



Université Paris Sud, Bat 104, 91406 Orsay cedex, France
aubert@imnc.in2p3.fr

Modélisation en cancérologie

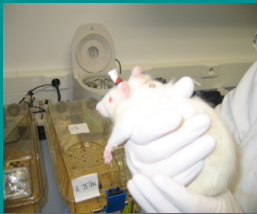
Marine Aubert

Séminaire du Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire

6 novembre 2007

Le laboratoire IMNC

neurobiologie



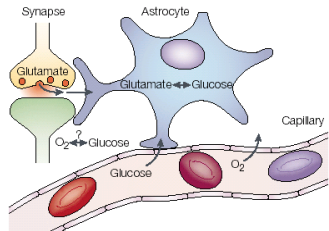
**Imagerie
in vivo du
 petit animal**

cancérologie



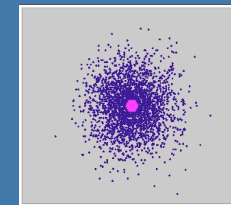
**Imagerie
 per-opératoire**

**exploration métabolisme
 énergétique cérébral**



Méthodologie

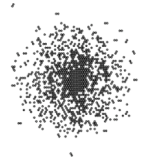
**modélisation
 progression tumorale**



Modélisation

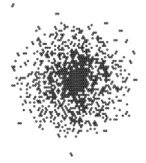
Biologie

*Une organisation en projets
 Des objectifs à quatre ans
 Un cadre scientifique fédérateur
 Des partenariats ciblés*

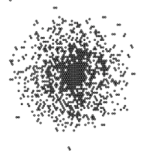


Plan du séminaire

- Quelques rappels et quelques chiffres sur le cancer
- La modélisation en cancérologie
 - Les intérêts
 - Les différents types de modélisation
- Le cas des tumeurs cérébrales
 - Le modèle macroscopique
 - Le modèle microscopique
- La modélisation à l'IMNC



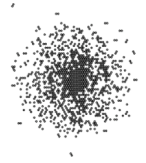
Le cancer : rappels et chiffres



Le cancer : rappels et chiffres (1/3)

Origine : croissance cellulaire incontrôlée et inappropriée d'un tissu ou d'un organe (perturbation génétique entraînant une prolifération et/ou une motilité anormales).

Actuellement, **le cancer touche 12% de la population mondiale**, proportion qui peut dépasser les 25% dans les pays industrialisés.



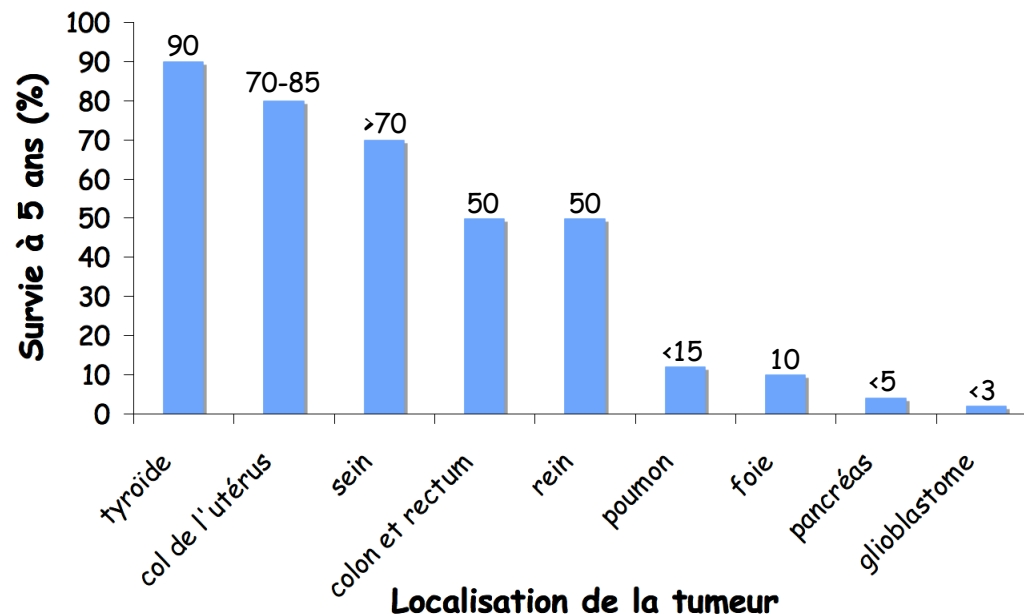
Le cancer : rappels et chiffres (2/3)

Cancers les plus fréquents :

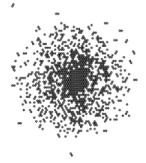
Poumon (12,3%)

Sein (10,4%)

Cancer colorectal (9,4%)



La survie des patients varie selon le type de cancer, mais aussi selon l'âge, le sexe...



Le cancer : rappels et chiffres (3/3)

Tumeurs solides :

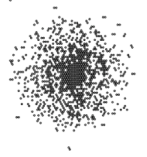
Amas de cellules tumorales représentant une **masse individualisée**, qui se développe sans s'étendre à d'autres parties de l'organisme.

Tumeurs malignes (= cancer) :

Une partie des cellules tumorales devient **invasive** et diffusent dans l'organisme (dans les tissus sains, la moelle osseuse, les ganglions ou le sang).

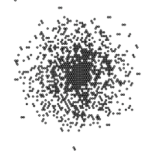


La modélisation en cancérologie



Intérêts de la modélisation

- Estimer la vitesse de croissance de la tumeur et ainsi de la survie du patient
- Estimer l'étendue réelle de la tumeur
- Prévoir la stratégie thérapeutique à adopter
- Comprendre les interactions entre la tumeur et le tissu sain environnant
- ...



Les différents types de modèles (1/3)

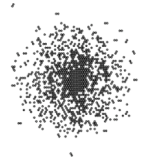
➤ Modélisation macroscopique

- Décrire la croissance de la tumeur par une **équation de réaction-diffusion** en faisant intervenir des paramètres globaux (coefficient de diffusion D , taux de prolifération net κ) couplée ou non à d'autres équations décrivant les changements du micro environnement.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \rho) + \kappa \rho$$

où ρ est la densité de cellules tumorales

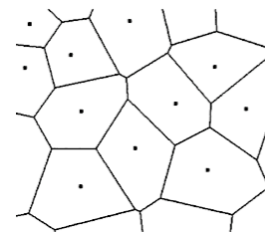
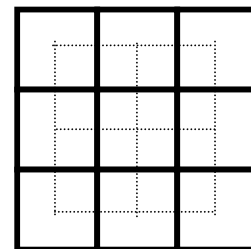
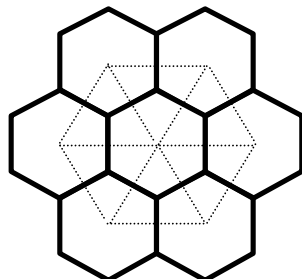
- **Intérêts** : prédire l'étendue de la tumeur, la vitesse de croissance, la survie du patient grâce à des images IRM de ce même patient.

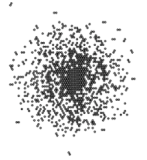


Les différents types de modèles (2/3)

➤ Modélisation microscopique

- Description plus microscopique où **les cellules cancéreuses sont représentées soit individuellement soit par groupe de plusieurs cellules.**
 - ⇒ **lois simples** de prolifération et/ou de migration des cellules tumorales en interaction avec leur environnement.
- **Modèle discret** (discrétisation de l'espace et du temps)
 - ⇒ les cellules tumorales sont réparties sur un **pavage** plus ou moins régulier





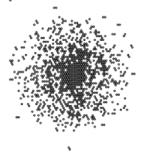
Les différents types de modèles (2/3)

➤ Modélisation microscopique

- Permet plus une **compréhension** de la croissance des tumeurs qu'une réponse à apporter au patient sur son espérance de vie ou la stratégie thérapeutique à adopter.

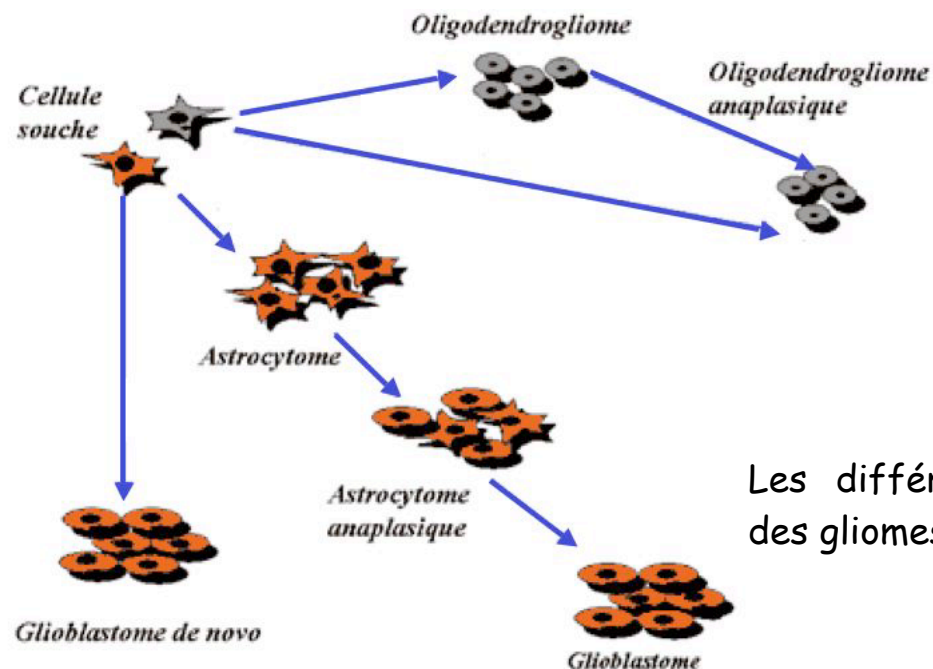


Le cas des tumeurs cérébrales

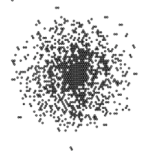


Les gliomes

- 40 % des tumeurs du système nerveux central,
- dérivent des cellules gliales qui jouent un rôle de support, de nutrition et de transmission du signal du système nerveux,
- Très souvent incurables du fait de leur caractère invasif.

