

# Impact des cellules endothéliales sur la dynamique de croissance tumorale

Louise Viger<sup>1</sup>, Fabrice Denis<sup>2</sup>, Martin Rosalie<sup>1</sup> & Christophe Letellier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CORIA UMR 6614, 675, Avenue de l'Université, BP 12, F-76801 Saint Étienne du Rouvray Cedex, France

<sup>2</sup> Centre Jean Bernard, 9 Rue Beauverger, 72000 Le Mans

vigerl@coria.fr

**Résumé.** Afin de mieux comprendre la dynamique de croissances tumorales, nous réalisons une analyse dynamique d'un système à trois populations cellulaires (cellules hôtes, immunitaires et tumorales) en compétition sur un même site. De manière à prendre en compte le rôle de la néo-angiogenèse, nous complétons ce modèle par une quatrième population faite de cellules endothéliales. L'analyse dynamique de ce nouveau système est réalisée de manière à statuer sur l'importance de cette population dans la dynamique des croissances tumorales.

**Abstract.** In order to better understand the dynamics of tumor growth, a dynamical analysis of a system with three competitive species (host, immune and tumor cells) is performed. A fourth population of cells is then added to take into account endothelial cells and to investigate their role in the dynamics of tumor growth.

## 1 Introduction

Comprendre la dynamique tumorale est essentiel pour la mise au point de traitements spécifiques à un type de cancer donné et, de surcroît, à un individu donné. De ce point de vue, la modélisation de croissance tumorale, de l'angiogenèse [1] ou de la réponse au traitement [2] se présente comme particulièrement adaptée à la compréhension des observations cliniques. Notre objectif est de disposer, pour l'instant, d'un modèle générique pour la croissance tumorale prenant en compte non seulement la tumeur mais également les interactions avec son environnement. Nous montrons qu'un modèle décrivant les interactions des cellules hôtes, immunitaires et tumorales en compétition sur un site tumoral [3] permet de reproduire certains des comportements observés par les oncologues [4]. Néanmoins, il apparaît nécessaire de tenir compte de l'angiogénèse pour le développement sur plusieurs sites des tumeurs. Pour cela, nous ajoutons au modèle une quatrième population de cellules, les cellules endothéliales. Nous étudions ensuite la dynamique des quatre populations interagissant sur un site tumoral. L'impact des cellules endothéliales sur la dynamique du système est alors déterminé.

## 2 Modèle à trois populations

Soucieux de prendre en compte les interactions entre la tumeur et son environnement, nous nous focalisons sur le modèle impliquant trois populations cellulaires en compétition proposé par De Pillis et Radunskaya [3]. Ce modèle relativement simple présente l'avantage de prendre en compte les cellules hôtes. De ce fait, plusieurs aspects essentiels de la dynamique de croissance tumorale telle qu'elle est observée dans la pratique clinique sont ainsi retrouvés [4]. Après normalisation, le système à trois populations s'écrit [3]

$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y \\ \dot{z} = z(1-z) - \alpha_{31} zx - \alpha_{32} yz \end{cases} \quad (1)$$

où  $x$  représente la population de cellules hôtes,  $y$  la population de cellules immunitaires effectrices et  $z$  la population de cellules tumorales. Le système (1) est étudié pour les valeurs des paramètres suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho_1 = 0,518 \text{ taux de croissance des cellules hôtes;} \\ \alpha_{13} = 1,5 \text{ taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules tumorales;} \\ \rho_2 = 4,5 \text{ taux de croissance des cellules immunitaires effectrices;} \\ \alpha_{23} = 0,2 \text{ taux d'inhibition des cellules immunitaires effectrices par les cellules tumorales;} \\ \delta_2 = 0,5 \text{ taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices;} \\ \alpha_{32} = 2,5 \text{ taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules immunitaires effectrices;} \\ \alpha_{31} = 1,0 \text{ taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes.} \end{array} \right.$$

