

Post-doctorat 2019-2020

Modélisation mathématique des néoplasmes myéloprolifératifs

Description du sujet de recherche

Le post-doctorat portera sur l'élaboration et l'analyse mathématique d'un modèle d'hématopoïèse modélisant les mécanismes d'émergence de certains cancers.

Le modèle d'hématopoïèse normal a déjà été construit. Il s'agira de modéliser l'apparition de mutations par un processus de branchement décomposable apparaissant dans la population de cellules résidentes modélisée précédemment. Les mutations apparaîtront dans le compartiment des cellules souches et se développeront en suivant les mécanismes de différenciation et de renouvellement de l'hématopoïèse normale, mais les fonctions de régulation seront différentes. Les expériences faites par les médecins et biologistes du projet apporteront les données nécessaires à la compréhension de ces mécanismes de régulation et à leur mise en équation. Il sera important de calculer la probabilité de survie et le taux de prolifération du mutant en fonction des paramètres du modèle. La possibilité d'interférence clonale dans les effets des mutations sera également étudiée ainsi que l'importance des fluctuations de la population résidente de globules rouges. On s'intéressera aux différentes échelles de temps du modèle, en particulier celle de l'invasion du mutant.

Dans un deuxième temps, divers scénarios seront étudiés, concernant la quantité initiale de mutations plausible dans le compartiment des cellules souches.

Nous étudierons ensuite, dans le modèle, les effets de différentes thérapies sur le développement et l'évolution potentielle des différents clones. Ces hypothèses pourront ensuite être validées in vivo chez la souris.

Références

- Adimy M., Bernard S., Clairambault J., Crauste F., G\'enieys S., Pujo-Menjouet L.. Modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse normale et pathologique *Hématologie* 2008 ; 14 (5) : 339-50.
- S. Billiard, C. Smadi, The interplay of two mutations in a population of varying size : a stochastic eco-evolutionary model for clonal interference, *Stoch. Process. Appl.*, 127(3): 701-748, 2017.
- Champagnat, N. ; Ferrière, R. ; Méléard, S.. Unifying evolutionary dynamics : from individual stochastic processes to macroscopic models, with N., *Theoretical Population Biology* 69 (2006) 297–321. -- ---
- Crauste, F.; Pujo-Menjouet, L.; G\'enieys, S.; Molina, C.; Gandrillon, O. Adding self-renewal in committed erythroid progenitors improves the biological relevance of a mathematical model of erythropoiesis. *J. of Theoret. Biol.* 250 no.2, 322-338, (2008). -- ---
- Roeder, I., Loeffler, M. A novel dynamic model of hematopoietic stem cell organization based on the concept of within-tissue plasticity. *Exp. Hematol.* 30, 853–861, 2002. ----
- Roeder, I. ; Herberg, M. ; Horn, M..An "age"-structured model of hematopoietic stem cell organization with application to chronic myeloid leukemia. *Bull. Math. Biol.* 71 (2009), no. 3, 602–626.

- Stiehl, T., Lutz, C., Marciniak-Cochra, A. Emergence of heterogeneity in acute Leukemias. *Biology Direct* (2016)
- Vatutin, V. A. The structure of the decomposable reduced branching processes. I. Finite-dimensional distributions. *Theory Probab. Appl.* 59 (2015), no. 4, 641–662.
- Vatutin, V. A. The structure of decomposable reduced branching processes. II. Functional limit theorems. *Theory Probab. Appl.* 60 (2016), no. 1, 103–119.

Mots-clés : hématopoïèse ; processus de branchement multitype ; mutation –sélection ; modélisation ; calibration

Profil du Candidat

Le candidat idéal devra avoir obtenu (ou être sur le point de soutenir) une thèse en mathématiques appliquées, avec un bagage non négligeable en probabilités et/ou statistiques et une appétence pour la modélisation. Le candidat doit être prêt à s'investir dans la simulation de modèles stochastiques et la calibration de modèles. Il doit également apprécier le travail en collaboration avec des médecins et biologistes.

Localisation et collaborations

Le post-doctorat sera essentiellement localisé au Centre de Mathématiques Appliquées de l'Ecole polytechnique, à Palaiseau. Le candidat devra également se rendre régulièrement à l'Hôpital Saint-Louis (Paris) pour collaborer avec les médecins et biologistes du projet.

Au CMAP, il participera au groupe de travail de l'équipe PEIPS et à toutes les activités scientifiques qui l'intéressent.

Durée et rémunération

La durée du post-doc est de 18 mois. La date de début est flexible, entre septembre et décembre 2019. Les candidatures seront examinées au fur et à mesure de leur réception et jusqu'à ce que le poste soit pourvu.