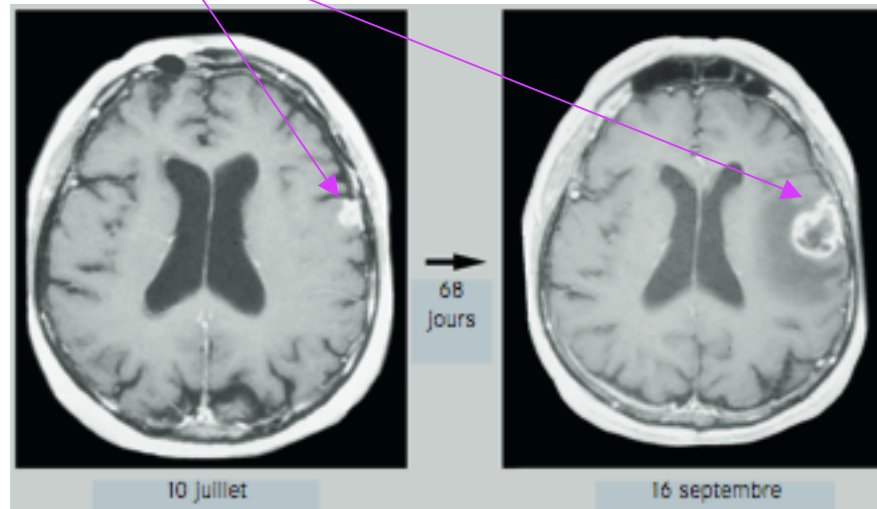


Les différents types histologiques des gliomes suivant l'OMS

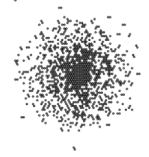


Le glioblastome

- 60% des gliomes
- Pic d'incidence : 65-74 ans
- Tumeur cérébrale la plus agressive de par son caractère invasif

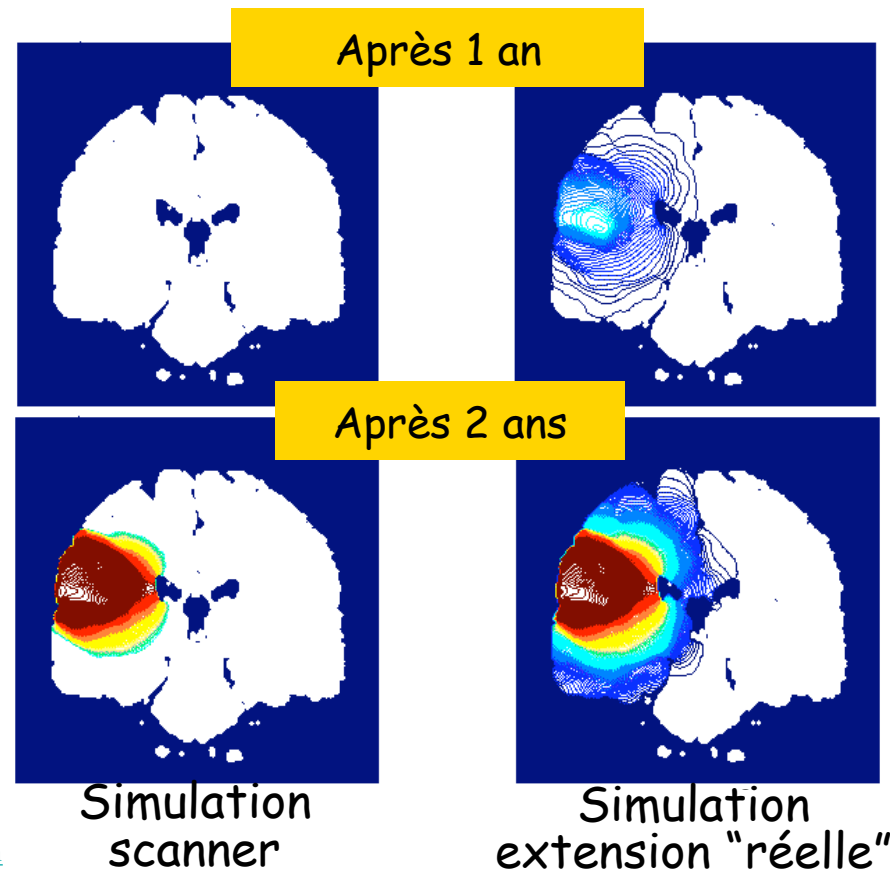


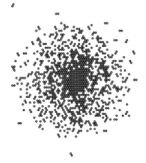
Deux images IRM d'un glioblastome d'un patient de 79 ans à 68 jours d'écart



Les gliomes : intérêt de la modélisation

- Au moment du diagnostic, **la tumeur s'étend bien plus loin** que l'on peut le voir grâce aux techniques d'imagerie (les cellules gliales envahissent le tissu sain)
- Explique les **récidives** après la chirurgie
 - ⇒ La migration des cellules tumorales joue un rôle important dans le pronostic pessimiste des patients atteints d'un gliome
 - ⇒ La modélisation pourrait aider pour connaître l'étendue réelle de la tumeur et comprendre les phénomènes mis en jeu lors de l'invasion et de la croissance





Le modèle macroscopique

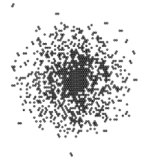
- **Modèle de réaction/diffusion** (2 paramètres : diffusion D et prolifération κ) :
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \rho) + \kappa \rho$$

- **1er cas : un modèle simplifié** ($D = \text{cst}$, 2 dimensions) (Murray, Tracqui, Woodward)

⇒ densité :
$$\rho_{2D}(\vec{r}, t) = \frac{N_0}{4\pi Dt} e^{\kappa t} e^{-r^2/4Dt}$$

⇒ rayon de détection :
$$r_{2D}^* = 2\sqrt{D\kappa t} \sqrt{1 - \frac{1}{\kappa t} \ln(4\pi Dt \frac{\rho^*}{N_0})}$$

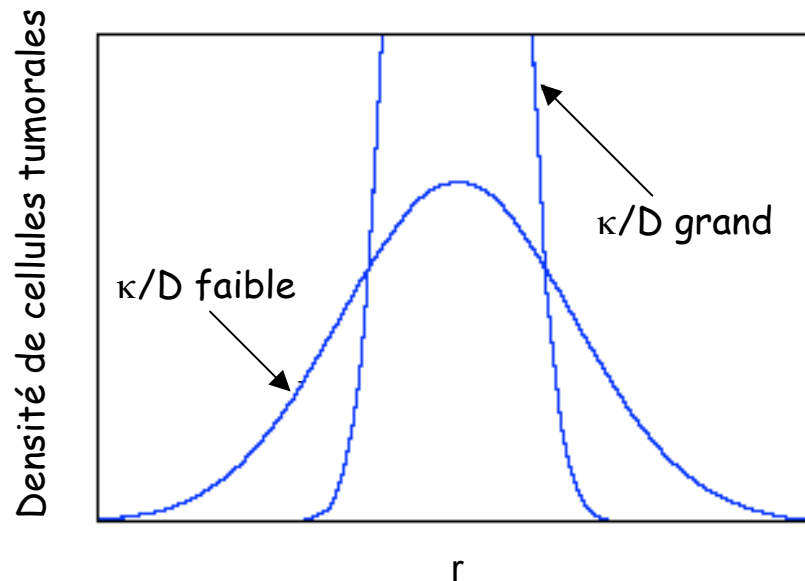
- Murray JD, *Mathematical Biology II : Spatial Models and Biomedical Applications*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, Third Edition, 2003.
- Tracqui P, Cruywagen GC, Woodward DE, Bartoo GT, Murray JD et Alvord EC Jr, *Cell Prolif*, 1995.
- Tracqui P, *Acta Biotheor*, 1995.
- Woodward DE, Cook J, Tracqui P, Cruywagen GC, Murray JD et Alvord EC Jr, *Cell Prolif*. 1996.



Le modèle macroscopique

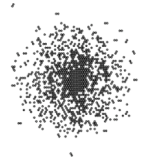
- Estimation des paramètres (D et κ) de l'équation :

La caractérisation de la tumeur passe par la valeur du coefficient κ/D (plus il est important, plus la partie de la tumeur détectable par imagerie est importante).



κ/D grand: tumeur concentrée, détectable

κ/D petit: tumeur diffuse

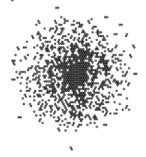


Le modèle macroscopique

- κ est déterminé par le temps de doublement (compris entre 1 et 12 mois)
- D est relié à κ d'après l'approximation de Fisher¹ :

$$D\kappa \approx \frac{v^2}{4}$$

où v est la vitesse d'avancement du front de la partie visible par imagerie de la tumeur



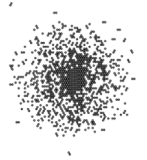
Le modèle macroscopique

Glioblastome :

- $\kappa = 0,012/\text{jour}$ (la taille de la tumeur correspondante double tous les 60 jours environ)
- En considérant que le front de la tumeur avance de 1,5 cm en 180 jours,
 $\Rightarrow v = 0,008 \text{ cm/jour}$ et $D = 0,0013 \text{ cm}^2/\text{jour}$