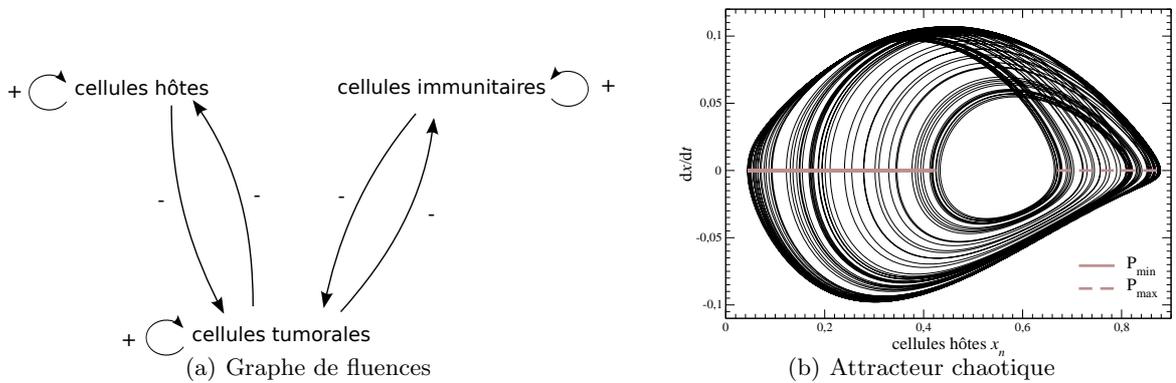
Notre analyse débute par l'étude des bifurcations lorsqu'un paramètre est varié. Plutôt que de réaliser un diagramme de bifurcations « classique », il importe, lorsque des populations sont étudiées, de suivre la variabilité sur les minima et les maxima des différentes populations. Pour cela, les sections de Poincaré sont calculées à partir d'un plongement différentiel  $\mathbb{R}^3(s, \dot{s}, \ddot{s})$  de la population choisie. Les maxima sont alors étudiés dans la section

$$\mathcal{P}_{\min} = \{(s, \dot{s}) \in \mathbb{R}^2 \mid \dot{s}_n = 0, \ddot{s}_n > 0\} \tag{2}$$

et les minima dans la section

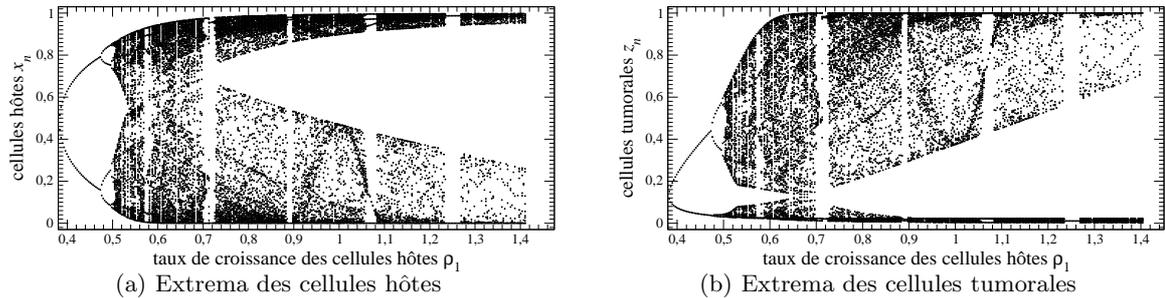
$$\mathcal{P}_{\max} = \{(s, \dot{s}) \in \mathbb{R}^2 \mid \dot{s}_n = 0, \ddot{s}_n < 0\}. \tag{3}$$

Ceci est illustré Fig. 1 dans le cas des cellules hôtes.