Le salaire mensuel brut envisageable est entre 2500€ et 2800€ en fonction de l'expérience du candidat après la thèse.

Candidatures et contacts

Les candidats doivent envoyer (i) un CV avec liste de publications, (ii) une lettre de motivation et (iii) les noms et coordonnées de deux personnes référentes

à Sylvie Méléard et Vincent Bansaye

sylvie.meleard@polytechnique.edu

vincent.bansaye@polytechnique.edu

Post-doctoral fellowship 2019-2020

Mathematical modelling of myeloproliferative neoplasms

Description of the research topic

The post-doctoral fellowship will focus on the development and mathematical analysis of a hematopoiesis model modelling the mechanisms of emergence of certain cancers.

The normal hematopoiesis model has already been developed. The aim will be to model the appearance of mutations by a decomposable branching process appearing in the population of resident cells previously modelled. Mutations will appear in the stem cell compartment and develop by following the mechanisms of differentiation and renewal of normal hematopoiesis, but the regulatory functions will be different. The experiments carried out by the project's doctors and biologists will provide the necessary data to understand these regulatory mechanisms and put them into an equation. It will be important to calculate the survival probability and proliferation rate of the mutant according to the model parameters. The possibility of clonal interference in the effects of mutations will also be investigated, as well as the role played by the fluctuations in the resident population of red blood cells. We will look at the different time scales of the model, in particular that of the mutant invasion.

In a second step, various scenarios will be studied, concerning the initial amount of plausible mutations in the stem cell compartment.

We will then study, in the model, the effects of different therapies on the development and potential evolution of different clones. These hypotheses could be validated in vivo in mice.

References

- Adimy M., Bernard S., Clairambault J., Crauste F., Génieys S., Pujo-Menjouet L.. Modelling of the dynamics of normal and pathological hematopoiesis *Hematology* 2008; 14 (5): 339-50.
- S. Billiard, C. Smadi, The interplay of two mutations in a population of varying size: a stochastic eco-evolutionary model for clonal interference, *Stoch. Process. Appl*, 127(3): 701-748, 2017.
- Champagnat, N.; Ferrière, R.; Méléard, S. Unifying evolutionary dynamics: from individual stochastic processes to macroscopic models, with N., *Theoretical Population Biology* 69 (2006) 297-321.
- Crauste, F.; Pujo-Menjouet, L.; Génieys, S.; Molina, C.; Gandrillon, O. Adding self-renewal in committed erythroid progenitors improves the biological relevance of a mathematical model of erythropoiesis. *J. of Theoret. Biol.* 250 no.2, 322-338, (2008).
- Roeder, I., Loeffler, M. A novel dynamic model of hematopoietic stem cell organization based on the concept of within-tissue plasticity. *Hematol exp.* 30, 853-861, 2002.
- Roeder, I.; Herberg, M.; Horn, M.; M..An "age"-structured model of hematopoietic stem

cell organization with application to chronic myeloid leukemia. Bull. Math. Biol. 71 (2009), no. 3, 602-626.

- Stiehl, T., Lutz, C., Marciniak-Cochra, A. Emergence of heterogeneity in acute Leukemias. Biology Direct (2016).

- Vatutin, V. A. The structure of the decomposable reduced branching processes. I. Finite-dimensional distributions. Theory Probab. Appl. 59 (2015), no. 4, 641-662.

- Vatutin, V. A. The structure of decomposable reduced branching processes. II. Functional limit theorems. Theory Probab. Appl. 60 (2016), no. 1, 103-119.

Keywords: hematopoiesis; multitype branching process; mutation - selection; modeling; calibration.

Candidate's profile

The ideal candidate will have obtained (or be about to defend) a thesis in applied mathematics, with a significant background in probability and/or statistics and an appetite for modelling. The candidate must be willing to invest in the simulation of stochastic models and the calibration of models. He must also appreciate working in collaboration with doctors and biologists.

Location and collaborations

The post-doctoral fellowship will be mainly located at the Centre de Mathématiques Appliquées de l'Ecole polytechnique, in Palaiseau. The candidate will also have to travel regularly to Hôpital Saint-Louis (Paris) to collaborate with the project's doctors and biologists.

At CMAP, he will participate in the PEIPS team working group and all scientific activities of interest to him.

Duration and remuneration

The duration of the post-doc is 18 months. The start date is flexible, between September and December 2019. Applications will be reviewed as they are received and until the position is filled.

The gross monthly salary is between 2500€ and 2800€ depending on the candidate's experience after the thesis.

Applications and contacts

Applicants must send (i) a CV with a list of publications, (ii) a cover letter and (iii) the names and contact details of two referees to Sylvie Méléard and Vincent Bansaye

sylvie.meleard@polytechnique.edu

vincent.bansaye@polytechnique.edu

