

# Topologie et observabilité d'un modèle chaotique de cancer

Christophe Letellier<sup>1</sup>, Fabrice Denis<sup>2</sup> & Luis A. Aguirre<sup>3</sup>

<sup>1</sup> CORIA UMR 6614 — Université de Rouen, BP 12, F-76801 Saint-Etienne du Rouvray Cedex, France

<sup>2</sup> Centre Jean Bernard, Le Mans, France

<sup>3</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Antônio Carlos 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brazil

Christophe.Letellier@coria.fr

**Résumé.** Un modèle relativement simple de croissance de tumeurs mettant en interaction — sur un unique site tumoral — des cellules hôtes, des cellules immunitaires effectrices et des cellules tumorales [4] est ici étudié. Ce modèle, dont la structure algébrique est fréquemment rencontrée sur d'autres modèles de cancer, repose sur la compétition et les interactions entre ces différentes populations de cellules. Il peut expliquer plusieurs aspects importants de la dynamique de croissance d'un cancer en fonction de celle des autres cellules du corps, telles que les cellules du système immunitaire et les cellules du tissu environnant.

**Abstract.** A rather simple model for tumor growth describing the interactions — on a single tumor-site compartment — between host cells, effector immune cells and tumor cells is investigated. This model, whose algebraic structure is frequently observed in various cancer models, is based on competing populations of cells. It can explain few relevant features of the dynamics underlying cancer evolution in terms of the other cell dynamics as those of effector immune cells and the surrounding tissue.

## 1 Introduction

Les oncologues sont quotidiennement confrontés au fait que chaque patient présente un cancer spécifique. Ils doivent pourtant prédire l'évolution de celui-ci sur la base d'une simple loi statistique basée sur le devenir de populations de patients ayant une maladie plus ou moins comparable et sur le modèle « linéaire-quadratique » (sic) [1], utilisé pour modéliser la courbe de survie des cellules cancéreuses après un traitement par radiothérapie. Ce dernier modèle présente un défaut de fiabilité, principalement parce que la dynamique liée aux interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules environnantes (immunitaires, endothéliales, stromales environnantes) n'est pas prise en compte. De manière à mieux prendre en compte la dynamique intrinsèque de ce système à plusieurs populations cellulaires (saines et tumorales), de nombreux modèles mathématiques d'interactions cellulaires ont été proposés mathématiques des interactions cellulaires ont été proposés (voir [2,3,4,5], par exemple).

Malgré les validations très imparfaites de ces modèles par confrontation à des données expérimentales, ces modèles peuvent déjà permettre d'enrichir la compréhension de certains problèmes de cancérologie [6] et de stimuler de nouvelles directions de recherches. Nous avons choisi d'étudier un modèle impliquant des cellules hôtes, des cellules immunitaires effectrices et des cellules tumorales [4]. Ce modèle a été choisi pour sa dynamique chaotique. Nous montrerons qu'une analyse dynamique approfondie nous permet de dégager des tendances dans les interactions entre les cellules en compétition.

## 2 Le modèle et ses points singuliers

Le modèle repose sur des équations de Lotka-Volterra mettant en jeu une population  $x$  de cellules hôtes, une population  $y$  de cellules immunitaires effectrices et une population  $z$  de cellules tumorales.

Après normalisation des populations, le modèle s'écrit [4]

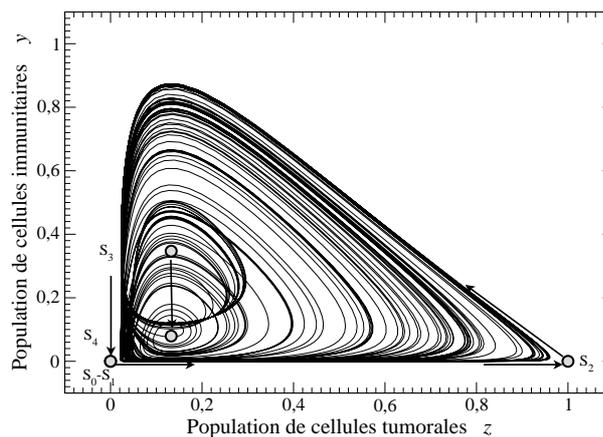
$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y \\ \dot{z} = z(1-z) - xz - \alpha_{32} yz. \end{cases} \quad (1)$$

Ce modèle définit en fait un modèle de populations en compétition sur une niche écologique donnée, plutôt qu'un modèle proies-prédateurs. De ce fait, il n'y a pas à proprement parler de proies. Les différentes populations sont donc plongées dans un milieu très agressif où aucune population ne contribue à la croissance d'une autre. Il est à noter qu'il n'y a pas d'interactions directes entre cellules hôtes et cellules immunitaires. De ce point de vue, les cellules tumorales peuvent être vues comme des compétiteurs « généralistes » tandis que les deux autres sont des compétiteurs « spécialistes », pour reprendre la terminologie couramment utilisée en écologie.

