

Un modèle de croissance tumorale avasculaire

D. Bresch, Th. Colin, E. Grenier, B. Ribba

Olivier Saut

Institut de Mathématiques de Bordeaux

CNRS – INRIA Futurs MC2

Université Bordeaux I

Olivier.Saut@math.u-bordeaux1.fr

<http://www.math.u-bordeaux.fr/~saut>

3 juin 2007



Introduction

On présente un modèle de croissance avasculaire de tumeurs qui sera complexifié progressivement.

- ▶ On parle de croissance avasculaire lorsque la tumeur n'est pas encore vascularisée : c'est la première étape dans le développement d'un cancer.
- ▶ La différence importante entre les cellules saines et les cellules cancéreuses est la survie en environnement difficile (*hypoxie*, . . .) voire l'absence de mort cellulaire (*apoptose*) pour certaines cellules cancéreuses.

Plusieurs échelles interviennent :

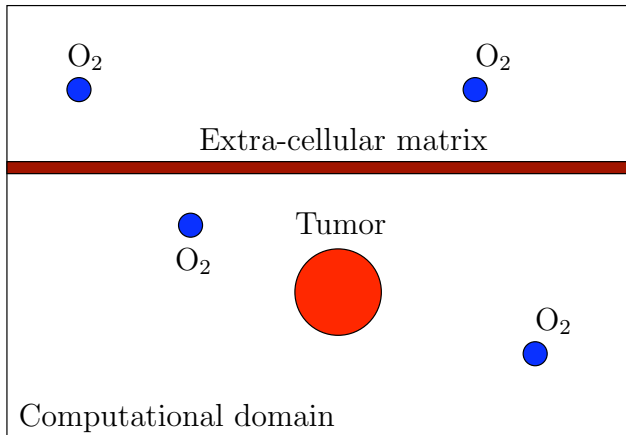
- ▶ **Au niveau génétique** (interprétation des signaux. . .).
- ▶ **Au niveau cellulaire** (cycle cellulaire. . .)
- ▶ **Au niveau du tissu** (effets mécaniques. . .)
- ▶ **Au niveau d'un organe** voire de l'organisme en entier (métastases, système immunitaire. . .).

Première partie I

Description du modèle

Dispositif expérimental

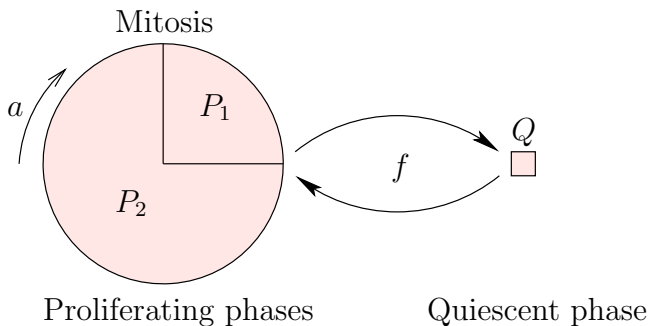
Nous sommes intéressé par le dispositif expérimental suivant. La matrice extra-cellulaire est représenté par une membrane élastique entourant la tumeur.



Cycle cellulaire

- ▶ La division cellulaire (*mitose*) n'est pas un processus instantané. On appelle *cycle cellulaire*, l'ensemble des étapes qu'une cellule doit subir avant de se diviser effectivement. Le parcours de ce cycle est contrôlé par divers facteurs extérieurs et protéines.
- ▶ Dans le cas d'un environnement défavorable (manque d'oxygène), le processus de division peut être stoppé. La cellule entre alors dans un état *quiescent* qui peut, s'il est prolongé, aboutir à la mort cellulaire (*apoptose*).
- ▶ Lors de la phase de croissance avasculaire, la taille de la tumeur croît de façon exponentielle au début puis atteint un plateau. La majorité des cellules sont alors dans une phase quiescente.

Pour simplifier, nous allons considérer que les cellules cancéreuses peuvent être dans 3 phases différentes. Elles parcourent le cycle suivant avec la variable a :



On a

- ▶ Deux phases proliférantes P_1 et P_2 (les cellules se divisent).
- ▶ Une phase quiescente Q (les cellules *hibernent*).

Il n'y a pas de vieillissement dans la phase Q .