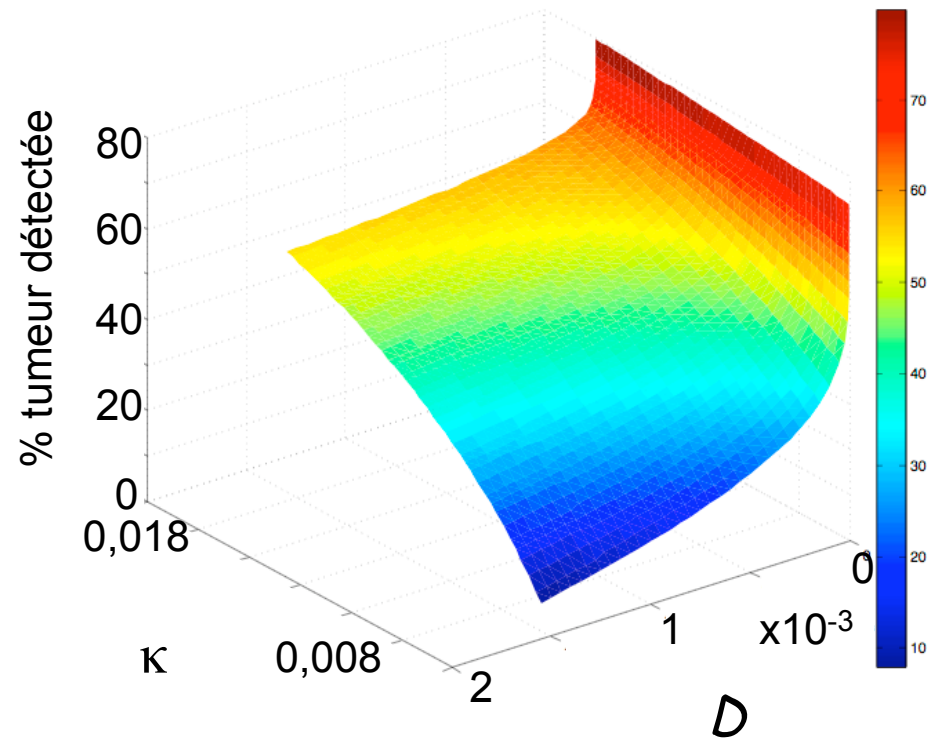
Gliomes :

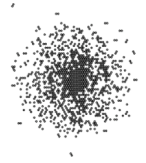
Grade	κ (1/jour)	D (cm ² /jour)
Bas	1.2×10^{-3}	1.3×10^{-4}
Intermédiaire	1.2×10^{-3}	1.3×10^{-3}
Intermédiaire	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}
Haut	1.2×10^{-2}	1.3×10^{-4}



Le modèle macroscopique

La portion de tumeur détectée augmente lorsque κ augmente et que D diminue.





Le modèle macroscopique

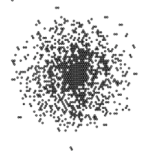
- Estimation de la survie des patients :

$$\epsilon = t_{\text{létal}} - t_{\text{détection}}$$

$$\epsilon \approx \frac{1}{2\sqrt{D\kappa}}(r_{\text{létal}} - r_{\text{détection}})$$

Or d'après les données biologiques de patients atteints de glioblastome, en moyenne, $r_{\text{létal}} \approx 3\text{cm}$ et $r_{\text{détection}} \approx 1,5\text{cm}$

⇒ Survie ≈ 6 mois



Le modèle microscopique

Ces modèles sont caractérisés par l'utilisation d'un **automate cellulaire** :

- tumeurs solides (avec prolifération et mort cellulaire)
⇒ **pas d'invasion.**
- Amélioration du modèle microscopique avec ajout d'équations continues pour décrire les changements micro environnementaux comme la production, la diffusion et/ou la consommation de de nutriments, d'ions H^+ , d'oxygène) (**automate cellulaire + équations de réaction/diffusion**)
⇒ **pas d'interactions entre cellules**

Kansal et al., Simulated brain tumour growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton, *J. Theor. Biol.* 203 (2000) 367-382.

Dormann et al., Modeling of self-organized avascular tumour growth with a hybrid cellular automaton, *In Silico Biology* (2002) 35.

Patel et al., A cellular automaton model of early tumor growth and invasion, *J. Theor. Biol.* 213 (2001) 315-331.

22

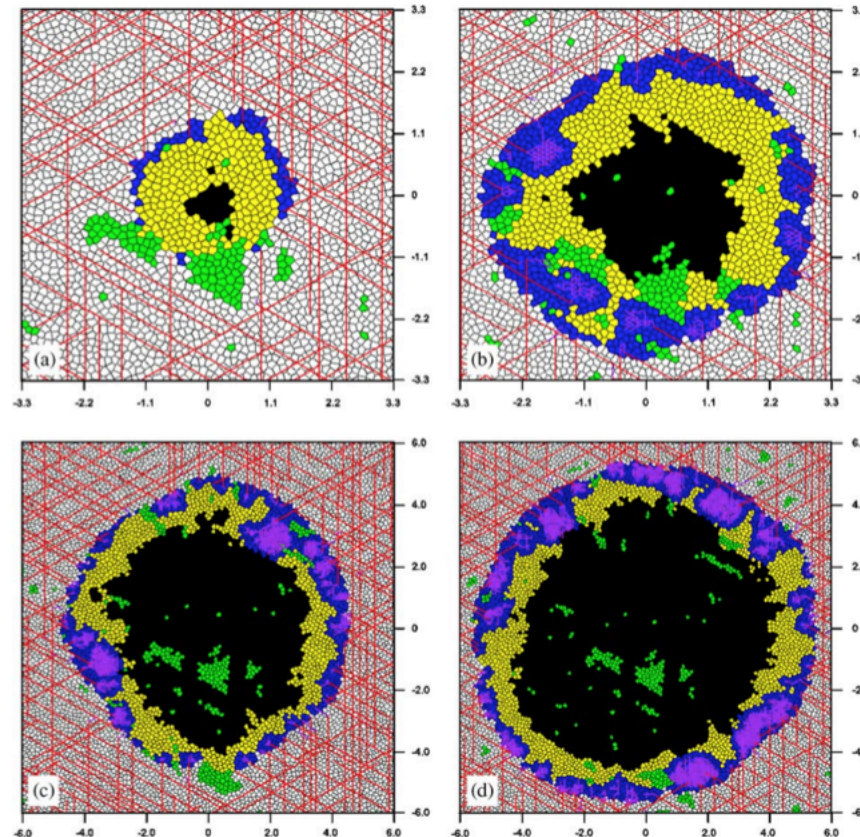
Alarcon et al., A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment, *J. Theor. Biol.* 225 (2003) 257-274.

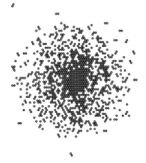
Gevertz et Torquato, Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth, *J. Theor. Biol.* 243 (2006) 517-531.



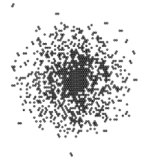
Le modèle microscopique

Un exemple d'automate cellulaire : Gevertz et Torquato, 2006





La modélisation à l'IMNC



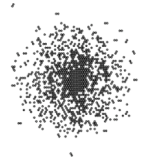
La modélisation à l'IMNC

Créer un modèle microscopique pour décrire la croissance des tumeurs cérébrales invasives

⇒ Intégrer la **migration** et les **interactions** dans les modèles microscopiques

Questions qui restent en suspens :

- Au niveau microscopique, **comment migrent les cellules**, prises individuellement ?
- Les **interactions** entre cellules influencent-elles la migration ?
- Est-il légitime de réduire la migration à une simple **diffusion** ?



Notre projet: modèle microscopique de migration de cellules tumorales

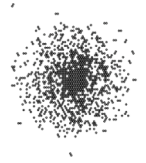
Pour répondre à ces questions:

⇒ mise en place d'un modèle microscopique de migration où des interactions entre cellules sont prises en compte.

Notre but n'est pas de modéliser la croissance tumorale mais la migration pour répondre à cette 1^{ère} question :

Peut-on résumer l'invasion de cellules tumorales à une diffusion simple ?

(Modélisation valable pour un faible nombre de cellules: chaque cellule est traitée individuellement par le modèle.)



Les interactions dans les tumeurs

Pour modéliser la migration des cellules gliales, nous pouvons ajouter **2 types d'interactions** : interactions locales ou longue portée.

1. Locales

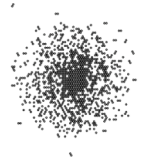
Interactions locales cellule-cellules ou cellules-MEC, cadhérines, nexus...

⇒ en introduisant des règles locales de migration des cellules dans l'automate cellulaire

2. Longue portée

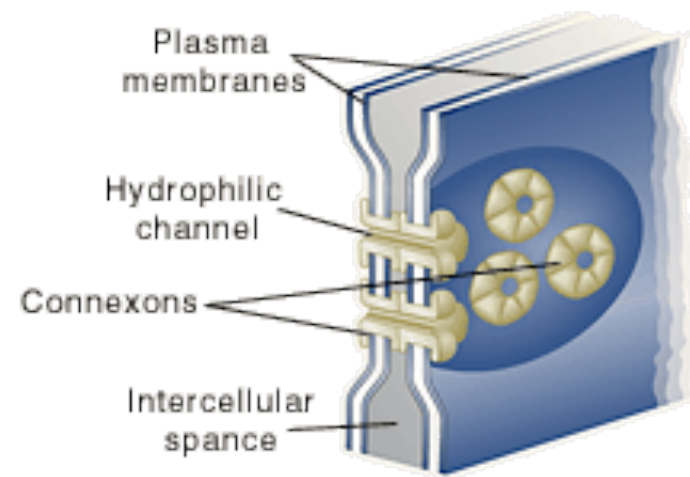
Substances chimiques attractives ou répulsives, chimiotactisme

⇒ en utilisant une substance dont la concentration est régie par une équation de réaction/diffusion



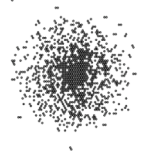
Nexus ou gap junction (GJ)

Les cellules échangent de petites molécules à travers les gap junctions.