La dynamique de ce modèle va être étudiée pour les valeurs des paramètres choisies comme suit :

$$\begin{cases} \rho_1 = 0.6 & \text{taux de croissance des cellules hôtes} \\ \alpha_{13} = 1.5 & \text{taux de mortalité des cellules tumorales dû aux cellules hôtes} \\ \rho_2 = 4.5 & \text{taux de croissance des cellules immunitaires effectrices} \\ \alpha_{23} = 0.2 & \text{taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales} \\ \delta_2 = 0.5 & \text{taux de mortalité des cellules immunitaires} \\ \alpha_{32} = 2.5 & \text{taux de « destruction » des cellules immunitaires par les cellules tumorales,} \end{cases} \quad (2)$$

lorsque ce n'est pas spécifié. Pour ces valeurs, le système produit un attracteur chaotique (Fig. 1) structuré autour de cinq des sept points singuliers du système. En effet, deux d'entre eux sont inessentiels à la dynamique, dans la mesure où ils correspondent à des populations négatives, ce qui n'a pas de sens biologique. Les directions propres des cinq points singuliers restant gouvernent la structure de l'attracteur, notamment sa configuration anguleuse au voisinage du point singulier  $S_0$  localisé à l'origine de l'espace des phases  $\mathbb{R}^3(x, y, z)$  : ce point correspond à l'extinction des trois populations.



**Figure 1.** Attracteur chaotique solution du modèle de cancer (1) représenté avec les points singuliers et certains de leurs vecteurs propres. Paramètres comme indiqués Eq. (2).

Le point singulier  $S_1 = (1, 0, 0)$  correspond à la survie des seules cellules hôtes : c'est un nœud marginalement stable. Le point  $S_2 = (0, 0, 1)$  correspond à la prolifération des cellules tumorales conduisant à la disparition des deux autres populations, c'est-à-dire à la mort de l'individu : il s'agit d'un col. Le point

$S_3 = (0, 0.347, 0.133)$  est associé à une situation où seules des cellules immunitaires co-existent avec des cellules tumorales : c'est un col-foyer dont le voisinage n'est pas « entouré » par l'attracteur (Fig. 1). Le point  $S_4 = (0.669, 0.080, 0.133)$  correspond à la co-existence des trois populations de cellules : il s'agit d'un col-foyer dont le voisinage est au cœur de l'attracteur. Ces deux points singuliers sont essentiels à la structure de l'attracteur dans la mesure où la variété singulière de dimension 1 les connectant [7] pilote la structure en « entonnoir » de l'attracteur, exactement comme cela se passe pour l'attracteur du système de Rössler [8]. C'est de cette structuration autour de ces deux col-foyers que va provenir la grande similitude entre la topologie de cet attracteur et celle de l'attracteur solution du système de Rössler.

### 3 Coefficients d'observabilité

Lorsqu'une simple série temporelle scalaire est « mesurée » sur un système dynamique  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  où  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^m$ , il est connu depuis longtemps en théorie du contrôle qu'il n'est pas garanti que tout état  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^m$  puisse être reconstruit (observé) dans l'espace  $\mathbb{R}^m$  défini sur les coordonnées de reconstruction  $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$  ( $n \geq m$ ) qui correspondent typiquement à des coordonnées décalées ou dérivées [9]. De manière à déterminer si le système est observable (dans ce cas, tout état  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^m$  peut être reconstruit dans  $\mathbb{R}^n(\mathbf{X})$ ), nous introduisons la matrice d'observabilité

$$\mathcal{O}(\mathbf{x}) = \left[ \mathcal{L}_{\mathbf{f}}^0(\mathbf{x}) \quad \frac{d\mathcal{L}_{\mathbf{f}}^1}{ds}(\mathbf{x}) \quad \dots \quad \frac{d\mathcal{L}_{\mathbf{f}}^n}{ds}(\mathbf{x}) \right]^T \quad (3)$$