Le passage des phases de prolifération à la phase quiescente est contrôlé par une fonction booléenne f dépendant de facteurs environnementaux.

Fonction d'environnement

La fonction f d'environnement que nous utilisons est calculée par

$$f(t, x, y, z) = \begin{cases} 1 & \text{si } \int_0^\infty (P_1(a) + P_2(a)) da + Q < \tau_o \\ & \text{et } C > \tau_h, \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases}$$

où τ_o est le seuil de surpopulation, C la concentration d'oxygène et τ_h le seuil d'hypoxie.

Cellules tumorales

On considère les phases cancéreuses comme autant d'espèces d'un fluide commun.

- ▶ Les cellules cancéreuses sont décrites par leur densité dans chacune des phases P_1 , P_2 et Q .
- ▶ Elles sont transportées à la vitesse \mathbf{v} du fluide (due à l'augmentation de volume).
- ▶ Elles vieillissent en parcourant le cycle cellulaire.

Évolution des cellules cancéreuses

Les trois phases évoluent par

$$\begin{aligned} \partial_t P_1 + \partial_a P_1 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_1) &= 0, \\ \partial_t P_2 + \partial_a P_2 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_2) &= 0, \\ \partial_t Q + \nabla \cdot (\mathbf{v} Q) &= (1 - f) P_1 (a = a_{\max, P_1}) \\ &\quad - \left[\frac{d}{dt} f \right]^+ Q(t^-), \end{aligned}$$

où \mathbf{v} est la vitesse du fluide.

Cellules tumorales

On considère les phases cancéreuses comme autant d'espèces d'un fluide commun.

- ▶ Les cellules cancéreuses sont décrites par leur densité dans chacune des phases P_1 , P_2 et Q .
- ▶ Elles sont transportées à la vitesse \mathbf{v} du fluide (due à l'augmentation de volume).
- ▶ Elles vieillissent en parcourant le cycle cellulaire.

Évolution des cellules cancéreuses

Les trois phases évoluent par

$$\begin{aligned}
 \partial_t P_1 + \partial_a P_1 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_1) &= 0, \\
 \partial_t P_2 + \partial_a P_2 + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_2) &= 0, \\
 \partial_t Q + \nabla \cdot (\mathbf{v} Q) &= (1 - f)P_1 (a = a_{\max, P_1}) \\
 &\quad - \left[\frac{d}{dt} f \right]^+ Q(t^-),
 \end{aligned}$$

où \mathbf{v} est la vitesse du fluide.

Le cycle cellulaire se traduit en termes de conditions aux limites pour les équations d'évolution.

Conditions aux limites

Les conditions aux limites sont :

$$\begin{cases} P_1(a = 0) = 2 P_2(a = a_{\max, P_2}), \\ P_2(a = 0) = f P_1(a = a_{\max, P_1}) + \left[\frac{d}{dt} f\right]^+ Q(t^-). \end{cases}$$

Expansion

Notons M la densité de tissus sains vérifiant

$$\partial_t M + \nabla \cdot (\mathbf{v}M) = 0.$$

On veut que

$$M + P_1 + P_2 + Q = 1.$$

En sommant les quatre équations d'évolution sur M , P_1 , P_2 et Q , en intégrant sur l'âge a puis en utilisant les conditions aux limites, on obtient la divergence de la vitesse.

Divergence de la vitesse

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = P_2(a_{\max}, P_2).$$

Dynamique

Pour avoir un modèle extensible en 3D et rendre compte de l'influence d'une membrane, on va calculer (\mathbf{v}, P) à l'aide d'une équation de Stokes.

On considère donc que les cellules cancéreuses ont un mouvement de type fluide.

Évolution des variables hydrodynamiques

$$\left\{ \begin{array}{l} -\nabla \cdot (\nu D(\mathbf{v})) + \nabla (P + \frac{2}{3}\nu \operatorname{tr} [D(\mathbf{v})]) = \mathbf{F}, \\ \nabla \cdot \mathbf{v} = P_2(a_{\max}), \\ + \text{conditions aux limites,} \end{array} \right.$$

où $D(v)_{ij} = (\partial_j v_i + \partial_i v_j)$ est le tenseur de contraintes, ν est la viscosité que l'on va faire dépendre de la densité tumorale et \mathbf{F} la force élastique, nulle en l'absence de membrane.