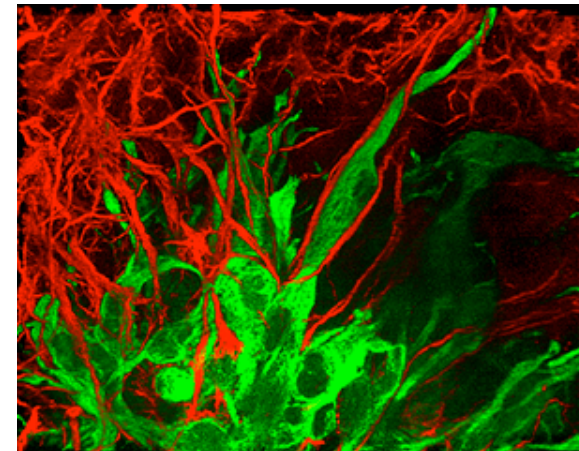
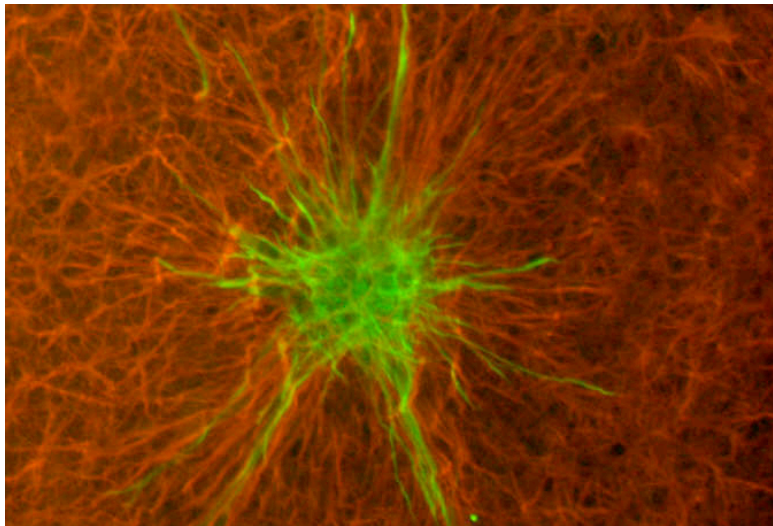
GJ = canaux intercellulaires entre cellules

Dans les gliomes, ces GJ existent entre cellules gliales (interaction homotype) et entre cellules gliales et astrocytes (interaction hétérotype).



Rôle des interactions

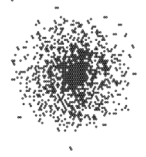
GJ entre cellules gliales et astrocytes \Rightarrow coopération entre cellules gliales et astrocytes ? Réorientation des astrocytes près du centre du sphéroïde (migration 3D)



Images de C. Christov
 non publiées

- Questions:**
- interactions courte portée ou longue portée ?
 - interactions homotype : attractive, repulsive?
 - interactions hétérotype : identiques ou différentes?
 - comment les deux types d'interactions coexistent-elles ?

\Rightarrow La modélisation pourrait aider à répondre à ces questions



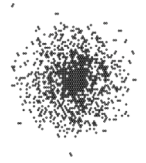
Rôle de la communication jonctionnelle dans l'invasion des gliomes

⇒ Les 2 types de GJ (homotype et hétérotype) jouent un rôle clé dans l'invasion des gliomes.

⇒ Le rôle de ces deux types de jonctions, en particulier dans les gliomes, commence seulement à être comprise.

Il existe peu d'études évaluant le rôle respectif des GJ homotypes et hétérotypes dans l'invasion.

- McDonough et al, 1999, *Gap junction intercellular communication in gliomas is inversely related to cell motility*, *Int. J. Dev. Neurosci* 17 601.
- Lin et al, 2002, *Connexin 43 enhances the adhesivity and mediates the invasion of malignant glioma cells*, *J. Neurosci* 23 4302.
- Zhang et al, 2003, *Increased invasive capacity of connexin43-overexpressing malignant glioma cells*, *J. Neurosurg.* 99 1039.
- Oliveira et al, 2005, *Contribution of gap junctional communication between tumor cells and astroglia to the invasion of the brain parenchyma by human glioblastomas*, *BMC Cell Biol.* 6 7.



Notre modèle

I. Modélisation de la communication via les jonctions homotypes

Migration sur un substrat passif \Rightarrow migration sur collagène

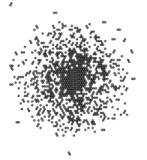
II. Modélisation de la communication hétérotype et homotype

Migration sur un substrat plus "réaliste" \Rightarrow migration sur monocouche d'astrocytes

III. Interactions courte-portée et longue-portée ?

Migration de cellules tumorales issues de sphéroïdes plus larges.

Vérification de l'hypothèse d'une substance répulsive émise par le sphéroïde.



I. Modéliser les interactions homotypes

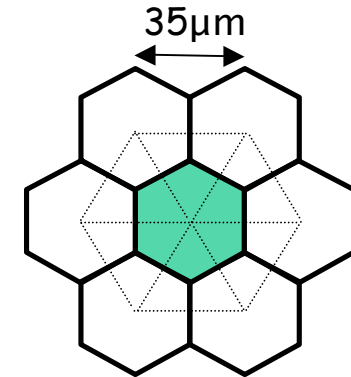


Le modèle

1. Matrice :

Automate cellulaire basé sur une matrice triangulaire

Une cellule est représentée par un hexagone



2. Centre :

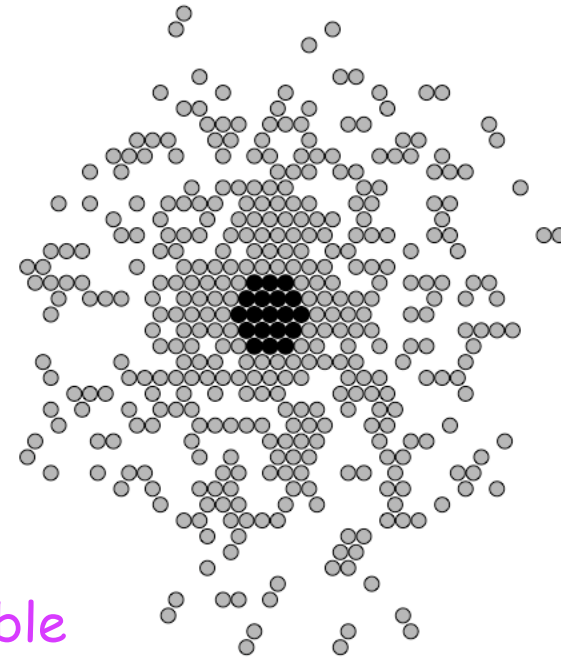
Le centre peut éjecter un nombre infini de cellules

3. Pas de prolifération

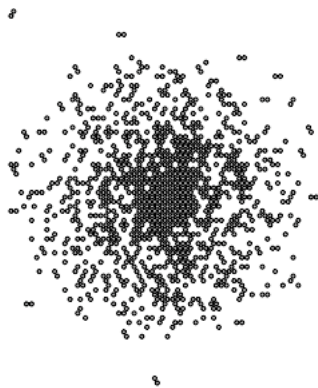
4. Règles de migration :

Interactions locales d'intensité variable

entre cellules (répulsion, aucune interaction, attraction)

