

# LE PROJET MODELISATION DE MALADIES SANGUINES

---

Projet piloté par Vitaly Volpert, Directeur de recherche au CNRS – Université Claude Bernard Lyon 1.

## ➤ Les partenaires principaux

- Centre de Génétique Moléculaire et Cellulaire (CGMC), Lyon 1.
- ARC INRIA « Modélisation de la leucémie myéloïde chronique (ModLMC) », INRIA - Univ. Bordeaux 2.
- Laboratoire de Chimie Organique Biomoléculaire de Synthèse (LCOBS), Univ. Montpellier.
- Laboratoire Oncogénèse et Progression Tumorale, INSERM-Lyon 1.
- Centre Hematologique de Moscou.
- Académie de Sciences Russe.

## ➤ Durée et financement

Ces travaux sont financés dans le cadre de deux projets ANR :

- le projet Mecamerge (Emergence de structures dans les systèmes à interactions locales) sur trois ans à partir du 1er janvier 2007, pour lequel l'équipe reçoit un soutien à hauteur de 76 000 euros.
- le projet Anatools (Analytical Tools for Cancer Chemotherapy Improvement) sur quatre ans à partir du 1er janvier 2007, pour lequel l'équipe reçoit un soutien à hauteur de 25 000 euros.

---

## ❖ LE PROJET

**Notre corps produit une quantité énorme de cellules du sang, environ cent milliards chaque jour. Il existe plusieurs types de cellules sanguines, qui possèdent des fonctions différentes : les globules rouges transportent l'oxygène, les plaquettes participent à la coagulation du sang, les lymphocytes déterminent la réponse immunitaire, etc.** Toutes les cellules sont produites dans la moelle osseuse à partir de cellules souches, grâce aux processus cellulaires de division et de différenciation successives. Le fonctionnement de ce système est contrôlé par de nombreux mécanismes de « rétro-contrôle ». Par exemple, s'il nous manque de l'oxygène, l'hormone EPO est produite par les reins, puis transportée vers la moelle osseuse par le sang où elle ordonne de diminuer l'apoptose (un type de mort cellulaire) des progéniteurs érythropoïétiques (des globules rouges immatures) et augmente, par conséquent, la production de globules rouges.

**Le dysfonctionnement de l'hématopoïèse, c'est-à-dire de la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse, peut amener à diverses maladies telles que l'anémie, l'hémophilie, des maladies immunitaires, les leucémies...** Nous allons présenter ici quelques études de l'hématopoïèse normale et leucémique. Le fonctionnement normal du système hématopoïétique est basé sur l'équilibre entre l'auto-renouvellement, la différenciation et l'apoptose de cellules sanguines – c'est l'homéostasie. Le processus d'auto-renouvellement cellulaire permet de reproduire des cellules identiques à la cellule mère, tandis que la différenciation augmente leur maturité. Les cellules matures quittent la moelle osseuse et vont dans le sang. Si cet équilibre n'est pas respecté et, par exemple, l'auto-renouvellement devient trop important, alors la moelle se remplit de cellules immatures – appelées également blastes – dont le nombre excessif caractérise la leucémie. L'étude des mécanismes biologiques sous-jacents, le diagnostic et le pronostic de leucémie, le traitement médical et la résistance au traitement font l'objet d'un ensemble de travaux menés en collaboration entre les médecins, biologistes, informaticiens et mathématiciens.

**Développement des leucémies.**

La leucémie commence avec une seule cellule déficiente qui apparaît à cause de mutations génétiques. Cette cellule prolifère excessivement et peut se trouver à l'origine d'une population de cellules malignes. Ces dernières se divisent activement et commencent à remplacer des cellules normales dans la moelle osseuse. Il est important de comprendre les mécanismes de ce développement qu'on ne peut pas observer directement sur les patients.