où  $\mathcal{L}_{\mathbf{f}}^k$  sont les dérivées de Lie. Le système est dit être complètement observable si  $\mathcal{O}^T \mathcal{O}$  est de rang plein. La matrice d'observabilité correspond à la matrice Jacobienne du changement de variables permettant de passer de l'espace des états original  $\mathbb{R}^m(\mathbf{x})$  à l'espace reconstruit  $\mathbb{R}^n(\mathbf{X})$  lorsque les dérivées sont utilisées [10]. La variété singulière d'observabilité associée aux états  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^m$  qui ne peuvent être reconstruits est définie par la condition  $\text{Det}[\mathcal{O}^T \mathcal{O}] = 0$ . Lorsque ce déterminant est différent de zéro pour tout  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^m(\mathbf{x})$ , le système est dit être observable et il existe un difféomorphisme entre l'espace des états original  $\mathbb{R}^m(\mathbf{x})$  et l'espace reconstruit  $\mathbb{R}^n(\mathbf{X})$ .

De manière à éviter une réponse binaire — oui ou non — nous avons introduit des coefficients d'observabilité qui peuvent être estimés numériquement selon [11,10]

$$\delta(\mathbf{x}) = \frac{|\lambda_{\min}[\mathcal{O}_s^T \mathcal{O}_s, \mathbf{x}(t)]|}{|\lambda_{\max}[\mathcal{O}_s^T \mathcal{O}_s, \mathbf{x}(t)]|}, \quad (4)$$

où  $\lambda_{\max}[\mathcal{O}_s^T \mathcal{O}_s, \mathbf{x}(t)]$  indique la valeur maximum prise par la valeur propre de la matrice  $\mathcal{O}_s^T \mathcal{O}_s$  estimée au point  $\mathbf{x}(t)$  (et similairement pour  $\lambda_{\min}$ ), et où  $(\cdot)^T$  indique la transposition de la matrice. Ainsi,  $0 \leq \delta(\mathbf{x}) \leq 1$ , et la borne inférieure est atteinte lorsque le système est inobservable au point  $\mathbf{x}$ . La valeur moyenne du coefficient  $\bar{\delta}$  estimée le long d'une trajectoire visitant suffisamment l'attracteur est alors utilisée.

Dans le cas du modèle de cancer (1), les coefficients d'observabilité obtenus sont

$$\bar{\delta}_x = 0.021 > \bar{\delta}_z = 0.015 > \bar{\delta}_y = 0.001,$$

indiquant que la variable  $x$  (les cellules hôtes) constitue la meilleure observable et la variable  $y$  (les cellules immunitaires) la plus mauvaise. Selon les relations entre coefficients d'observabilité et qualité de synchronisation [12] ou de contrôle [13], la dynamique sous-jacente au modèle de cancer sera observée de manière plus fiable par l'intermédiaire des cellules hôtes (variable  $x$ ) que par les autres cellules. Les cellules tumorales fournissent encore une information relativement fiable, mais observer une évolution de cancer par la population de cellules immunitaires ne conduirait pas à un suivi fidèle de la dynamique. Du point de vue des thérapies, ces résultats suggèrent de contrôler la dynamique en agissant plutôt sur la population de cellules hôtes. Agir sur les populations tumorales — en les détruisant par exemple — est également efficace mais tenter une action sur les cellules immunitaires se révèle plutôt inefficace. Ce dernier résultat est à rapprocher de l'efficacité relativement faible des vaccins contre le cancer [14].

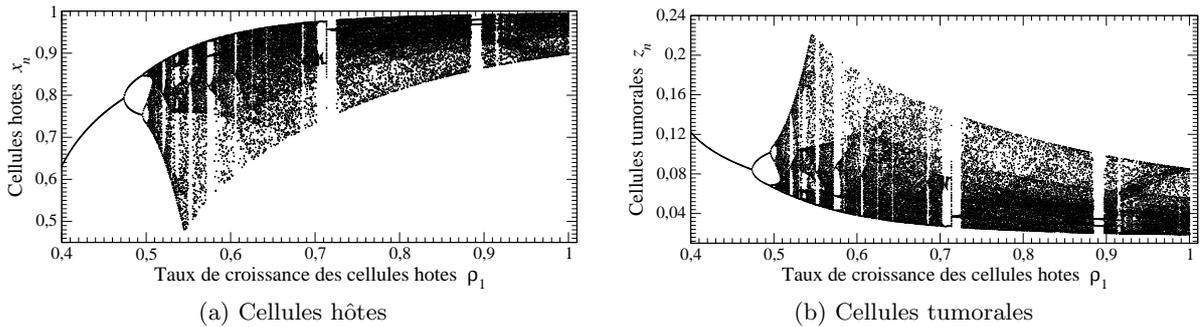
Dans le cas où nous serions capables de suivre simultanément deux populations parmi les trois impliquées dans ce modèle, nous aurions trois possibilités : suivre  $x$  et  $y$ ,  $y$  et  $z$ , et enfin  $x$  et  $z$ . Pour chaque cas, il y a alors deux possibilités pour produire un espace reconstruit tridimensionnel, en utilisant la dérivée soit de la première, soit de la seconde population. Utilisant la procédure d'analyse d'observabilité multivariable développée dans [15], nous obtenons