Oxygène

- ▶ L'oxygène est décrit par sa concentration notée C .
- ▶ Il subit l'effet de la diffusion et est consommé par les cellules cancéreuses.
- ▶ On considère que la concentration est fixée en certaines parties du domaine (vaisseaux. . .).

Évolution des nutriments

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (D \nabla C) = -(\alpha_N - \alpha_S)(P_1 + P_2) - \alpha_S C \text{ sur } \Omega \setminus O, \\ C = C_0 \text{ sur } \partial\Omega, \\ C = C_{\max} \text{ sur } O. \end{cases}$$

La condition $C = C_{\max}$ est assurée par une méthode de pénalisation.

Oxygène

- ▶ L'oxygène est décrit par sa concentration notée C .
- ▶ Il subit l'effet de la diffusion et est consommé par les cellules cancéreuses.
- ▶ On considère que la concentration est fixée en certaines parties du domaine (vaisseaux. . .).

Évolution des nutriments

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (D \nabla C) = -(\alpha_N - \alpha_S)(P_1 + P_2) - \alpha_S C \text{ sur } \Omega \setminus O, \\ C = C_0 \text{ sur } \partial\Omega, \\ C = C_{\max} \text{ sur } O. \end{cases}$$

La condition $C = C_{\max}$ est assurée par une méthode de pénalisation.

Membrane

Pour tenir compte de la présence d'une membrane entourant la tumeur, il faut décrire :

- ▶ la dégradation de cette membrane par les cellules cancéreuses,
- ▶ le transport de cette membrane par le fluide,
- ▶ la force élastique exercée par la membrane sur le fluide (et donc sur la tumeur).

À l'échelle de la tumeur, nous allons considérer que la membrane est d'épaisseur nulle.

On va repérer la membrane comme le niveau 0 d'une fonction level-set ϕ : la membrane est représentée par $\Gamma_t = \{\mathbf{x}; \phi(t, \mathbf{x}) = 0\}$.
 Généralement, on définit $\phi(0, \mathbf{x}) = d(\mathbf{x}, \Gamma_0)$ (distance signée).

Évolution de la fonction ϕ

La fonction level-set est transportée :

$$\partial_t \phi + \mathbf{v} \cdot \nabla \phi = 0.$$

On va définir une variable η ($0 \leq \eta \leq 1$) qui représente le taux de dégradation de la membrane.

Dégradation de la membrane

$$\begin{cases} \partial_t \eta + \mathbf{v} \cdot \nabla \eta = -\beta(\text{MMP}), \\ \partial_t \text{MMP} - \Delta \text{MMP} = -c_{\text{MMP}} \times \eta^+ \times (P_1 + P_2) \end{cases}$$

On va repérer la membrane comme le niveau 0 d'une fonction level-set ϕ : la membrane est représentée par $\Gamma_t = \{\mathbf{x}; \phi(t, \mathbf{x}) = 0\}$.
 Généralement, on définit $\phi(0, \mathbf{x}) = d(\mathbf{x}, \Gamma_0)$ (distance signée).

Évolution de la fonction ϕ

La fonction level-set est transportée :

$$\partial_t \phi + \mathbf{v} \cdot \nabla \phi = 0.$$

On va définir une variable η ($0 \leq \eta \leq 1$) qui représente le taux de dégradation de la membrane.

Dégradation de la membrane

$$\begin{cases} \partial_t \eta + \mathbf{v} \cdot \nabla \eta = -\beta(\text{MMP}), \\ \partial_t \text{MMP} - \Delta \text{MMP} = -c_{\text{MMP}} \times \eta^+ \times (P_1 + P_2) \end{cases}$$

On va repérer la membrane comme le niveau 0 d'une fonction level-set ϕ : la membrane est représentée par $\Gamma_t = \{\mathbf{x}; \phi(t, \mathbf{x}) = 0\}$.
 Généralement, on définit $\phi(0, \mathbf{x}) = d(\mathbf{x}, \Gamma_0)$ (distance signée).