Pour décrire ce phénomène, on développe des modèles mathématiques qui tiennent compte de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose des cellules, de leur déplacement dans la moelle, de la compétition entre les cellules normales et leucémiques. La modélisation basée sur l'étude des équations aux dérivées partielles et sur les systèmes multi-agents donne déjà quelques résultats : on obtient les conditions de développement de la leucémie en fonction du taux de prolifération des cellules malignes et de caractéristiques de leur adhésion au tissu de la moelle osseuse.

On peut voir avec les simulations numériques que les blastes remplissent la moelle comme une onde, et estimer la vitesse de sa propagation. On peut également voir comment le traitement médical diminue le cancer et comment il reprend quand le traitement est arrêté. Une autre question clef est liée à l'hématopoïèse leucémique : il est reconnu maintenant que les cellules malignes ne sont pas toutes identiques et qu'elles peuvent jouer des rôles différents mais on ne sait pas les distinguer expérimentalement. La modélisation multi-agents permet de varier la structure de l'hématopoïèse leucémique et d'estimer son rôle dans le développement de la maladie.

### **Diagnostic et pronostic.**

La leucémie est définie, d'un point de vue clinique, en fonction du caractère de la maladie (aiguë ou chronique), et du type de cellules impliqué (lymphoblastique, myéloïde, monocytique). Pour le diagnostic de la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la classification FAB (French-American-British), principal outil des cliniciens, se base sur les observations cytomorphologiques (morphologie des cellules). Par ailleurs, la cytométrie en flux, une technologie plus récente, donne des informations plus détaillées sur les patients, mais elle peut être difficile à interpréter. La corrélation entre la classification FAB, la cytométrie en flux et le diagnostic de la LMA est parmi les questions importantes pour le traitement des patients.

Nos études des données cliniques montrent qu'on peut effectivement prédire la classification FAB à partir de la cytométrie en flux avec 80% de fiabilité. Pour cela, parmi une trentaine de paramètres fournis par cette méthode pour caractériser chaque patient, il faut savoir choisir ceux qui déterminent le diagnostic, tandis que les autres peuvent parfois le cacher. Le pronostic de la survie à partir de données de la cytométrie en flux reste en revanche plus qualitatif. On peut observer quelques corrélations : plus la déviation de certains paramètres par rapport au cas normal est importante, moins le pronostic de survie est bon. Savoir si un pronostic plus précis sur la base de la cytométrie en flux est possible n'est pas très clair – et cela reste encore une question ouverte.

### **Traitement et résistance.**

Le traitement de la leucémie est souvent basé sur l'utilisation de substituts de nucléotides (araC). Ils remplacent des nucléotides naturels dans la formation des molécules ADN et ARN, ce qui empêche par la suite la division des cellules et, par conséquent, le développement du cancer. Le transport des molécules à travers la membrane cellulaire, leur activation par des réactions intracellulaires, la compétition entre l'araC et les nucléotides naturels représentent les principales étapes qui déterminent la réussite du traitement. De plus, une résistance au traitement peut se mettre en place à chacune de ces étapes. Nous sommes en train de développer des modèles mathématiques pour décrire l'évolution des concentrations d'araC, afin de les comparer avec les mesures expérimentales qui seront effectuées par des équipes de chimistes et biologistes.

#### **❖ Intérêt de l'approche « systèmes complexes »**

L'objet d'étude est lui-même très complexe : des centaines de milliards de cellules naissent et meurent chaque jour, par des mécanismes encore en exploration, et les cellules représentent déjà des ensembles complexes. La complexité est encore augmentée par la variabilité de chaque organisme. Pour appréhender ce type de systèmes, il est indispensable d'intégrer des approches mathématiques (équations aux dérivées partielles) et informatiques (simulations multi-agents). Ces dernières sont caractéristiques des systèmes complexes : chaque « agent » représente un individu aux règles de comportement simples, mais l'interaction de nombreux individus génère des phénomènes collectifs « émergents » difficiles à prévoir.

**CONTACT PROJET : Vitaly Volpert**  
**volpert@math.univ-lyon.fr**