

Couplage de modèles microscopiques et macroscopiques en biologie : application à l'innovation thérapeutique en cancérologie C3MB.

Résumé: Les progrès récents en matière de traitement du cancer sont en partie dus au développement de nouveaux médicaments appelés thérapies ciblées. A la différence des traitements conventionnels (chimiothérapies, radiothérapies) ces nouveaux traitements sont conçus pour cibler un processus pathologique particulier du développement du cancer. Les thérapies ciblées agissent sur des mécanismes moléculaires spécifiques, ce qui permet de diriger leur action sur les cellules malignes en évitant d'agir sur les cellules saines, réduisant ainsi les problèmes de toxicité liés au traitement. Or, l'efficacité d'un quelconque traitement est d'abord évaluée sur des critères macroscopiques comme la réduction de la taille tumorale par exemple. Ainsi, un modèle prédictif de l'efficacité d'un traitement ciblé devrait contenir une composante microscopique, pour décrire l'action du médicament au niveau moléculaire ou cellulaire, et une composante macroscopique, pour intégrer cet effet aux échelles pertinentes de l'évaluation du traitement.

Nous travaillons actuellement dans deux directions. La première concerne l'élaboration de modèles microscopiques et macroscopiques de l'efficacité d'un médicament anti-angiogénique et avons, dans le passé, proposé des formalismes théoriques de couplage de modèles multi-échelle de la croissance tumorale. La deuxième direction concerne l'utilisation de l'électroporation pour favoriser l'absorption de bléomycine par les cellules pour des tumeurs du cerveau. Le but de ce projet est de finaliser les modèles microscopiques et macroscopiques en cours de développement et de proposer une méthode générale de couplage de ces modèles en s'appuyant sur des validations expérimentales.

Responsable: Thierry Colin (MC2, INRIA Bordeaux Sud-Ouest).

1 Identité et rôle des participants.

EPI MC2, INRIA Bordeaux Sud-Ouest: Th. Colin (Pr et IUF, modélisation macroscopique de croissance de tumeurs), A. Iollo (Pr, assimilation de données et problèmes inverses), C. Pognard (CR INRIA, modélisation de l'électroporation et de l'absorption transmembranaire de chimiothérapie), O. Saut (CR CNRS, modélisation macroscopique et calcul de croissance de tumeurs).

J.-B. Lagaert (doctorant, modélisation macroscopique et calcul de croissance de tumeurs), D. Lombardi (doctorant, problèmes inverses et modèles réduits).

EPI Numed, INRIA Rhône-Alpes: V. Calvez (CR CNRS, modélisation macroscopique et analyse mathématique de croissance de tumeurs), E. Grenier (Pr, modélisation macroscopique de croissance de tumeurs), B. Ribba (CR INRIA, modèles microscopiques pour les réseaux génétiques et les voies moléculaires),

P. Vigneaux (Mcf, calcul scientifique).
S. Enault (Doctorant, prise en compte de la compressibilité dans les modèles de croissance tumorale), F. Lignet (Doctorant, modèles de voies moléculaires).
UMR 8121, vectorologie et transfert de gènes, (CNRS, Institut Gustave Roussy, Université Paris-Sud) (Villejuif): L.M. Mir (DR CNRS, **Vectorologie physique**), A. Silve (Doctorant, **Vectorologie physique**), J. Villemejeane (Doctorant, **Vectorologie physique**).
Université de Versailles: O. Kavian (modélisation mathématique pour l'électroporation), F. De Gournay (calcul numérique pour l'électroporation).

2 Objectifs de la collaboration

La croissance de tumeurs cancéreuses est un processus complexe qui rend sa modélisation difficile pour différentes raisons. Tout d'abord plusieurs échelle sont couplées (niveaux génétique, moléculaires, cellulaires, tissu, organe), ce qui induit des coûts numériques insurmontables. Par ailleurs, il est difficile de paramétrer les modèles avec des données fiables et réalistes.

Une façon d'aborder le premier obstacle est d'opérer des couplages micro-macro. Il faut pour cela avoir des descriptions microscopiques pertinentes (au niveau génétique, moléculaire, mais aussi cellulaire) ainsi que des descriptions macroscopiques de complexité raisonnable d'un point de vue numérique.