$$\begin{aligned} - \mathbb{R}^3(x, \dot{x}, y) : \delta_{x^2 y} &= 0.29; & - \mathbb{R}^3(x, y, \dot{y}) : \delta_{y^2 x} &= 0.08; \\ - \mathbb{R}^3(y, \dot{y}, z) : \delta_{y^2 z} &= 0.00 \text{ (inobservable)}; & - \mathbb{R}^3(y, z, \dot{z}) : \delta_{z^2 y} &= 0.01; \\ - \mathbb{R}^3(x, \dot{x}, z) : \delta_{x^2 z} &= 0.00 \text{ (inobservable)}; & - \mathbb{R}^3(z, \dot{z}, x) : \delta_{z^2 x} &= 0.08. \end{aligned}$$

Selon ces coefficients d'observabilité, observer les cellules tumorales avec une autre population dont la dérivée est utilisée comme troisième variable ne fournit pas d'espace reconstruit fiable, c'est-à-dire où tout état du modèle puisse être observé. Lorsque la dérivée de la population de cellules tumorales est utilisée et que l'une des deux populations restantes est ajoutée, la situation n'est guère meilleure. La seule configuration relativement bonne est d'utiliser la population de cellules hôtes couplée avec les cellules immunitaires : ceci pourrait indiquer qu'une thérapie agissant sur le couplage cellules hôtes-cellules immunitaires pourrait se révéler être une stratégie efficace.

#### 4 Analyse topologique de la dynamique

Nous choisissons de commencer notre analyse par l'étude des bifurcations lorsque le taux de croissance  $\rho_1$  des cellules hôtes est varié. Le diagramme de bifurcations ainsi obtenu (Fig. 2a) commence par un cycle limite de période 1. Il est suivi par une cascade de doublements de période. L'attracteur chaotique alors observé au-delà du point d'accumulation doit par conséquent être caractérisé par une application unimodale lisse. Plusieurs fenêtres périodiques peuvent ensuite être observées. L'intervalle des fluctuations de la population de cellules hôtes (Fig. 2a) et des cellules tumorales (Fig. 2b) augmente avec le taux de croissance  $\rho_1$ , et ce jusqu'à  $\rho_1 \approx 0.54$  : entre le cycle limite de période 1 et l'attracteur de plus grande taille, de nombreuses orbites périodiques ont été créées. Au-delà de cette valeur, l'élagage des orbites périodiques devient prépondérant sur la création de nouvelles orbites, et les intervalles de fluctuations des populations se réduisent. Ceci est une signature de l'anti-monotonie [16] qui requiert la présence d'au moins trois branches sur l'application de premier retour.



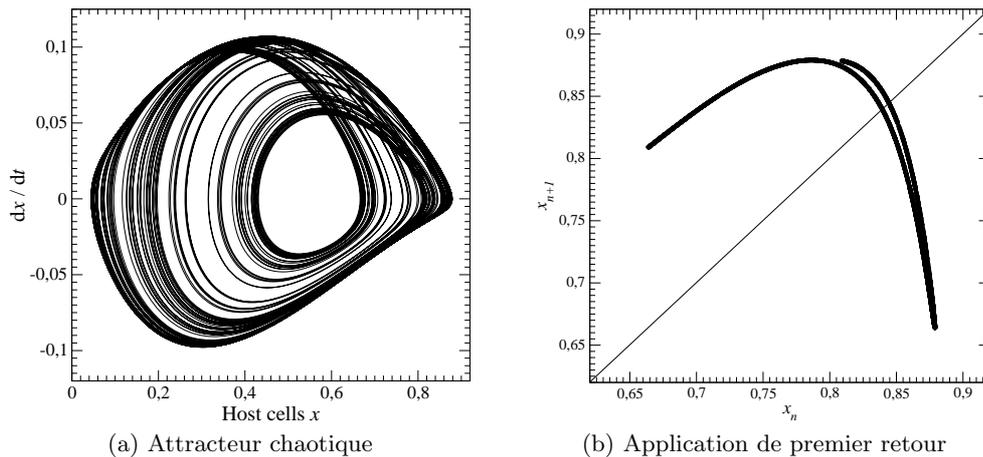
**Figure 2.** Diagramme de bifurcations du modèle de cancer (1) en fonction du taux de croissance des cellules hôtes. Les autres paramètres sont définis Eq. (2).