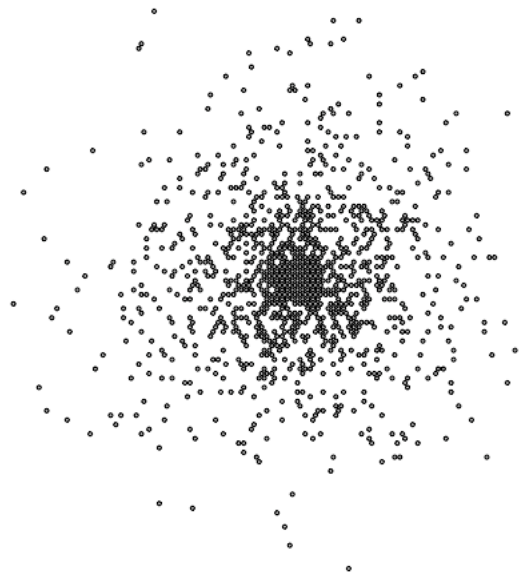


Exemples de migrations obtenues avec le modèle



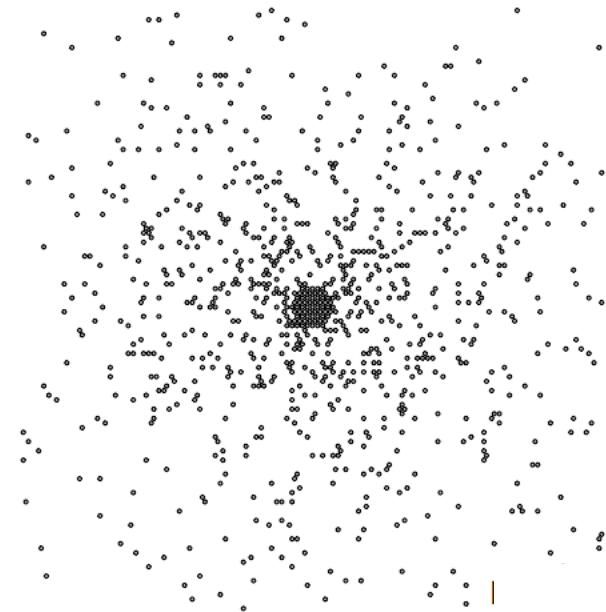
$p=1$

Attraction maximale



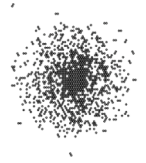
$p=0.5$

Marche aléatoire

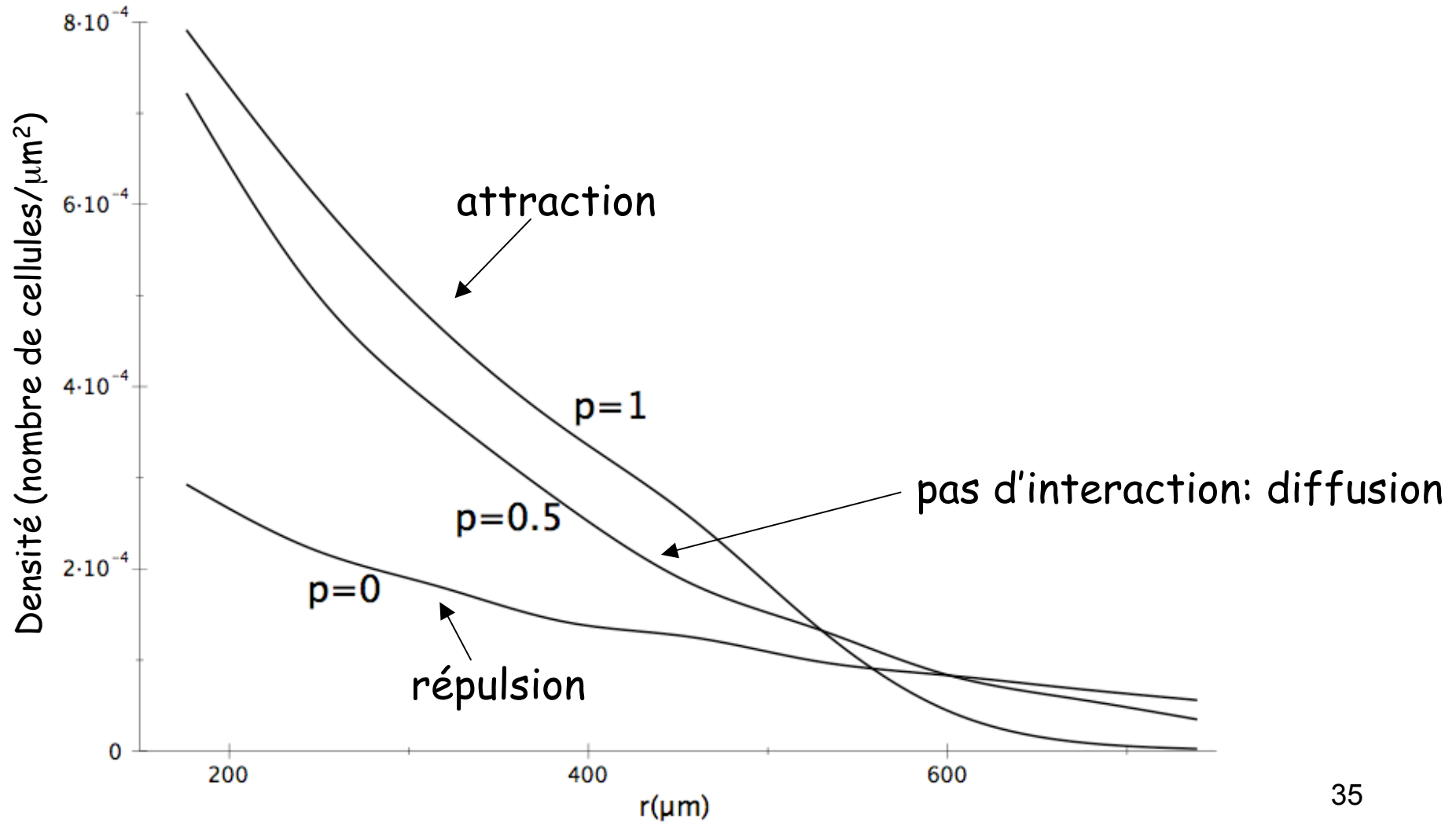


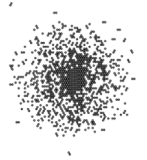
$p=0$

Répulsion maximale



Courbes de densité cellulaire





Expériences

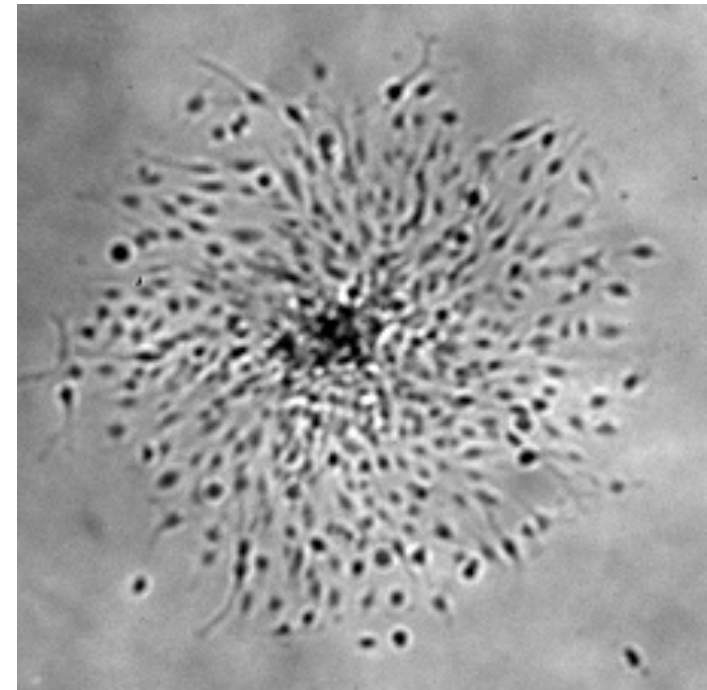
Christo Christov, Hôpital Henri Mondor (Créteil, France)

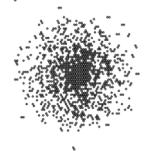
Migration de cellules tumorales (GL15) sur un substrat de collagène

⇒ Des sphéroïdes sont déposés au centre de boîtes de Pétri.

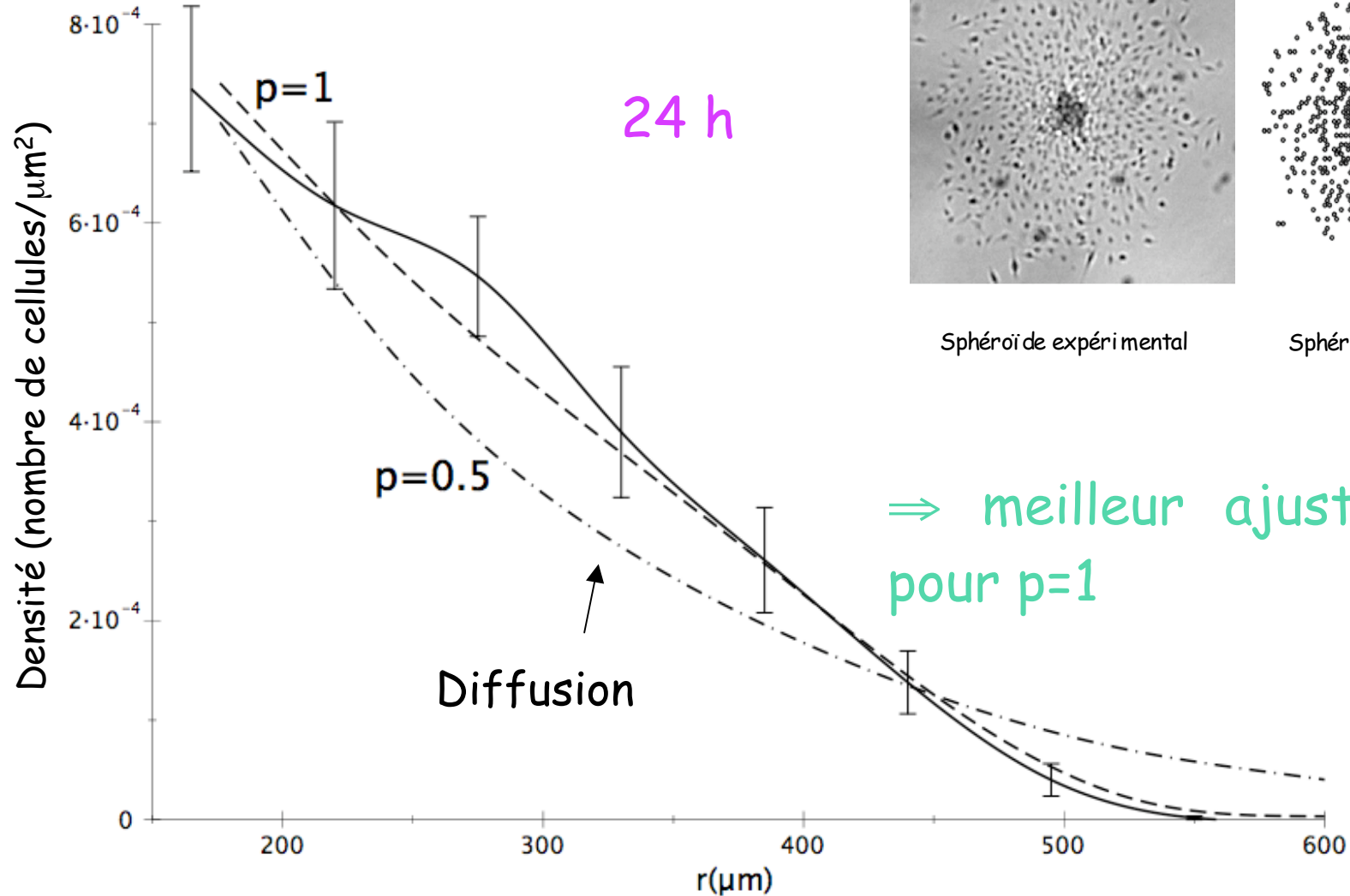
⇒ Les cellules migrent en se détachant des sphéroïdes.

