

*Sujet de thèse de doctorat :*

## Modélisation formelle hybride du système circadien pour la chronopharmacologie

**Ecole Doctorale :** STIC (Sciences et technologies de l'Information et de la Communication)

**Laboratoire :** I3S (directeur de thèse Gilles Bernot) en association avec IBV (Franck Delaunay)

**Co-encadrants :** Gilles Bernot, Jean-Paul Comet, Franck Delaunay

**Mots-clefs :** Modélisation informatique, Méthodes formelles, Chronopharmacologie.

**En résumé :** *L'horloge circadienne* est un réseau d'interactions moléculaires au sein de la cellule, de dynamique cyclique sur une journée, qui permet au métabolisme d'anticiper les différentes phases de la journée et d'adapter ses fonctions de manière adéquate. La *tolérance de plus de 400 médicaments*, dont ceux utilisés en chimiothérapie, varie en fonction de l'heure d'administration et beaucoup de médicaments parmi les plus vendus ciblent des processus régulés par l'horloge circadienne. Cela démontre l'importance de l'horloge circadienne biologique et la nécessité croissante de prendre en compte la coordination circadienne dans le contexte de la médecine de précision et de la médecine personnalisée. Le projet pluridisciplinaire proposé à l'interface de l'informatique théorique et de la biologie visera à développer une *modélisation formelle* novatrice du système circadien de manière à fournir un outil pour simuler, prédire et comprendre les interactions entre l'horloge circadienne, les processus cellulaires et les médicaments. Le formalisme de modélisation lui-même constituera une contribution majeure de la thèse : les *formalismes hybrides* existants, seuls capables de conjuguer simulations efficaces et capacités de preuves formelles sur les modèles, restent limités sur la forme des fonctions admises et il s'agira dans un premier temps d'étendre leur portée *sans perdre les capacités de preuves formelles*.

## 1 Contexte et objectif de la thèse

Le *cycle circadien* coordonne la plupart des états physiologiques chez l'homme sur un cycle de 24 heures. Le mécanisme principal qui entretient le cycle circadien est un réseau génétique fonctionnel dans pratiquement toutes les cellules, l'*horloge circadienne*, qui repose sur des interactions moléculaires complexes. Il s'agit principalement d'un cycle d'interactions qui génère une oscillation sur environ 24 heures et apporte à chaque cellule une information temporelle qui est à la base des ajustements physiologiques au cours de la journée. Bien que les détails moléculaires commencent à être relativement bien connus, la *dynamique* du système et surtout ses liens avec les autres processus cellulaires essentiels sont encore mal compris. Par exemple, des expériences biologiques récentes [1,2] ont révélé des interactions *mutuelles* surprenantes entre le système circadien et le cycle cellulaire (reproduction des cellules) ainsi qu'entre le système circadien et le métabolisme [3]. Cette question est d'importance croissante pour la médecine car les

perturbations du système circadien sont reconnues comme un facteur de risque important pour, entre autres, les désordres cardio-métaboliques, les troubles inflammatoires, le cancer... qui à leur tour perturbent également l'horloge circadienne [4]. De plus, et c'est le domaine applicatif de ce projet de thèse, *l'heure d'administration des médicaments impacte fortement leur efficacité et leur toxicité* [5]. Les essais cliniques démontrent que la *chronothérapie du cancer* décroît d'un facteur 5 les effets indésirables du traitement et double presque leur efficacité (taux de survie à 5 ans) par rapport à une administration conventionnelle de ces mêmes médicaments.

Seule la modélisation mathématique et informatique des mécanismes mis en jeu pourra permettre de comprendre les interactions complexes qui régissent l'impact de l'horloge circadienne sur les autres fonction cellulaires, et inversement l'impact des perturbations de ces fonctions cellulaires sur l'horloge elle-même. Le laboratoire I3S (Gilles Bernot, Jean-Paul Comet), en lien avec le laboratoire iBV (Franck Delaunay) et l'INRIA (BIOCHAM, François Fages à Paris) a développé plusieurs modèles d'actions ciblées de l'horloge circadienne [6,7] et une première version de formalisme hybride permettant de développer des preuves formelles sur les comportements possibles de ces modèles [8]. De tels modèles possèdent non seulement une capacité explicative des phénomènes observés mais offrent également une possibilité de « paramétrisation personnalisée » qui facilitera à terme la prise en compte de la variabilité entre patients ou d'un même patient au cours du temps et de l'évolution de sa maladie.

En s'appuyant sur ces premiers résultats de recherche, la thèse se focalisera sur le lien entre l'horloge circadienne et le cycle cellulaire. Le *cycle cellulaire* est l'ensemble des mécanismes qui contrôlent la reproduction des cellules et l'on comprend évidemment toutes les implications de cette recherche sur la question du cancer. De plus, l'équipe INSERM de Sophie Vasseur à Marseille a démontré que les *changements métaboliques* des cellules jouent un rôle majeur dans les différentes phases du cancer [9] et le projet de recherche sera également mené en collaboration avec cette équipe. Ainsi, un second volet de la thèse pourra aborder la *reprogrammation métabolique des cellules tumorales* et ses variations en lien avec l'horloge circadienne. En effet, il a été démontré que là encore, l'horloge circadienne coordonne les processus métaboliques [13] et a un impact sur l'inhibition de la croissance cellulaire [10]. L'objectif final étant d'optimiser de front la chronothérapie sur des cibles métaboliques et des cibles du cycle cellulaire.

