

L'approche mécaniste en pharmacologie préclinique pour optimiser les thérapies anticancéreuses innovantes.

Aymen Balti

Mars 2023

Résumé

Le cancer est une maladie de nature évolutive. Or, les outils théoriques de système dynamique et/ou mathématiques pour prédire et contrôler les systèmes évolutifs issus des modèles biologiques sont encore souvent absents de la pratique clinique. Dans ce travail, nous faisons appel aux outils des systèmes dynamiques non-linéaires comme l'analyse de bifurcation et la théorie de contrôle pour quantifier des études cliniques. Ainsi, l'approche mécanistique basée sur des systèmes quantitatifs s'est confirmée être un outil puissant pour clarifier la complexité physio-pathologique sous-jacente qui est amplifiée par la variabilité physiologique et par le niveau de sophistication des schémas thérapeutiques.

La combinaison de l'immunothérapie avec des traitements classiques, y compris la chimiothérapie et la radiothérapie, sont de plus en plus utilisées. Ces combinaisons servent à augmenter la réponse immunitaire contre les cellules tumorales. Afin d'obtenir les meilleures performances de ces approches combinatoires et d'en déduire des stratégies thérapeutiques plus efficaces, une meilleure compréhension de la dynamique d'interaction entre la tumeur et le système immunitaire est nécessaire.

L'objectif de ce travail est d'apporter de nouvelles connaissances sur l'évolution tumorale versus la réponse immunitaire en présence de traitement immunoncologique et d'énoncer des nouvelles stratégies thérapeutiques.

Comme étude de cas, nous utiliserons un modèle QSP récent de Kosinsky et al. [J. Immunother. Cancer 6, 17 (2018)] qui visait à reproduire la dynamique d'interaction entre la tumeur et le système immunitaire lors de l'administration de la radiothérapie et de l'immunothérapie.

Mots-Clés: Modélisation Pharmacométrique, Système Dynamique, Contrôle Optimal Impulsif.

Y. Kosinsky, S. J. Dovedi, K. Peskov, V. Voronova, L. Chu, H. Tomkinson, N. Al-Huniti, D. R. Stanski, and G. Helmlinger, "Radiation and PD-(l)1 treat-

ment combinations: Immune response and dose optimization via a predictive systems model,” *J. Immunother. Cancer* 6(1), 17 (2018).

Balti, A.; Zugaj, D.; Fenneteau, F.; Tremblay, P.O.; Nekka, F. Dynamical systems analysis as an additional tool to inform treatment outcomes: The case study of a quantitative systems pharmacology model of immuno-oncology. *Chaos Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* 2021, 31, 023124, <https://doi.org/10.1063/5.0022238>.