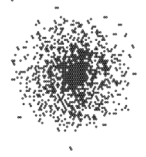
⇒ Pas de prolifération nette (5% de prolifération, 3% d'apoptose)





Comparaison simulation/expérience

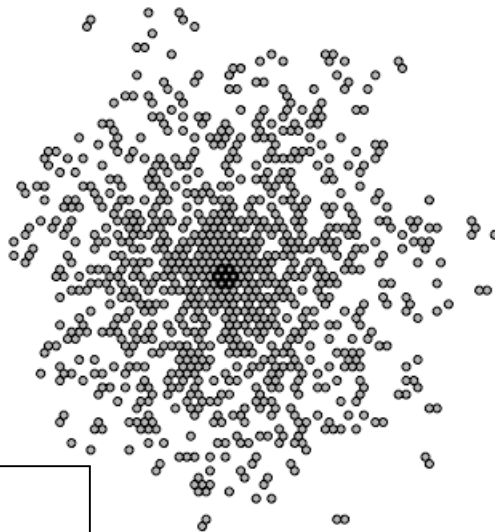




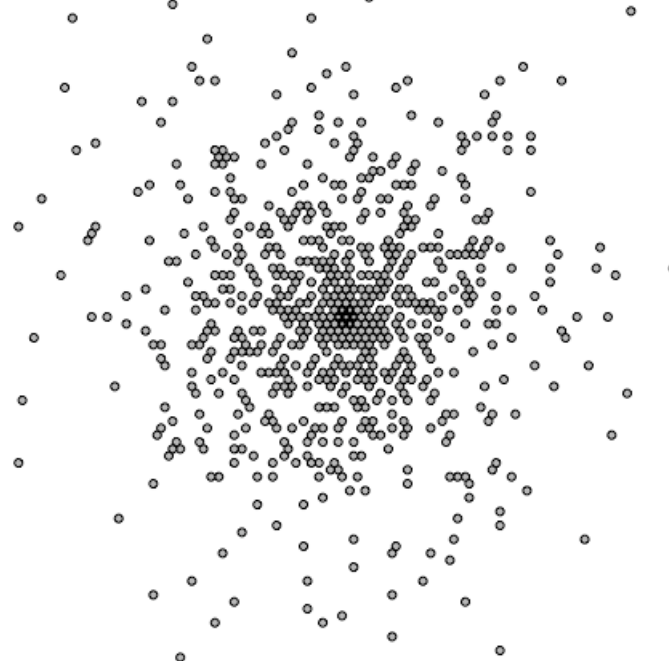
Effet de l'inhibition des GJ

Simulations

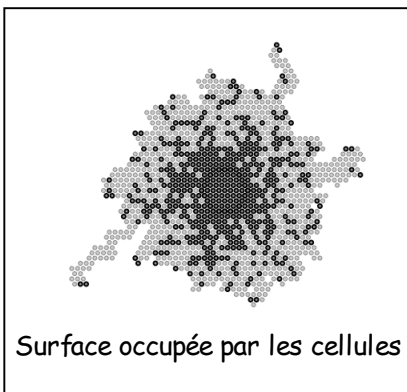
$p=1 \Leftrightarrow$ contrôle



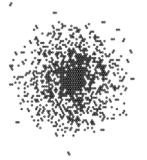
$p=0.5$



500 μ m



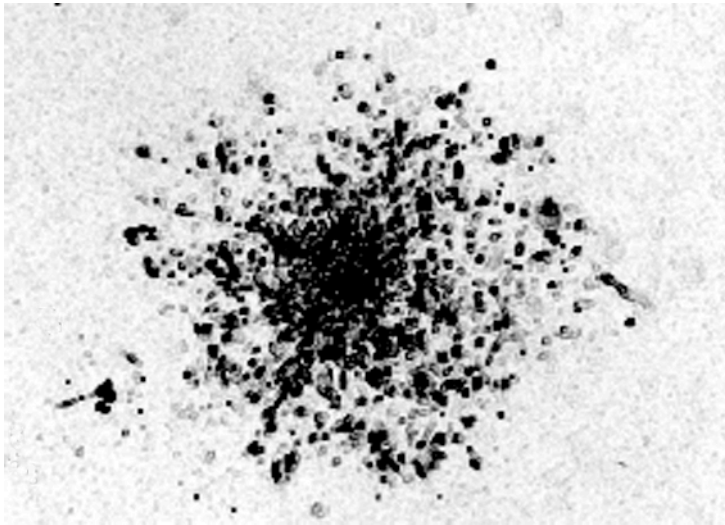
Si p décroît \Rightarrow l'interaction décroît
 \Rightarrow La migration augmente
Surface_GJ_inhibées/ surface_temoin > 1



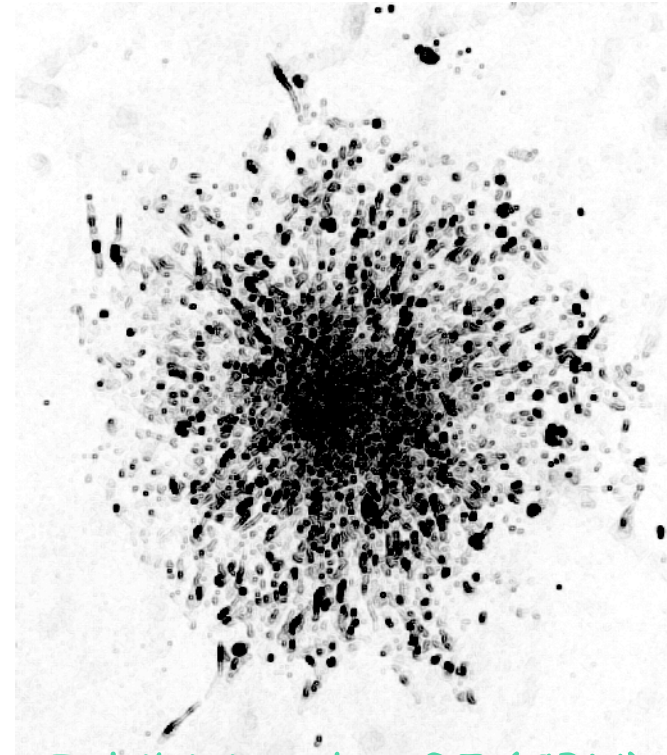
Effet de l'inhibition des GJ

Expériences

48h

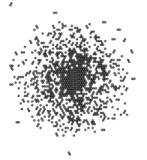


Expérience témoin

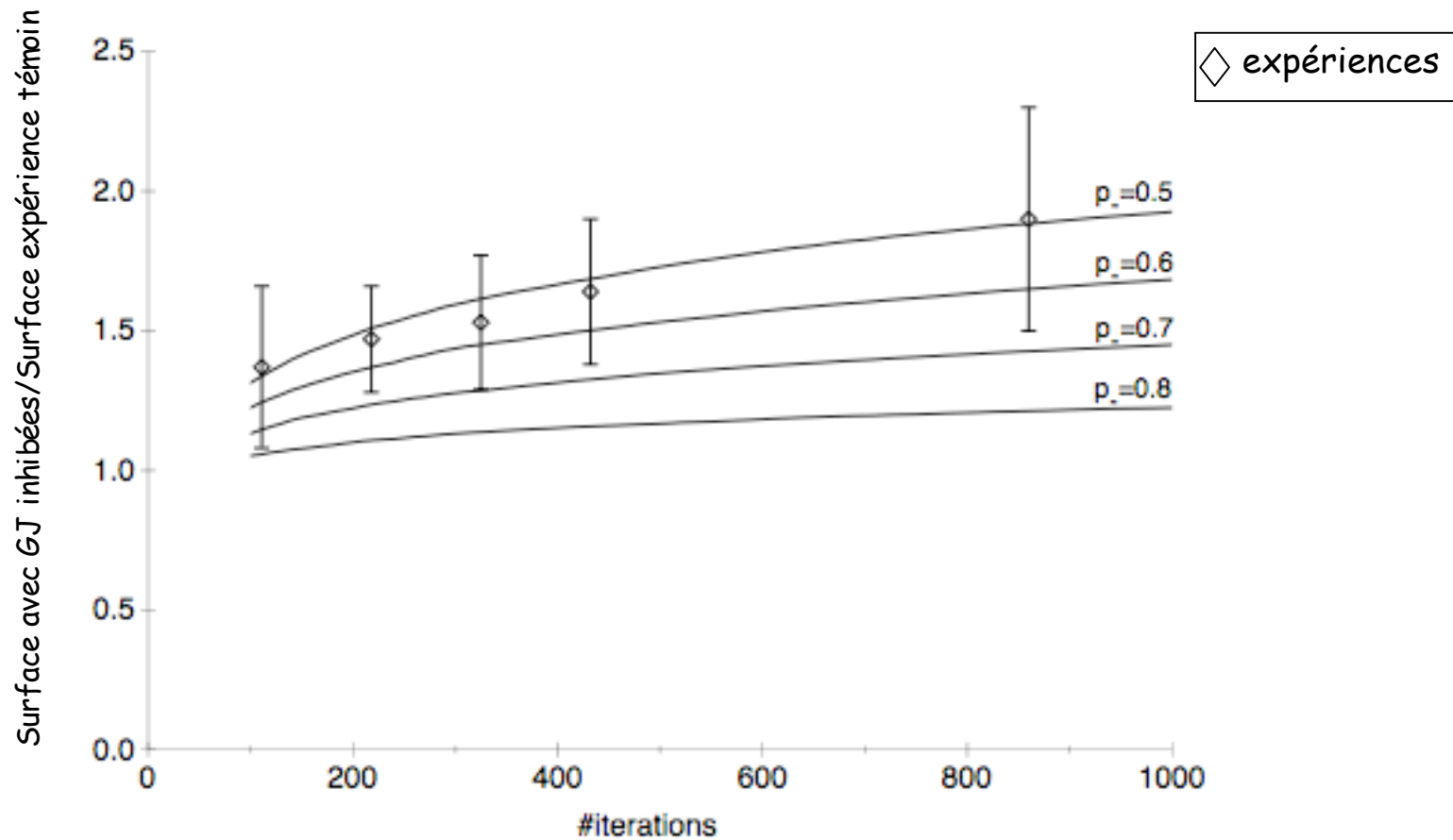


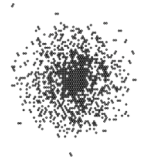
Inhibition des GJ (CBX)

$\text{Surface_CBX} / \text{surface_témoin} > 1 \Rightarrow$ les cellules CBX migrent plus



Comparaison simulations/expériences





Conclusions (I)

⇒ GJ homotypes correctement modélisées par une interaction de contact entre cellules.

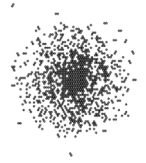
Pas de nécessité d'introduire des interactions longue-portée.

⇒ 1 seul paramètre dans le modèle : p (=intensité de la communication homotype).

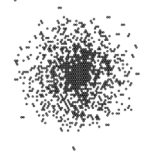
⇒ Communication jonctionnelle \Leftrightarrow attraction de contact maximale dans notre modèle.

⇒ Inhibition des GJ \Leftrightarrow décroissance de p .

