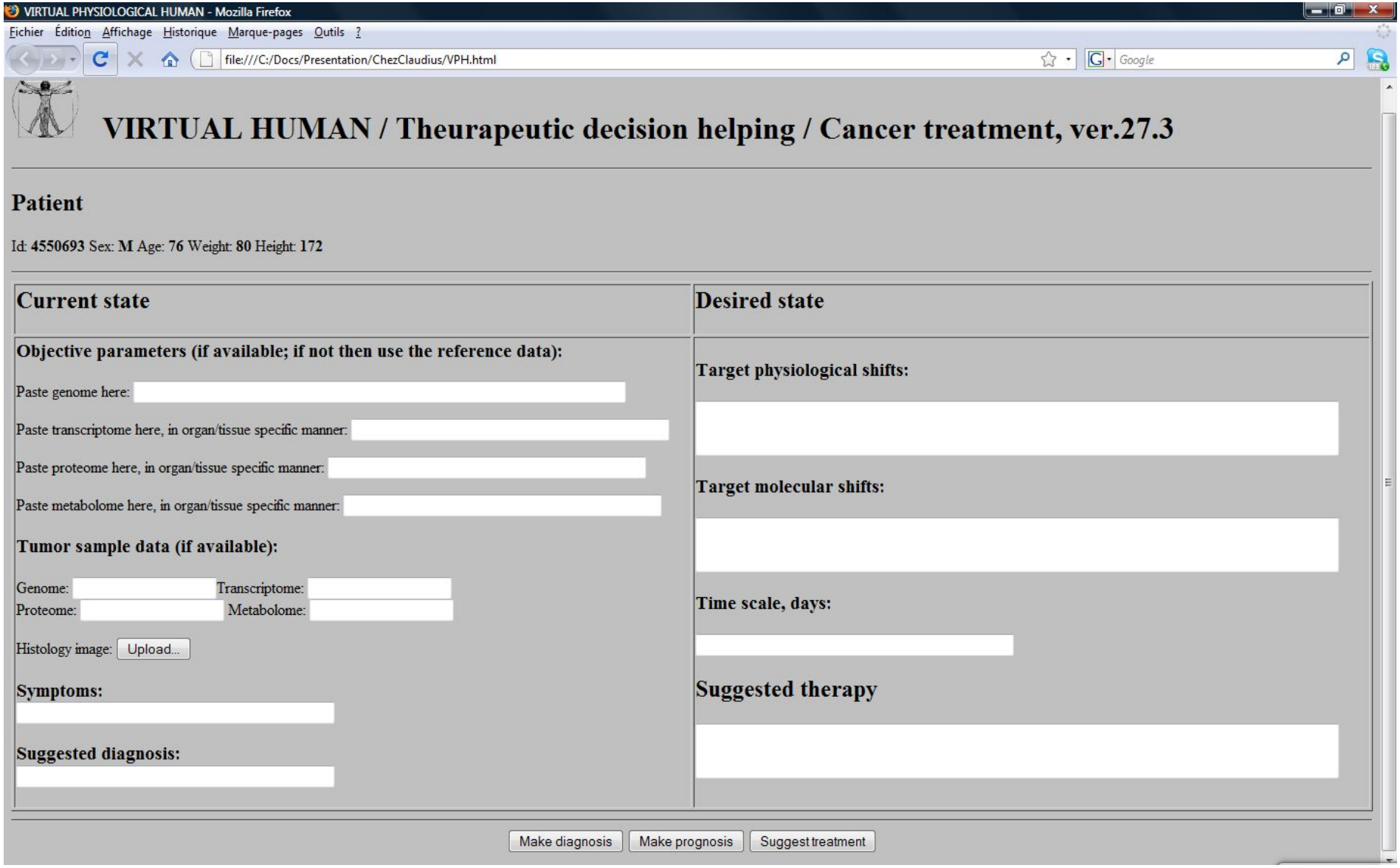
«… Recent advances in Systems Biology indicate that the time is now ripe to initiate a grand challenge project to create ***over the next thirty years*** *a comprehensive, molecules-based, multi-scale, computational model of the human (****'the virtual human'****), capable of simulating and predicting,* ***with a reasonable degree of accuracy****, the consequences of* ***most of the perturbations*** *that are relevant to healthcare… »*

institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Допустим, что VIRTUAL HUMAN уже существует…