Évolution de la fonction ϕ

La fonction level-set est transportée :

$$\partial_t \phi + \mathbf{v} \cdot \nabla \phi = 0.$$

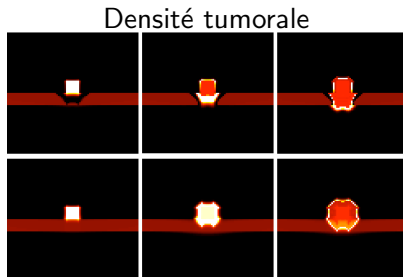
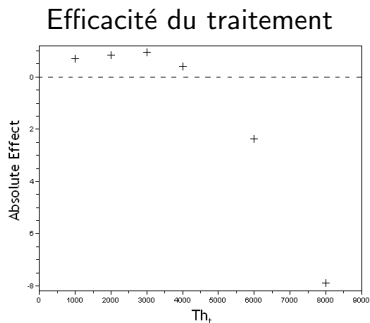
On va définir une variable η ($0 \leq \eta \leq 1$) qui représente le taux de dégradation de la membrane.

Dégradation de la membrane

$$\begin{cases} \partial_t \eta + \mathbf{v} \cdot \nabla \eta = -\beta(\text{MMP}), \\ \partial_t \text{MMP} - \Delta \text{MMP} = -c_{\text{MMP}} \times \eta^+ \times (P_1 + P_2) \end{cases}$$

Actions des inhibiteurs de MMP

Avec ce modèle, on peut déjà évaluer l'action des inhibiteurs de MMP (MMPi) sur la croissance tumorale. Les buts de ces inhibiteurs est d'augmenter la proportion de cellules quiescentes en ralentissant la dégradation membranaire.



Ces traitements ne sont efficaces que sur des tumeurs "jeunes" encore sensibles aux signaux d'anti-croissance.

- ▶ La variable η n'est définie que sur la membrane *i.e.* on $\Gamma_t = \{\mathbf{x}; \phi(t, \mathbf{x}) = 0\}$.

La force élastique est calculée à partir de la fonction level-set ϕ en adaptant une idée de [Cottet-Maitre M3AS '05] et en utilisant le jacobien J pour tenir compte de la compressibilité.

Le jacobien évolue par

$$\partial_t J + \mathbf{v} \cdot \nabla J = (\nabla \cdot \mathbf{v}) J.$$

L'énergie élastique élémentaire est donnée par une loi de Hooke à partir de l'étirement T

$$E(T) = T_0(T - 1).$$

Finalement, on obtient l'expression suivante pour la force intervenant au second membre de l'équation de Stokes.

Expression de la force \mathbf{F}

$$\mathbf{F}(t, \mathbf{x}) = -\frac{T_0}{\epsilon} \eta^+ \kappa_\phi \zeta\left(\frac{\phi}{\epsilon}\right) \nabla \phi + \frac{1}{\epsilon} (E(J|\nabla \phi|) + T_0) \zeta\left(\frac{\phi}{\epsilon}\right) J^{-1} \nabla \eta^+,$$

où κ représente la courbure de l'interface and $\frac{1}{\epsilon} \zeta\left(\frac{\phi}{\epsilon}\right)$ une approximation lisse de la masse de Dirac sur Γ_t .

Le premier terme, très classique, est dirigé le long des normales. Le deuxième tient compte de la dégradation et est dirigée dans la direction de la membrane.

Considérations numériques

- ▶ À chaque itération, on souhaite avoir $|\nabla\phi| = 1$. Comme ϕ vérifie une équation de transport, ce n'est pas nécessairement le cas. Pour cela nous résolvons l'équation suivante sur ϕ :

$$\partial_\tau\phi + \text{sgn}(\phi_0) (|\nabla\phi| - 1) = 0,$$

la fonction ϕ est réinitialisée à chaque itération avec une approximation de la solution stationnaire de l'équation précédente.

- ▶ Pour s'assurer que la variable η est conservée le long des normales, on résout :

$$\partial_\tau\eta + \text{sgn}(\phi) \frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|} \cdot \nabla\eta = 0.$$

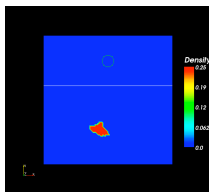
Encore du numérique. . .