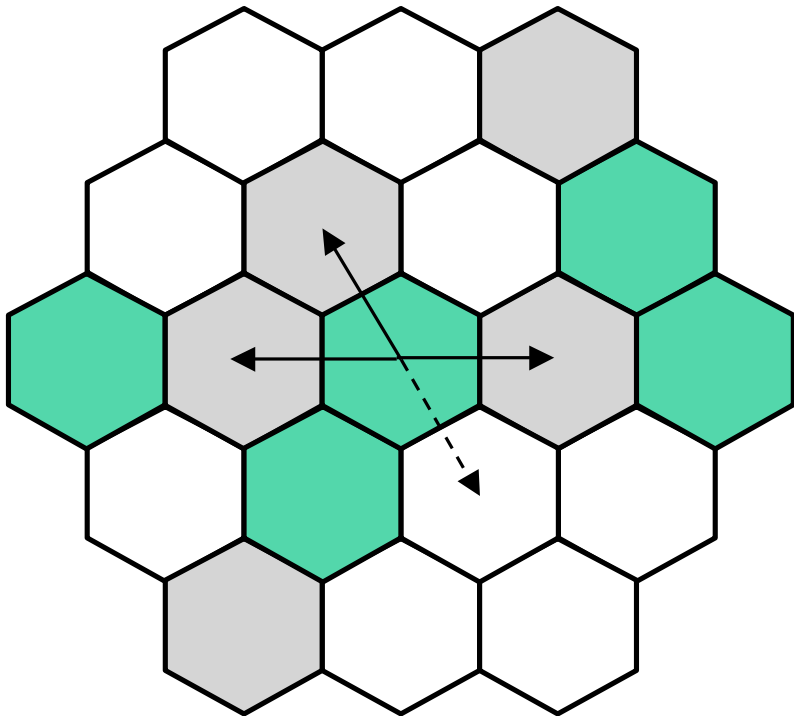
⇒ Même conséquence de l'inhibition de l'interaction dans les simulations et dans les expériences : migration plus importante.



II. Modéliser les interactions homotypes et hétérotypes



Les GJ hétérotypes dans le modèle

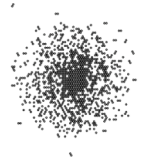


Comme auparavant, la cellule a une probabilité p d'avancer à côté d'une cellule tumorale.

On y ajoute une probabilité q d'avancer sur un astrocyte.

Pour que notre modèle soit consistant, nous devons avoir :

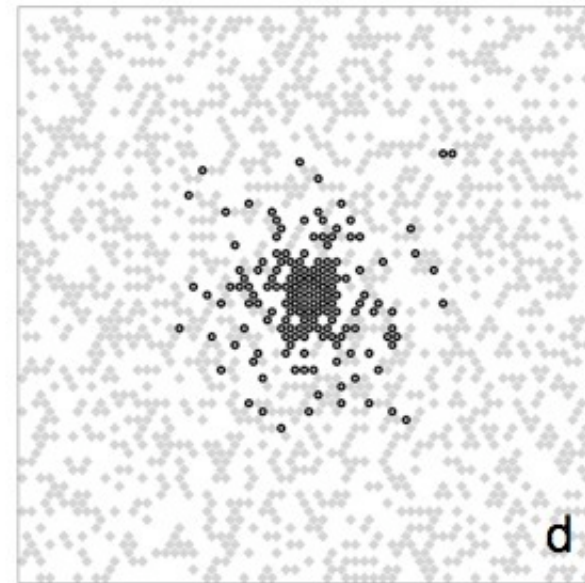
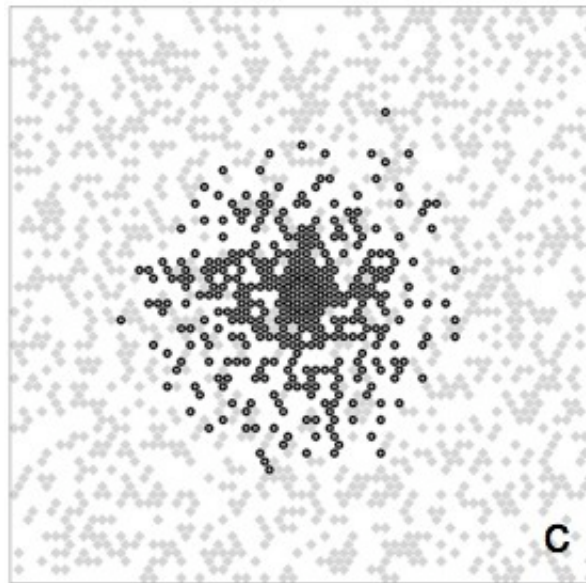
- pour la situation témoin : $p=q=1$
- quand les GJ sont inhibées : $p=q=0.5$



Modéliser les GJ hétérotypes

témoin
 $p=q=1$

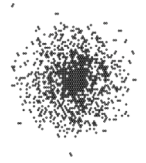
avec CBX
 $p=q=0.5$



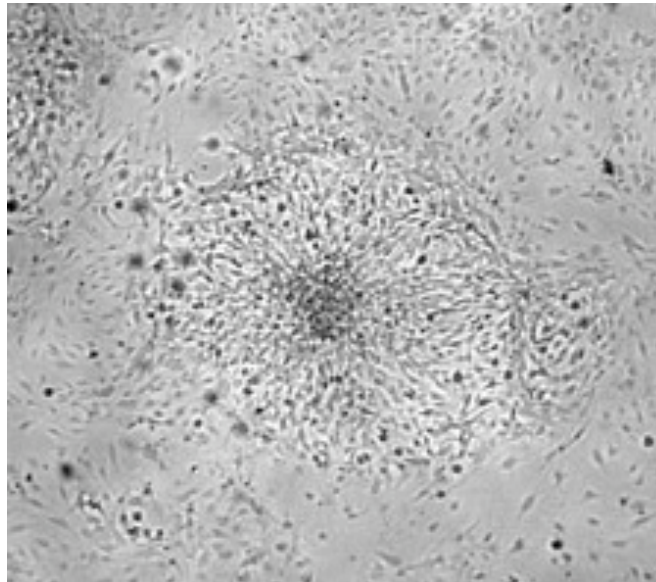
500μm

40%
d'astrocytes

$\text{Surface_CBX} / \text{surface_témoin} < 1 \Rightarrow$ cellules avec CBX migrent moins

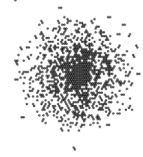


Modéliser les GJ hétérotypes

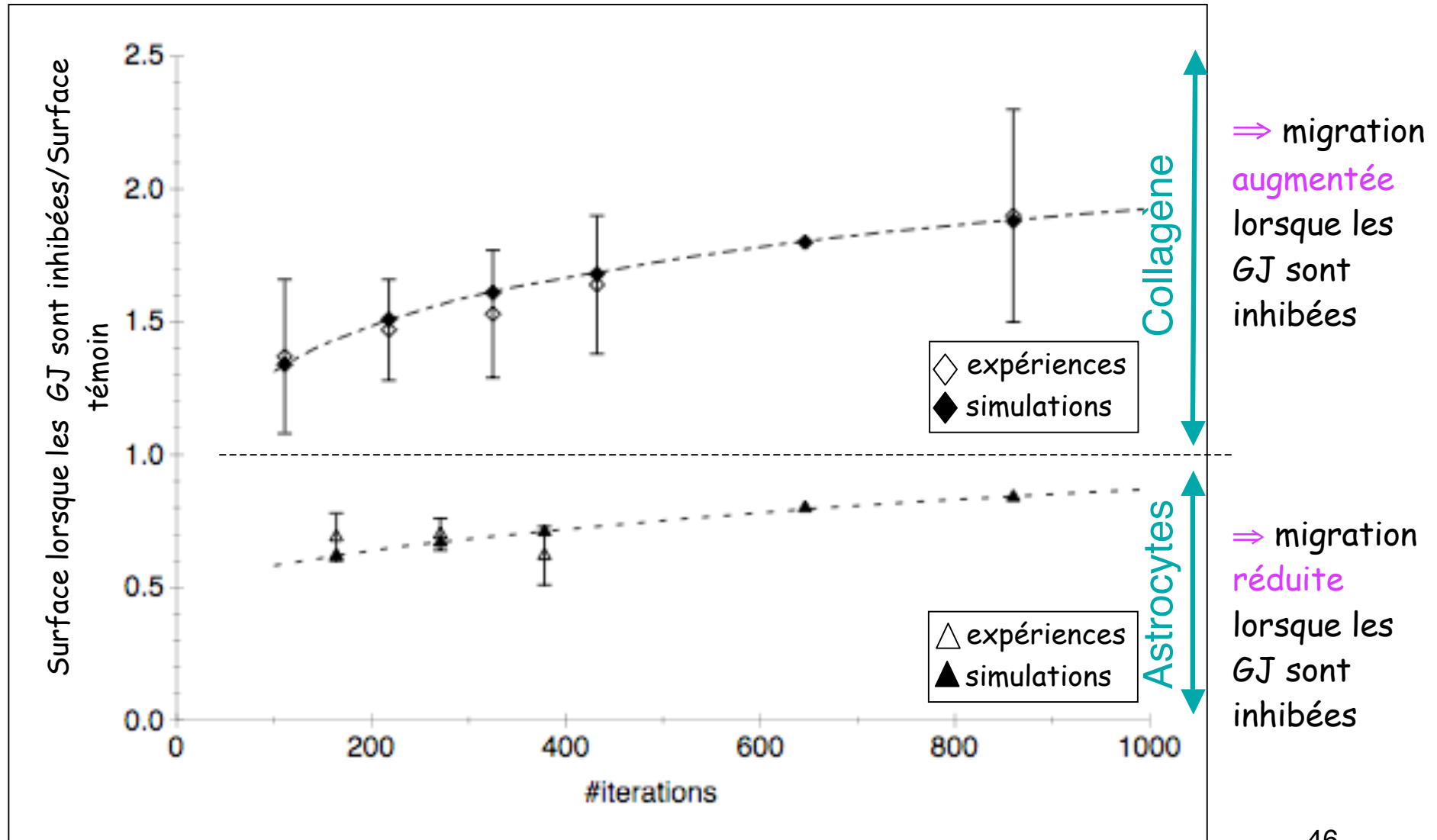


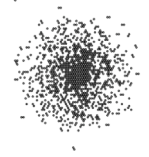
Surface_CBX/ surface_témoin < 1

⇒ la migration des cellules avec les GJ inhibées est réduite.