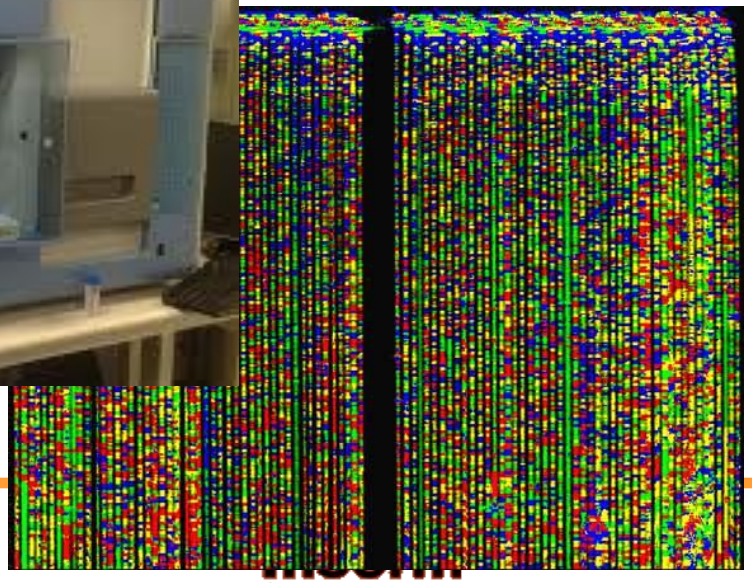
Virtual Human - Это очень амбициозный и длительный проект, но первые плоды этого проекта могут быть доступны и использованы уже сейчас, для исследования и клинических исследований

Resource

Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes

ut Michael Snyder (MS)

der is the Stanford Ascherman Professor and Chair of Genetics and the Director of the Center of Genomics and Personalized Medicine. He is a leader in the field of functional genomics and proteomics, and the milestones achieved by his laboratory include the first genome (*Acinetobacter*) to be sequenced using high-throughput DNA sequencing technologies, the first large-scale analysis of gene function, and the invention of RNA-Seq, ChIP-chip and paired-end sequencing. He is the recipient of the Connecticut Medal of Science and the Pioneer Award in Proteomics.



institutCurie

Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

RiskOGram

A

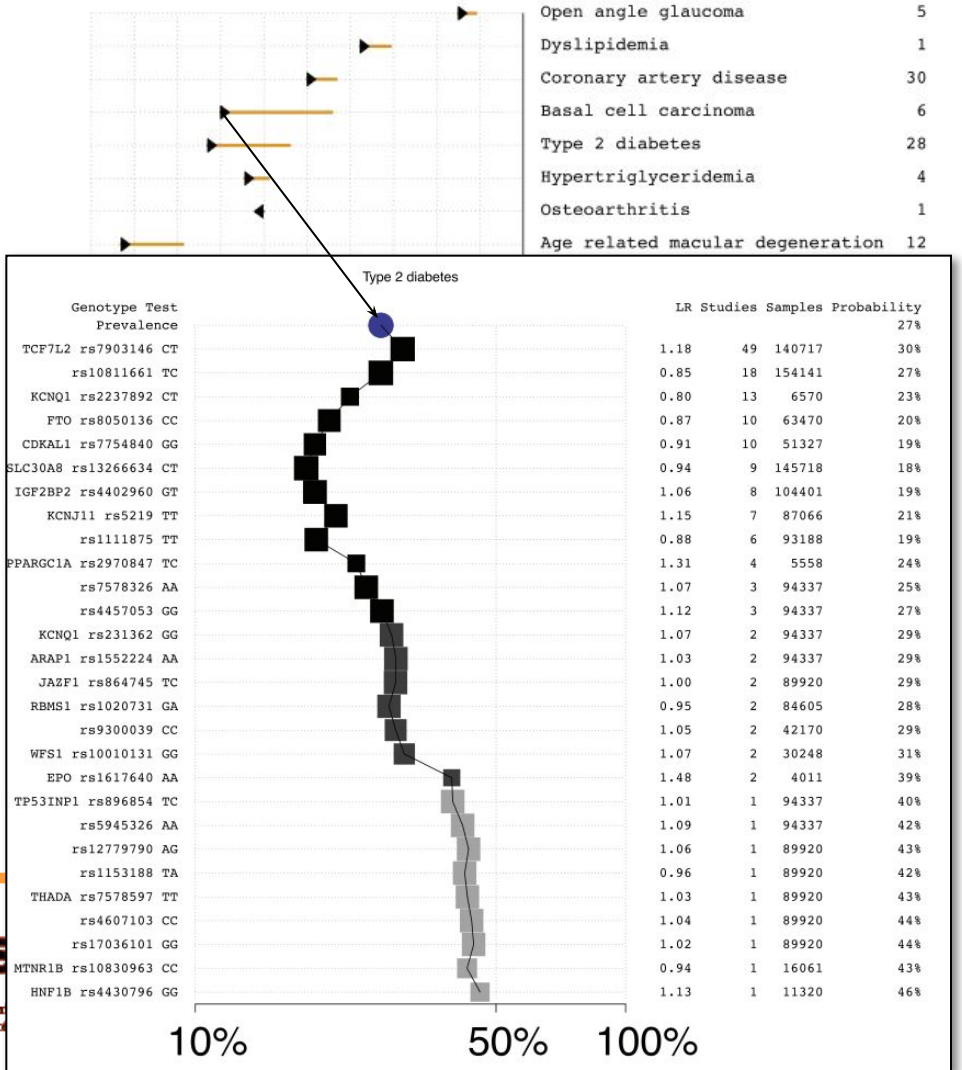
High Interest Disease-Associated Rare Variants.