Le deuxième obstacle peut être abordé en utilisant des données in vitro pour le niveau microscopique et en utilisant des procédures d'assimilation de données à partir de l'imagerie médicale ou de l'expérimentation animale.

Ces dernières années, des modèles macroscopiques ont été développés entre Bordeaux et Lyon (Th. Colin, E. Grenier, B. Ribba et O. Saut). En septembre 2008, deux thèses ont débuté à Bordeaux (J.B. Lagaert, élève ENS de Lyon, et D. Lombardi) sur l'assimilation de données. Des premiers jeux de données (IRM du cerveau) ont été obtenus à l'Institut Bergonié (centre anti-cancéreux de Bordeaux) et via H. Fatallah, University Alabama at Birmingham.

Le but de cette ARC est de tirer partie de l'existant et de capitaliser sur les recrutements comme CR INRIA de B. Ribba (Numed, Rhône-Alpes), C. Poignard (MC2, Bordeaux Sud-Ouest) et comme CR CNRS de V. Calvez (ENS de Lyon). B. Ribba a engagé un projet de recherche ayant pour but l'innovation thérapeutique comprenant une partie description génétique (basée sur des expérimentation sur des puces ADN, collaboration avec le Weitzman Institut, Israël et les Hôpitaux Lyon-Sud) pour le cancer du colon.

C. Poignard collabore avec l'UMR 8121 CNRS, Institut Gustave Roussy à Villejuif avec l'équipe de Lluís Mir sur les modèles d'électroporation de cellules afin d'augmenter l'absorption transmembranaire d'un agent thérapeutique.

L'objectif principal de cette ARC est de formaliser ces collaborations et de permettre à ces jeunes chercheurs de s'insérer pleinement dans les équipes et

d'intensifier les collaborations existantes ou naissantes.

Un des objectifs à court terme est de déposer un projet de financement sur 4 ans à l'ANR.

3 Activités scientifiques envisagées

Le développement d'une tumeur est contrôlée au niveau génétique et moléculaire. C'est également à cette échelle qu'interviennent les agents thérapeutiques, qu'ils soient traditionnels comme les chimiothérapies ou novateurs comme les thérapies ciblées. En revanche, les outils de diagnostic, les critères d'évaluation de l'efficacité des thérapies et les symptômes cliniques sont macroscopiques. Afin de simuler et d'optimiser l'efficacité d'une thérapie, il faut être capable d'évaluer les couplages entre ces différentes échelles et d'utiliser des données médicales macroscopiques provenant de l'imagerie et de l'expérimentation animale, mais aussi des données microscopiques provenant des puces ADN et de l'expérimentation in vitro. C'est le but de ce projet.

Nous développons depuis plusieurs années des modèles macroscopiques de croissance de tumeurs (Bordeaux: Th. Colin, O. Saut. Lyon: E. Grenier, B. Ribba, V. Calvez) et une plateforme de calcul a été mise en place. En parallèle, des études au niveau génétique sont menées (Lyon: B. Ribba). L'électroporation d'une cellule est utilisée pour favoriser l' absorption transmembranaire de chimio-

-thérapie (Bordeaux: Clair Pognard, Villejuif: L. Mir). Les modèles utilisent de nombreux paramètres qui ne sont pas tous disponibles par expérimentation in vitro, on a alors besoin de faire de l'assimilation de données par problèmes inverses sur des données d'imagerie (Bordeaux: A. Iollo, D. Lombardi).

L'intérêt de l'électroporation est d'augmenter l'absorption d'une molécule ou d'un agent thérapeutique par une cellule ou un amas de cellules à l'aide d'un champ électrique. Les mécanismes de cette absorption transmembranaire sont encore mal connus. La modélisation mathématique permet d'étudier les interactions entre les différents phénomènes impliqués et leur influence sur la perméabilité membranaire. Une approche de type couche mince a jusqu'à présent été utilisée [1] et est en cours d'extension pour tenir compte plus précisément du comportement mécanique de la membrane cellulaire. L'électroporation de cellules consiste à imposer à la cellule des champs électriques très intenses et très brefs afin de faire apparaître des "pores" dans la fine membrane plasmique qui protège la cellule des agressions extérieures. L'introduction de molécules ou autre agent thérapeutique dans le cytoplasme est alors facilité (electrochimiothérapie antitumorale, en pratique clinique ou en cours d'essais dans 42 centres en Europe). A partir du modèle pour une cellule, nous souhaitons obtenir un modèle adéquat pour évaluer l'électroporation sur un amas de cellules.