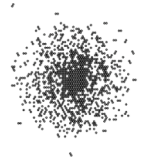
Comparaison simulations/expériences



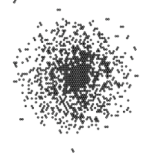


Conclusions (II)

- ⇒ Modèle consistant : interactions homotypes et hétérotypes décrites de la même manière (interactions locales attractives)
- ⇒ Inhibition de l'interaction ⇒ diminution de l'intensité de l'attraction
- ⇒ Pour la migration sur monocouche d'astrocytes : 1 seul paramètre libre (le pourcentage d'occupation effective de la monocouche)
- ⇒ Pour la migration sur monocouche d'astrocytes : même conséquence de l'inhibition de l'interaction dans les simulations et dans les expériences : migration réduite
- ⇒ Questions en suspens :
 - Quel est l'effet de l'inhibition des GJ *in vivo* ?
 - Quelles pourraient être les applications cliniques ?



III. Interactions courte ou longue portée?



L'hypothèse des interactions longue portée

Les sphéroïdes «larges» pourraient sécréter une substance chimique appelée chimiorépulsif dont la production augmente avec la taille du sphéroïde et l'existence de parties nécrosées/hypoxiques

Werbowetski et al, Evidence for a secreted chemorepellent that directs glioma cell invasion, J. Neurobiol.. 60 (2004) 71-88.



Introduction des effets longue portée

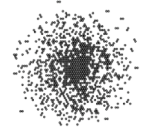
⇒ Pour des **sphéroïdes larges** seulement ($>500\mu\text{m}$)

⇒ Nous introduisons une **substance répulsive** sécrétée par le centre du sphéroïde.

$$c(r, t) = A.e^{-\frac{r^2}{4Dt}}$$

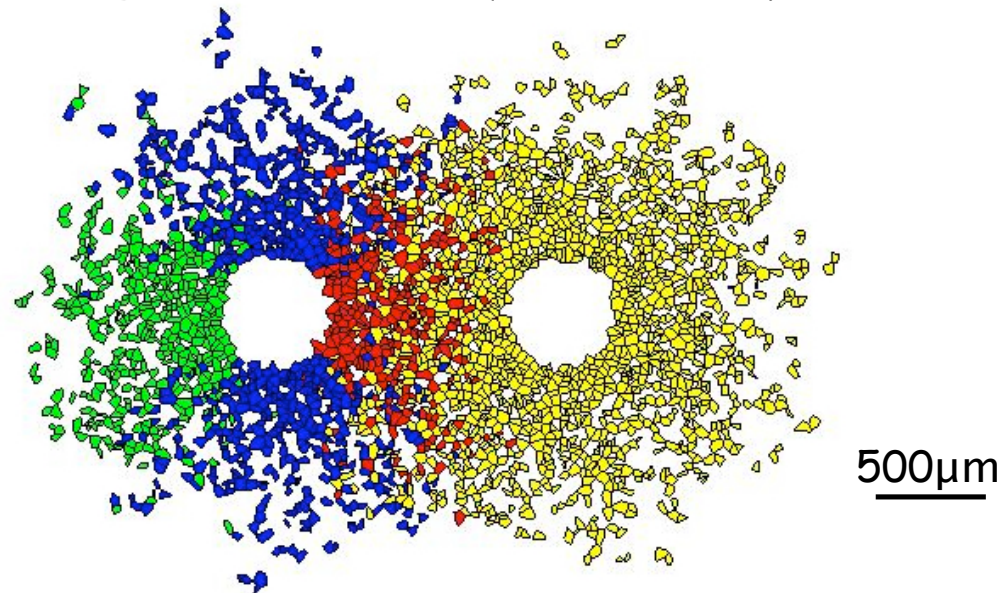
Nous choisissons la valeur du coefficient de diffusion afin d'obtenir une substance avec un **effet maximum** :

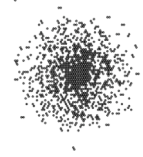
- à **70 μm** de la surface du spheroïde à 24h et
- à **500 μm** de la surface à 48h (comme décrit dans Werbowetski et al.).



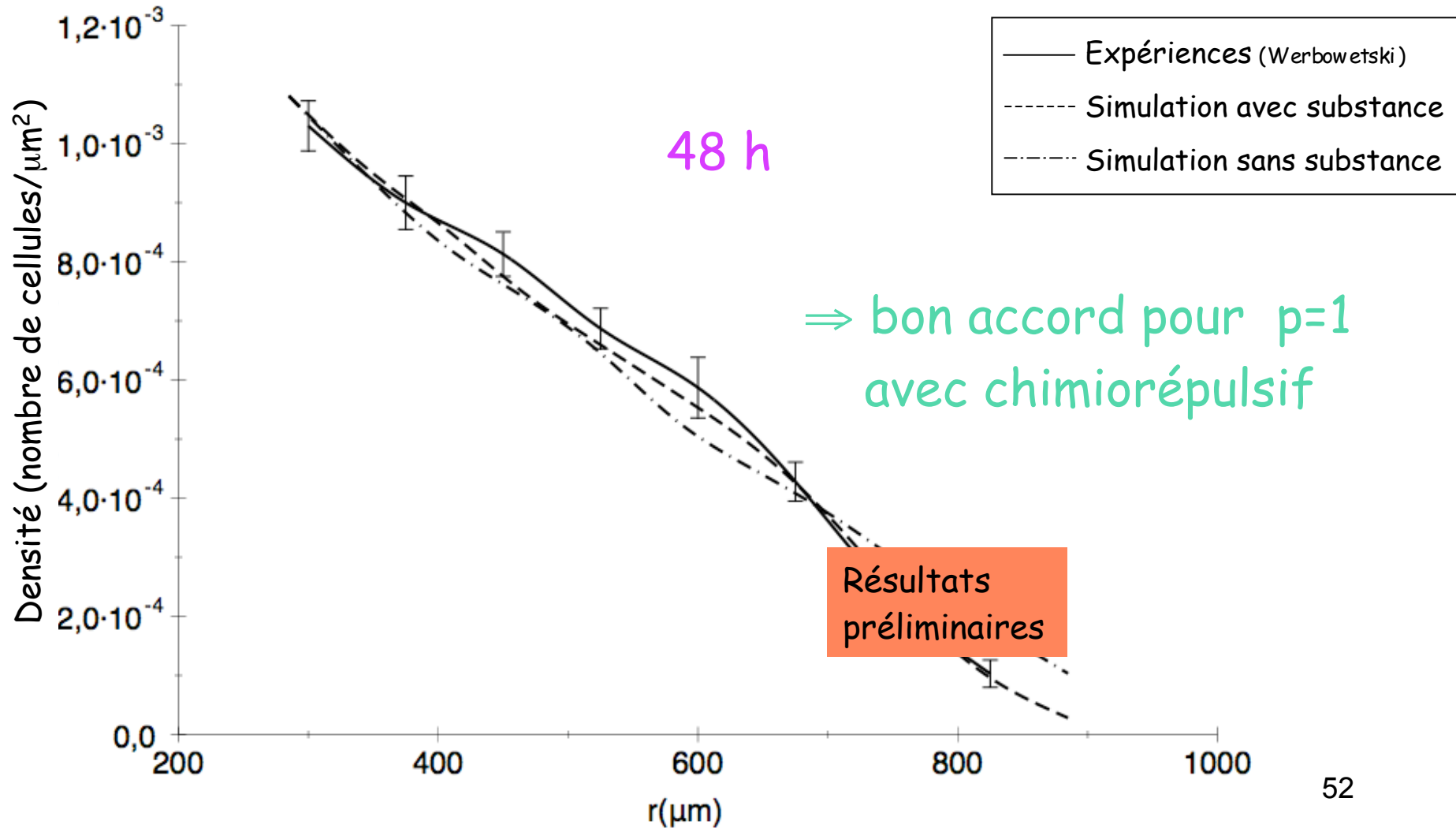
Simulations : sphéroïdes adjacents

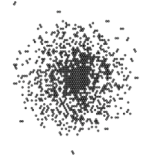
Nous avons choisi un réseau basé sur un diagramme de Voronoi au lieu d'une grille hexagonale (moins symétrique, plus réaliste).





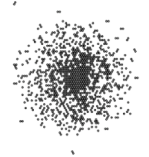
Comparaison simulation/expérience interactions courte portée





Conclusions (III)

- ⇒ Les interaction courte portée ou longue portée (diffusion d'un chimiorépulsif sécrété par le centre du sphéroïde) seules ne permettent pas de reproduire les résultats
- ⇒ Les 2 types d'interactions sont nécessaires pour reproduire les résultats expérimentaux.



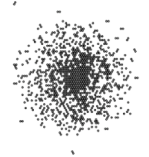
Conclusions et Perspectives

Conclusions

- ⇒ 1er modèle de migration avec interactions validé
- ⇒ Notre automate cellulaire est capable de reproduire les résultats expérimentaux de migration de cellules tumorales sur différents substrats
- ⇒ Pour obtenir un bon accord avec les données expérimentales, nous devons introduire les 2 types d'interactions pour de larges sphéroïdes (>500 μ m) (**résultats préliminaires**).

Perspectives

Introduire un modèle plus "macroscopique" incorporant des interactions locales entre cellules. Ceci rendrait possible l'étude de la migration à 3D sans la limitation d'un petit nombre de cellules.



Conclusions générales

L'utilisation de la modélisation en cancérologie connaît actuellement un véritable essor et permet notamment :

- d'estimer l'étendue et la vitesse de croissance de la tumeur, la survie du patient et d'aider à guider les médecins pour adopter la meilleure stratégie thérapeutique grâce aux modèles macroscopiques,
- d'avancer vers une compréhension de la croissance et l'invasion tumorale grâce aux modèles microscopiques.

Cependant, il est assez difficile de mettre en place un modèle qui fasse intervenir toutes les caractéristiques de la tumeur et de son environnement. Mais chaque modèle apporte un élément vers la compréhension globale de la croissance tumorale.

Certains projets ont pour but de faire intervenir modèle macroscopique pour la croissance de la tumeur solide et modèle microscopique pour la migration des cellules tumorales en périphérie de la tumeur solide.