## 2 Modèle hybride couplant horloge circadienne, cycle cellulaire et métabolisme

Les équipes de l'I3S et de l'iBV ont déjà développé un modèle couplant horloge circadienne et cycle cellulaire selon un formalisme hybride « simple » [8]. Il s'agit d'un modèle abstrait mettant en jeu seulement 8 acteurs clés mais un nombre de paramètres important, qui ne peuvent être identifiés que par des méthodes de preuve. Pour ce faire, des techniques de preuve automatique inspirées de la logique de Hoare et de l'interprétation abstraite (notions classiques en informatique théorique) ont été développées sur la base de ce formalisme hybride « simple ».

L'équipe de l'I3S observe que la plupart des preuves et manipulations symboliques qui permettent d'identifier les paramètres pourraient être généralisées à des formalismes hybrides moins contraignants : plus précisément toutes les hypothèses faites par le formalisme hybride « simple » ne sont pas utilisées par nos méthodes de preuve. Sachant que certaines hypothèses de linéarité nuisent à la précision des dynamiques modélisées, la première phase de la thèse consistera à définir un formalisme hybride plus général, qui assouplira autant que possible ces hypothèses de linéarité, tout en préservant les capacités de preuve et d'identification des paramètres.

Après avoir adapté le couplage entre horloge circadienne et cycle cellulaire à ce nouveau formalisme, les aspects métaboliques devront être intégrés. Un premier modèle purement discret pourra aider à déterminer les interactions majeures à partir des données expérimentales. Du point de vue théorique, le fait que les réactions métaboliques soient plus rapides que les régulations génétiques peut conduire à une théorie où l'on commence par faire évoluer la dynamique métabolique jusqu'à un point d'équilibre stable, puis on évalue l'impact de ce nouvel équilibre sur le réseau génétique, puis on fait évoluer le réseau génétique d'une étape, enfin on réévalue un nouvel état d'équilibre métabolique, *etc.* Une première approche purement discrète avant de prendre en compte les durées par un formalisme hybride est justifiée par la possibilité d'apprentissage des paramètres en observant les transitions de phases [11,12]. Les contraintes de phase [14,15] ne seront alors traitées que *via* l'extension hybride du formalisme et le médicament anticancéreux que nous allons considérer pour optimiser la phase de son administration sera l'*irinotecan* en raison des études déjà effectuées sur son mode d'action au niveau moléculaire [16].

Nous fondons de gros espoirs sur cette approche car, actuellement, la complexité des modèles mathématiques « classiques » ne permet pas d'aborder des modèles de cette taille et de ce fait fort peu de recherches cliniques prennent en compte l'horaire d'administration des traitements [17].

### 3 Références bibliographiques

1. C. Feillet, G. T. van der Horst, F. Levi, D. A. Rand, F. Delaunay, *Coupling between the Circadian Clock and Cell Cycle Oscillators : Implication for Healthy Cells and Malignant Growth*. Front Neurol 6, 96 (2015).
2. S. Y. Krishnaiah et al., *Clock Regulation of Metabolites Reveals Coupling between Transcription and Metabolism*. Cell Metab 25, 961-974.e964 (2017).
3. J. Kaplon, L. van Dam, D. Peeper, *Two-way communication between the metabolic and cell cycle machineries : the molecular basis*. Cell Cycle 14, 2022-2032 (2015).
4. T. Papagiannakopoulos et al., *Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis*. Cell Metab 24, 324-331 (2016).
5. A. Ballesta, P. F. Innominato, R. Dallmann, D. A. Rand, F. A. Lévi, *Systems Chronotherapeutics*. Pharmacol Rev 69, 161-199 (2017).
6. C. Feillet et al., *Phase locking and multiple oscillating attractors for the coupled mammalian clock and cell cycle*. Proc Natl Acad Sci U S A 111, 9828-9833 (2014).
7. P. Traynard, C. Feillet, S. Soliman, F. Delaunay, F. Fages, *Model-based investigation of the circadian clock and cell cycle coupling in mouse embryonic fibroblasts : Prediction of RevErb- $\alpha$  up-regulation during mitosis*. Biosystems 149, 59-69 (2016).
8. J. Behaegel, J. P. Comet, G. Bernot, E. Cornillon, F. Delaunay, *A hybrid model of cell cycle in mammals*. J Bioinform Comput Biol 14, 1640001 (2016).
9. F. Guillaumond et al., *Strengthened glycolysis under hypoxia supports tumor symbiosis and hexosamine biosynthesis in pancreatic adenocarcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A 110, 3919-3924 (2013).
10. X. M. Li et al., *Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing*. Cancer Res 70, 3351-3360 (2010).
11. T. Ribeiro et al., 27th International Conference on Inductive Logic Programming, (ILP 2017), Orléans, France, 2017.
12. A. Carcano, F. A Fages, S. Soliman, *Probably Approximately Correct Learning of Regulatory Networks from Time-Series Data*. CMSB 17 (2017), vol. 10545.

13. R. Zhang, N. F. Lahens, H. I. Ballance, M. E. Hughes, J. B. Hogenesch, *A circadian gene expression atlas in mammals : implications for biology and medicine*. Proc Natl Acad Sci U S A 111, 16219-16224 (2014).
14. F. Fages, P. Traynard, *Temporal Logic Modeling of Dynamical Behaviors : First-Order Patterns and Solvers in Logical Modeling of Biological Systems*, L. Farinas del Cerro, K. Inoue, Eds. (John Wiley & Sons, Inc., 2014), chap. 291-323.
15. N. Hansen, A. Ostermeier, *Completely derandomized self-adaptation in evolution strategies*. Evolutionary Computation 9, 159-195 (2001).
16. A. Ballesta et al., *A combined experimental and mathematical approach for molecular-based optimization of irinotecan circadian delivery*. PLoS Comput Biol 7, e1002143 (2011).
17. J. M. Selfridge et al., *Chronotherapy : Intuitive, Sound, Founded... But Not Broadly Applied*. Drugs 76, 1507-1521 (2016).