Nous développons également des modèles de croissance tumorale. La crois-

sance tumorale met en jeu plusieurs échelles spatiales et temporelles. Les modèles que nous étudions permettent de tenir compte des effets mécaniques tout en considérant des aspects microscopiques comme l'influence du micro-environnement ou de la régulation génétique sur la division cellulaire [2]. Le premier modèle était générique et tenait compte de nombreux phénomènes. Il permettait néanmoins d'étudier l'efficacité de certains inhibiteurs d'enzymes [3]. Cependant chaque type de tumeurs étant particulier, nous avons entrepris la spécification de ce modèle à deux cancers particuliers (colon, cerveau).

Ces modèles basés sur des équations aux dérivées partielles provenant de la mécanique des fluides font intervenir de nombreux paramètres. Certains de ces paramètres ne peuvent pas être mesurés expérimentalement. Pour les déterminer, nous avons développé un algorithme utilisant des séries temporelles d'images médicales. Cette détermination des paramètres par résolution d'un problème inverse est très exigeante en calcul numérique. Nous développons donc actuellement une approche basée sur des modèles d'ordre réduit (méthode POD) pour diminuer ces temps de calcul. Cette approche pourra également permettre de diminuer le coût numérique des simulations tri-dimensionnelles.

Les effets génétiques ne peuvent être négligés. La prise en compte de ces effets a déjà permis d'évaluer l'efficacité de radiothérapie [4].

Le but de ce projet est de coupler toutes ces échelles en vue d'obtenir un modèle complet allant de l'échelle génétique à l'échelle tissulaire décrivant la croissance tumorale d'un des deux types de tumeurs que nous considérons. Ce modèle permettrait d'étudier l'influence de l'électrochimiothérapie sur une tumeur du cerveau et de comparer les résultats de simulation avec les expériences in-vivo menées parallèlement. Les traitements anti-angiogéniques inhibent le processus d'angiogénèse cancéreuse qui conduit à la vascularisation des tumeurs et à la formation des métastases. C'est également un effet qui peut être étudié numériquement.

Objectif 1: développement des modèles macroscopiques et particularisation à deux type de tumeurs: cerveau et colon afin d'utiliser les données de Lyon et de Villejuif.

Objectif 2: développement des modèles microscopiques (modèles génétiques et voies moléculaires (Lyon), électroporation (Villejuif, Versailles, Bordeaux)) afin de simuler l'action d'une thérapie.

Objectif 3: couplage des points 1 et 2 (Bordeaux, Villejuif, Lyon, Versailles).

Objectif 4: assimilation de données à partir des données d'imagerie, sur des cas traités et non traités (Bordeaux, Villejuif, Versailles, Lyon).

Références :

- [1] C. Poignard. Approximate transmission conditions through a weakly oscillating thin layer. A paraître dans MMAS, 2008.
- [2] D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, O. Saut. A viscoelastic model for avascular tumor growth. Soumis.
- [3] B. Ribba, O. Saut, T. Colin, D. Bresch, E. Grenier, and J.P. Boissel. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the

therapeutic benefit of anti-invasive agents. *J. Theoret. Biol.*, 243(4):532541, 2006.

[4] B. Ribba, T. Colin, S. Schnell, A multiscale mathematical model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies, *Theoretical Biology and Medical Modelling* 3 (1) (2006) 7.

On peut découper cette collaboration en 5 parties:

P1 : Modèles microscopiques génétiques et moléculaires: (Lyon)

Description : Ce package a pour but l'élaboration de modèles microscopiques intégrant les réseaux génétiques et les voies moléculaires pertinentes de thérapeutiques anti-cancéreuses sur la base d'expérimentation in vitro.

Données et techniques expérimentales : Puces à ADN, expériences in vitro

Application : Construction du modèle d'action du sunitinib au niveau génétique et moléculaire.

Partenariat : Weizmann Institute of Science

Collaboration: Modèle à coupler avec les modèles macroscopiques (Lyon-Bordeaux).