Ceci implique que si le taux de croissance des cellules hôtes est suffisamment augmenté, ces cellules deviennent suffisamment « fortes » pour résister aux cellules cancéreuses et proliférer plus rapidement que ces dernières. Une stratégie possible serait alors de stimuler la croissance des cellules hôtes. Associé à la bonne observabilité fournie par la population de cellules hôtes, agir sur les cellules hôtes plutôt que sur les cellules tumorales pourrait constituer une stratégie intéressante comme cela est parfois observé [17,18,19]. Il faut toutefois que ce dopage soit suffisant car une augmentation trop faible du taux de croissance

déstabilise la dynamique des populations et conduit à de larges fluctuations des cellules tumorales avec, notamment, de fort pics. Selon ce modèle, la présence des cellules tumorales déstabilise les interactions entre populations et conduit à de grandes fluctuations de l'ensemble des populations : précisons que les maxima de la population de cellules tumorales correspondent grossièrement à des minima de la population de cellules hôtes, et *vice versa*. Il est très probable que ces fortes fluctuations puissent prendre un caractère délétère et entraîner le patient vers une évolution irréversible de son cancer.

Un second diagramme de bifurcations (non représenté ici) a été calculé en fonction du taux de mortalité des cellules tumorales induite par les cellules immunitaires. Aucune bifurcation particulière n'a été observée sur de grandes plages de variation du coefficient  $\alpha_{32}$ . Nous avons vérifié que ce paramètre n'avait aucune influence sur la dynamique : toutefois, il doit être différent de zéro, sous peine de déstabiliser complètement la dynamique et d'éjecter la trajectoire à l'infini. L'intérêt thérapeutique de ce paramètre se révèle donc être très limité, comme le confirme les protocoles négatifs menés en immunothérapie [20,21].

Nous choisissons maintenant de réaliser l'analyse topologique de l'attracteur correspondant à l'application de premier retour unimodale la plus développée. Ceci survient pour une valeur de  $\rho_1$  légèrement inférieure à celle pour laquelle l'intervalle des fluctuations est maximum, c'est-à-dire pour  $\rho_1 = 0.518$ . L'attracteur est représenté dans une projection  $x-\dot{x}$  ainsi choisie car simplifiant l'analyse. L'attracteur se présente comme un ruban simplement étiré et replié (Fig. 3a) comme l'est l'attracteur de Rössler [8]. L'analyse topologique complète confirme que cet attracteur est bien caractérisé par un gabarit identique à celui obtenu pour l'attracteur de Rössler [8].



**Figure 3.** Comportement chaotique solution du modèle de cancer (1) caractérisé par une application unimodale lisse. Valeurs des paramètres :  $\rho_1 = 0.518$ , sinon comme donné Eq. (2).

## 5 Conclusion

Par une analyse topologique, nous avons montré que ce modèle de cancer peut produire un attracteur chaotique topologiquement équivalent à l'attracteur « spirale » solution du système de Rössler [8]. Le diagramme de bifurcations en fonction du taux de croissance des cellules hôtes révèle d'une part, qu'il existe une plage de valeurs favorisant le développement des cellules tumorales, ce qui s'accompagne de larges fluctuations des trois populations — tout se passe alors comme si le développement des cellules tumorales déstabilisait l'écosystème — et, d'autre part, que de forts taux de croissance étaient favorables à la réduction de la population de cellules tumorales. Par ailleurs, modifier le taux de prédation des cellules tumorales par les cellules immunitaires n'affecte pas la dynamique du modèle : ce paramètre est donc d'un intérêt thérapeutique très limité.