Gene	Position	Genotype	OMIM
SERPINA1	14:94844947	C/T	Emphysema due to AAT deficiency
TERT	5:1294397	C/T	Aplastic anemia
KCNJ11	11:17409571	T/T	Type 2 diabetes
GCKR	2:27730939	T/T	Hypertriglyceridemia
NUP54	4:77055431	G/A	Nuclear Pore Complex Protein

High Interest Drug-Related Variants.

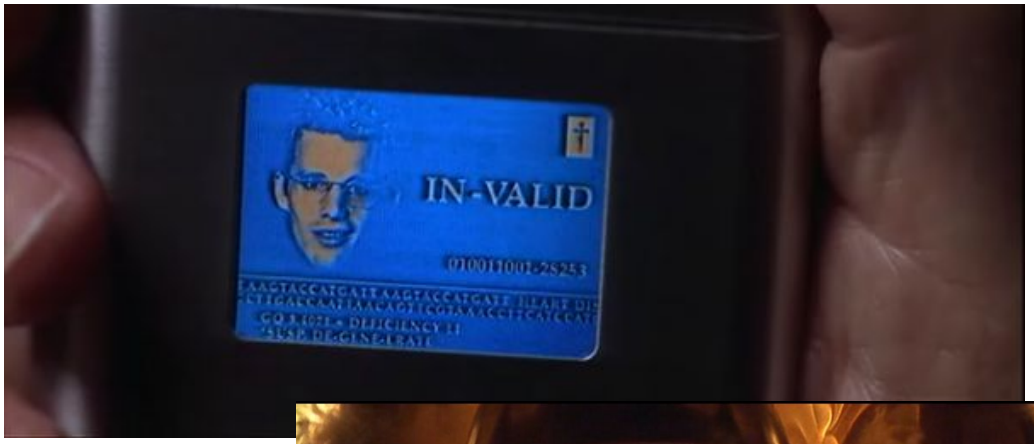
Gene	rsID	Genotype	Drug Response Affected
	rs10811661	C/T	Troglitazone (Increased Beta-Cell Function)
CYP2C19	rs12248560	C/T	Clopidogrel (Increased Activation)
LPIN1	rs10192566	G/G	Rosiglitazone (Increased Effect)
SLC22A1	rs622342	A/A	Metformin (Increased Effect)
VKORC1	rs9923231	C/T	Warfarin (Lower Dose Required)