- ▶ Pour être consistant (par exemple calcul de la courbure), il faut des schémas d'ordre élevé → on utilise un schéma WENO 5 pour les équations de transport.
- ▶ Pour assurer la conservation de la divergence de la vitesse, on utilise une méthode de Lagrangien Augmenté.
- ▶ Pour réduire le temps de calcul, on utilise une méthode de sub-cycling pour résoudre chaque équation à son échelle de temps caractéristique.

Deuxième partie II

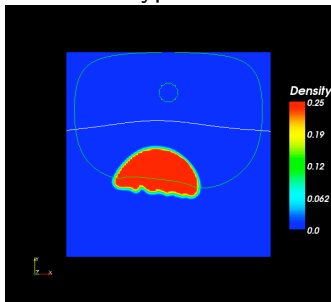
Expériences numériques

Influence du micro-environnement

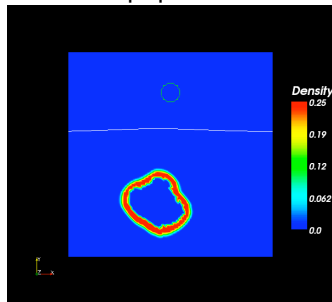


Densité proliférante

Hypoxie

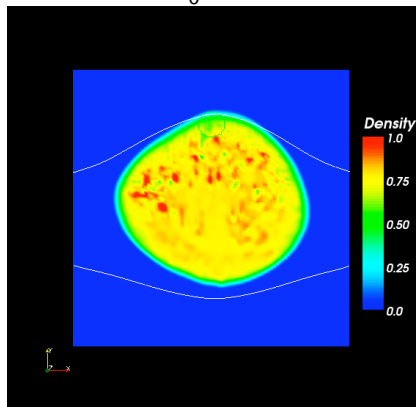


Surpopulation

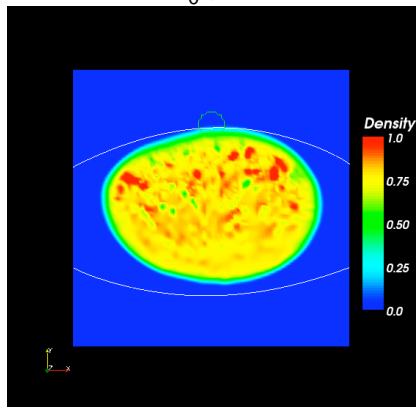


Influence d'une membrane élastique

$T_0 = 0$



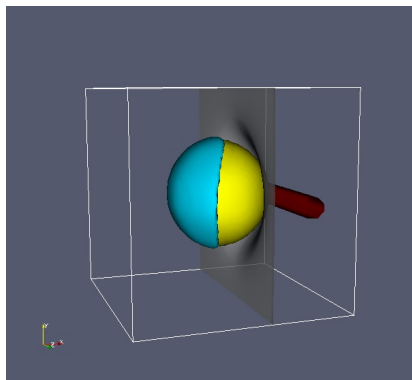
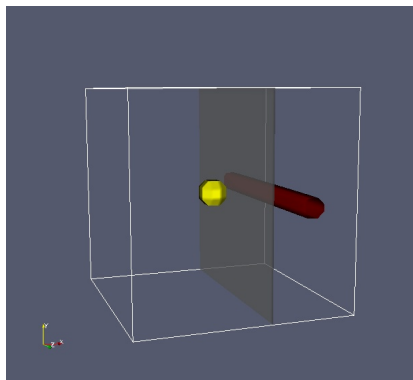
$T_0 > 0$



Influence de la géométrie

Jaune = cellules proliférantes

Cyan = cellules quiescentes



Conclusion

On a développé un modèle *évolutif* qui rend bien compte de la croissance tumorale.

- ▶ Complexification du modèle
 - ▶ Apoptose, nécrose.
 - ▶ Régulation génétique.
 - ▶ Ajout d'autres facteurs extérieurs (acidité du milieu).
 - ▶ Modélisation visco-plastique du mouvement.
 - ▶ Angiogénèse.
 - ▶ ...
- ▶ Validation du modèle
 - ▶ Données expérimentales.
 - ▶ Modèles animaux et cliniques.
- ▶ Couplage avec des modules thérapeutiques (radiothérapie. . .)