Enfin, une analyse de l'observabilité révèle que la meilleure variable pour l'étude de ce modèle de cancer est celle correspondant à la population de cellules hôtes et non, comme cela est largement pra-

tiqué, la population de cellules tumorales. Puisque l'observabilité est liée de manière très ténue à la « contrôlabilité » [12], ceci indique également qu'il pourrait être intéressant de « contrôler » les cancers par des actions sur les populations de cellules hôtes plutôt qu'uniquement sur les populations de cellules tumorales.

## Références

1. B. FERTIL, H. DERTINGER, A. COURDI & E. P. MALAISE, Mean inactivation dose : a useful concept for intercomparison of human cell survival curves, *Radiation Research*, **99**, 73-84 (1984)
2. V. A. KUZNETSOV & I. A. MAKALKIN, Nonlinear dynamics of immunogenic tumors : parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bulletin of Mathematical Biology*, **56** (2), 295-321 (1994)
3. L. G. DE PILLIS & A. RADUNSKAYA, The dynamics of an optimally controlled tumor model : A case study, *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244 (2003)
4. M. ITIK & S. P. BANKS, Chaos in a three-dimensional cancer model, *International Journal Bifurcation & Chaos*, **20** (1), 71-79 (2010)
5. R. P. JIMÉNEZ & E. O. HERNANDEZ, Tumor-host dynamics under radiotherapy, *Chaos, Solitons & Fractals*, **44**, 685-692 (2011)
6. F. DENIS & C. LETELLIER, Chaos theory : a fascinating concept for oncologists, *Cancer Radiothérapie*, à paraître.
7. J.-M. GINOUX & C. LETELLIER, Flow curvature manifolds for shaping chaotic attractors : I. Rössler-like systems, *Journal of Physics A*, **42**, 285101 (2009)
8. C. LETELLIER, P. DUTERTRE & B. MAHEU, Unstable periodic orbits and templates of the Rössler system : toward a systematic topological characterization, *Chaos*, **5** (1), 271-282 (1995)
9. R. HERMANN & A. KRENER, Nonlinear controllability and observability, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **22** (5), 728-740 (1977)
10. C. LETELLIER, L. A. AGUIRRE & J. MAQUET, Relation between observability and differential embeddings for nonlinear dynamics, *Physical Review E*, **71**, 066213 (2005)
11. C. LETELLIER & L. A. AGUIRRE, Investigating nonlinear dynamics from time series : the influence of symmetries and the choice of observables, *Chaos*, **12**, 549-558 (2002)
12. C. LETELLIER & L. A. AGUIRRE, On the interplay among synchronization, observability and dynamics, *Physical Review E*, **82**, 016204 (2010)
13. C. LETELLIER, L. A. AGUIRRE & J. MAQUET, How the choice of the observable may influence the analysis of nonlinear dynamical system, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **11**, 555-576 (2006)
14. R. KIESSLING & A. CHOUDHURY, Cancer vaccines, *British Journal of Surgery*, **94**, 1449-1450 (2007)
15. L. A. AGUIRRE & C. LETELLIER, Observability of multivariate differential embeddings, *Journal of Physics A*, **38**, 6311-6326 (2005)
16. S. P. DAWSON, C. GREBOGI, I. KAN & H. KOÇAK, Antimonotonicity : inevitable reversals of period-doubling cascades, *Physics Letters A*, **162**, 249-254 (1992)
17. M. GARCIA-BARROS, F. PARIS, C. CORDON-CARDO, D. LYDEN, S. RAFII, A. HAIMOVITZ-FRIEDMAN, Z. FUKS & R. KOLESNICK, Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis, *Science*, **300**, 1155-1159 (2003)
18. I. MALANCHI, A. SANTAMARIA-MARTÍNEZ, E. SUSANTO, H. PENG, H.-A. LEHR, J.-F. DELALOYE & J. HUELSKEN, Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization, *Nature*, (2011) available on line.
19. K. J. PNG, N. HALBERG, M. YOSHIDA & S. F. TAVAZOIE, A microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells, *Nature*, (2011) available on line.
20. A. CHOUDHURY, S. MOSOLITS, P. KOKHAEI, L. HANSSON, M. PALMA & H. MELLSTEDT, Clinical results of vaccine therapy for cancer : learning from history for improving the future, *Advances in Cancer Research*, **95**, 147-202 (2006)
21. M. CHI & A. Z. DUDEK, Vaccine therapy for metastatic melanoma : systematic review and meta-analysis of clinical trials, *Melanoma Research*, **21** (3), 165-174 (2011)