B



institutCurie

“Не существует гена для судьбы…” (c)
GATTACA



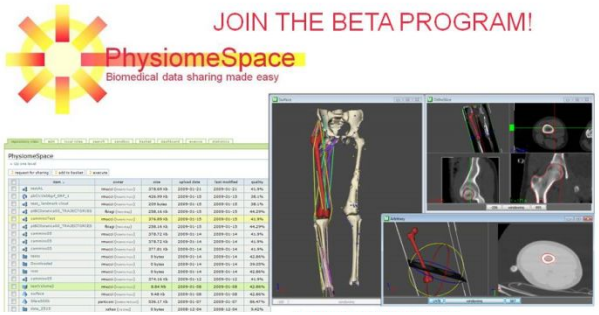
Virtual Physiological Human

The **Virtual Physiological Human** (VPH) is a methodological and technological framework that, once established, will enable collaborative investigation of the **human body as a single complex system**. The collective framework will make it possible to share resources and observations formed by institutions and organisations creating disparate, but integrated structural and functional models of the living human body. This system will enable academic, clinical and industrial researchers to **improve** their **understanding of human physiology and pathology**, to **derive predictive hypotheses** and simulations, develop and **test new therapies**, with the eventual outcome of **better disease diagnosis**, treatment and **prevention tools** in healthcare.

SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME

Virtual Physiological Human network of excellence

EuroPhysiome

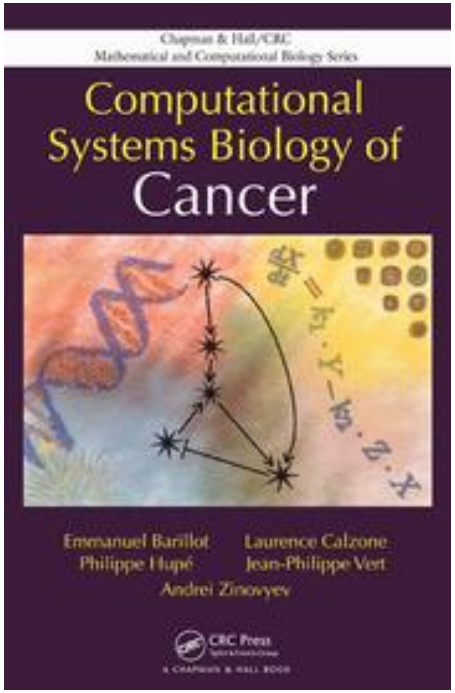


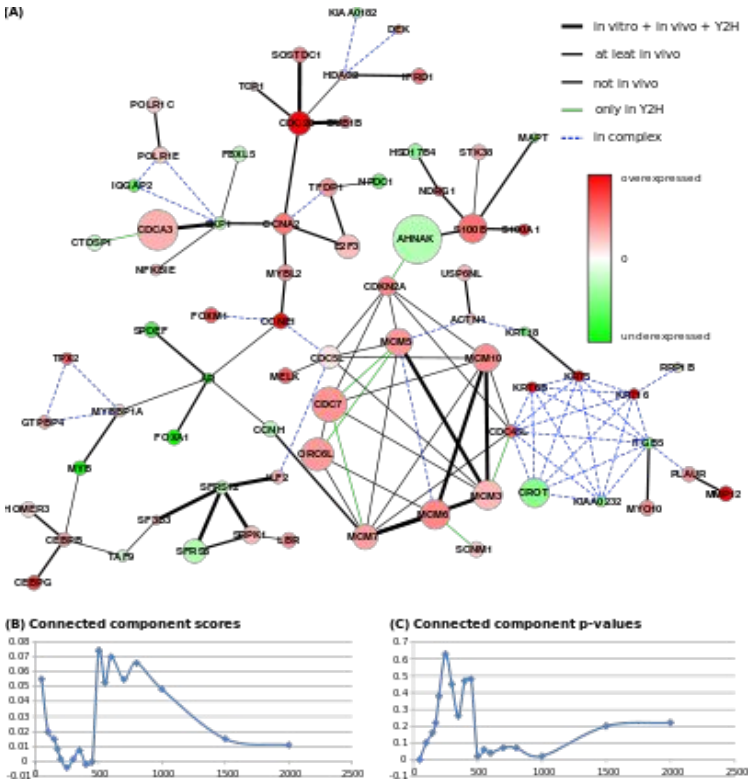
CancerSys

ContraCancrum
Clinically Oriented Translational Cancer Multilevel Modelling

Вычислительная Системная Биология Рака (учебник)

http://www.cancer-systems-biology.net/





institutCurie

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS

Спасибо за внимание!

institutCurie

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

MINES PARIS