P2 : Modèles microscopiques cellulaires de l'électroporation (Villejuif, Versailles, Bordeaux)

Description : ce package a pour but la mise au point de modèles adaptés pour décrire l'influence d'un champs électrique sur l'absorption transmembranaire de la bléomycine sur une cellule et sur un amas de cellule sur la base d'expériences in vitro et in vivo.

Données et techniques expérimentales : A compléter par l'IGR.

Applications : construction du modèle d'absorption de la bléomycine pour un amas de cellules.

Partenariat : Laboratoire Ampère de Lyon : caractérisation des propriétés électriques des cellules par électroporation.

Collaboration: modèle à coupler avec les modèles macroscopiques (Lyon-Bordeaux-Villejuif).

P3 : Modèles macroscopiques (Lyon-Bordeaux)

Description : Ce package a pour but l'élaboration de modèles macroscopiques de comportement au niveau du tissu de thérapeutiques anti-cancéreuses sur la base d'expérimentation in vivo.

Données et techniques expérimentales : Expérimentation animale et imagerie.

Application : Modélisation de l'action du sunitinib et de la bléomycine en terme de masse tumorale et de nombre de métastases.

Partenariat : CellVax, SA, institut Bergonié.

Collaboration: Modèles à élaborer entre Lyon et Bordeaux.

P4 : Assimilation de données à partir de l'imagerie (Bordeaux).

Description : Il s'agit d'utiliser des techniques de segmentation d'image afin de reconstituer la nature et la géométrie des tissus à partir de l'imagerie, puis de paramétrer les modèles macroscopiques par résolutions de problèmes inverses.

Données et techniques expérimentales : imagerie.

Application : Obtention de simulation macroscopiques réalistes.

Partenariat : Institut Bergonié, University of Alabama at Birmingham.

Collaboration: Intégrations des données à tous les niveaux (Lyon-Bordeaux).

P5 : Couplage multi-échelles (Bordeaux, Villejuif, Versailles, Lyon)

Description : C'est le coeur du projet. Il s'agit de développer une méthodologie et des techniques pour coupler les modèles microscopiques et macroscopiques des quatres packages précédents.

Applications : obtention de modèles micro-macro capables de simuler l'action d'un traitement.

4 Résultats attendus.

D'un point de vue technique, nous voulons mettre au point des couplage micro-macro de croissance de tumeurs dans deux cas spécifiques:

- 1) Cas de tumeurs du cerveau.
- 2) Cas de tumeurs du colon.

Dans chacun des cas, ces modèles seront paramétrés à partir de l'imagerie et/ou de l'expérimentation et incluront des modélisations des thérapies.

D'un point de vue expérimental, nous espérons commencer des comparaisons simulation-expérimentation d'efficacité de traitement.

5 Demande financière.

La demande est de 25 keuro par ans et est destinée à:

Missions de collaboration entre Bordeaux-Lyon-Paris, participation à des conférences, organisation d'un workshop en fin d'année: 20 keuro.

Petit matériel (portable, disque dur pour le stockage de données): 5 keuro.

Un an de post-doc.

6 Demande de post-doc.

Le candidat assurera le couplage effectif des codes de simulation macroscopiques (plateforme Modcan) et les différents modèles microscopiques. Il sera basé à Bordeaux mais travaillera en collaboration avec Lyon et Villejuif. La plateforme Modcan comprend une description purement mécanique des tissus qui dépend de la nature des tissus qui la compose. Elle comprend également une modélisation des phénomènes de chimiotaxie et d'haptotaxie. Un modèle d'angiogénèse est également implémenté. Elle est couplée à un modèle de diffusion de l'oxygène dans les tissus. Un module de diffusion d'enzymes ou de différents agents est disponible. Une modélisation élastique de membrane à base de formulation level-set est disponible. La prolifération des cellules est assurée par un cycle cellulaire. Les actions extérieures à ce niveau macroscopique (régulation génétique, action d'agents thérapeutiques) peuvent être modélisées en décrivant leur action sur le cycle cellulaire, sur l'angiogénèse, sur l'apoptose...

L'assimilation de données macroscopiques est assurée par une méthode de gradient et nous développons actuellement une méthode POD pour accélérer ces calculs.

Le travail du post-doc sera de coupler les modèles microscopiques avec cette plateforme macroscopique, ce qui ne manquera pas de poser des problèmes de modélisation et de temps de calcul. Le post-doc est prévu la deuxième année de l'arc.