

Modélisation du réseau métabolique des cellules de Leucémies Aiguës Myéloïdes pour comprendre les différences métaboliques liées à la mutation sur IDH1

Laurent Fernando, Lucille Stuani, Tony Palama, Tony Kaoma,
Jean-Emmanuel Sarry, Fabien Jourdan, Nathalie Poupin

► **To cite this version:**

Laurent Fernando, Lucille Stuani, Tony Palama, Tony Kaoma, Jean-Emmanuel Sarry, et al.. Modélisation du réseau métabolique des cellules de Leucémies Aiguës Myéloïdes pour comprendre les différences métaboliques liées à la mutation sur IDH1. Congrès de Spectrométrie de Masse, Métabolomique et Fluxomique (SMMAP), Oct 2017, Marne-la-Vallée, France. hal-02946080

HAL Id: hal-02946080

<https://hal.inrae.fr/hal-02946080>

Submitted on 22 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modélisation du réseau métabolique des cellules de Leucémies Aiguës Myéloïdes pour comprendre les différences métaboliques liées à la mutation sur IDH1

Laurent Fernando¹, Lucille Stuani², Tony Palama³, Tony Kaoma⁴, Jean-Emmanuel Sarry², Fabien Jourdan¹, Nathalie Poupin¹

¹INRA, UMR1331 Toxalim, Université de Toulouse, Toulouse, France.

²INSERM, UMR1037, Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, Toulouse, France.

³LISBP, Université de Toulouse, CNRS, INRA, INSA, Toulouse, France.

⁴Department of Oncology, Luxembourg Institute of Health, Luxembourg.

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des maladies hématologiques liées à la transformation maligne de progéniteurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse aboutissant à la destruction du tissu sanguin sain. Des mutations récurrentes ont été observées chez les patients atteints de LAM dont l'une sur des enzymes clés du métabolisme : les isocitrate déshydrogénases 1 et 2 (IDH1, IDH2). La mutation IDH1-R132H conférerait aux cellules LAM une flexibilité métabolique induisant des dépendances métaboliques et énergétiques spécifiques, qui seraient responsables de la chimiorésistance de ces cellules. Dans cette étude, nous avons utilisé une approche globale de modélisation *in silico* du réseau métabolique des cellules LAM, basée sur des données de transcriptomique et d'exométabolomique, afin d'identifier l'ensemble des voies métaboliques activées par la mutation IDH1-R132H dans ces cellules. À partir du réseau métabolique humain global (Recon2; Thiele et al., 2013) et des données d'expression de gènes obtenues sur des cellules LAM avec ou sans la mutation IDH1-R132H, nous avons utilisés des algorithmes d'optimisation permettant de générer des modèles de réseaux métaboliques représentant spécifiquement le réseau métabolique fonctionnel de cellules LAM avec et sans mutation, c'est-à-dire les réactions du réseau global qui sont spécifiquement actives dans les cellules étudiées. Plusieurs algorithmes publiés visant à l'identification de réseaux tissu- ou cellule- spécifiques à partir de données de transcriptomique ont été testés et adaptés. Les données d'exométabolomique ont été utilisées, via des méthodes de modélisation sous contraintes, pour contextualiser les modèles cellules-spécifiques générés et rendre compte de la production ou consommation des métabolites mesurés. La comparaison des réseaux cellules-spécifiques générés a permis notamment de mettre en évidence que les voies du métabolisme des acides gras étaient différemment utilisées chez les cellules mutées ou non mutées. Les modèles générés pourront être utilisés pour identifier des dépendances métaboliques présentes spécifiquement dans les cellules LAM mutées.