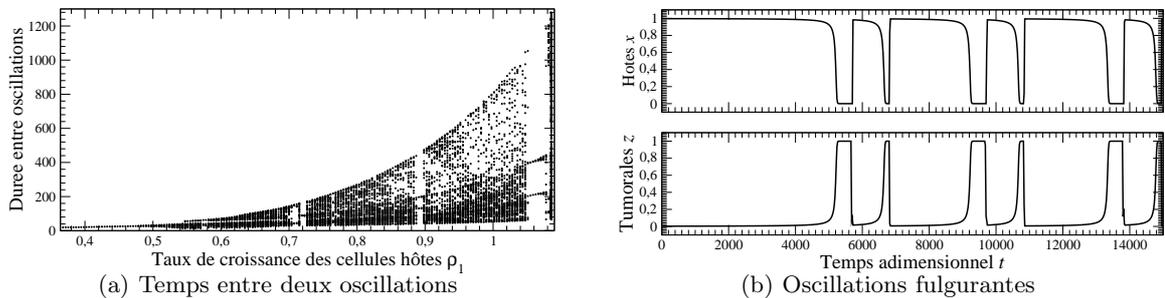


**Figure 1.** (a) Graphe de fluence du modèle de De Pillis et Radunskaya. (b) Attracteur chaotique solution du modèle (1) projeté dans le plan  $x - \dot{x}$  pour les paramètres donnés précédemment. Les sections de Poincaré permettant l'étude des minima ( $\mathcal{P}_{\max}$ ) et des maxima ( $\mathcal{P}_{\min}$ ) sont représentées.

Les diagrammes (Fig. 2) ainsi obtenus révèlent que la population de cellules hôtes tend à se « tasser » autour de la capacité biotique du site lorsque son taux de croissance  $\rho_1$  augmente : si de grandes fluctuations apparaissent, elles deviennent plutôt rares (Fig. 3a) et les oscillations sont extrêmement violentes. En contrepartie, la population de cellules tumorales se « tasse » au voisinage de l'extinction. Le site reste donc la plupart du temps « sain » mais peut être confronté à des croissances tumorales très raides, se rapprochant de l'évolution des cancers fulgurants (Fig. 3b). De ce fait le taux de croissance des cellules hôtes est un paramètre qui pourrait être utilisé pour doper la population de cellules hôtes : mais les cancers alors fulgurants sont violents et peuvent être délétères pour le patient. Ce comportement est un exemple de phénomènes que reproduit ce modèle et qui sont cliniquement observés [4].



**Figure 2.** Diagrammes de bifurcations du modèle de cancer (1) en fonction du taux de croissance des cellules hôtes  $\rho_1$ .



**Figure 3.** Comportements des populations de cellules hôtes et tumorales lorsque le taux de croissance  $\rho_1$  est varié.

### 3 Modèle à quatre populations

Au delà d'une certaine taille, de nombreuses tumeurs contraintes à l'hypoxie, déclenchent le processus de néo-angiogenèse<sup>1</sup>. Cette étape leur permet de proliférer, croître plus rapidement et par la même de se préparer à l'invasion tissulaire et métastatique. Ce stade est appelé bascule angiogénique. De ce fait, le développement spatial des tumeurs ne peut se faire sans avoir recours aux cellules intervenant dans la néo-angiogenèse : les cellules endothéliales. Aussi, nous ajoutons au modèle de De Pillis et Radunskaya [3] une population de cellules endothéliales comme suit.

Le graphe de fluence du modèle à quatre populations de cellules que nous proposons présente trois types d'interactions en relation avec les cellules endothéliales (Fig. 4) :

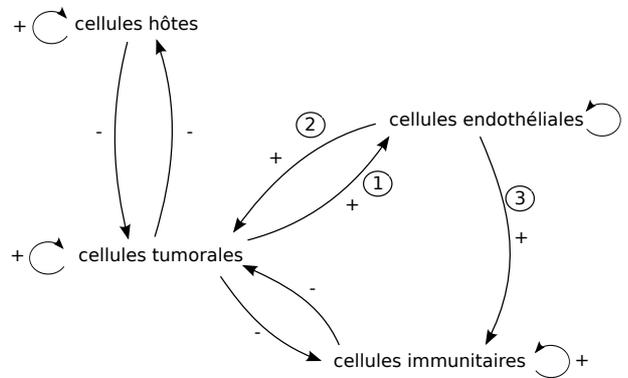
1. **les interactions cellules tumorales-cellules endothéliales.** Jusqu'à 1 à 2 mm de diamètre, la tumeur a ses besoins en oxygène et nutriments satisfaits par les vaisseaux sanguins se situant dans un rayon de 50 à 100 micromètres correspondant à la zone de diffusion de l'oxygène. Cependant, au delà de cette taille, les besoins sont plus importants et ne peuvent plus être pris en charge par ces seuls vaisseaux. La tumeur doit donc obtenir l'oxygène et les nutriments de vaisseaux plus éloignés mais se situant au-delà de la limite de diffusion de l'oxygène. Les cellules tumorales alors contraintes à l'hypoxie, secrètent des protéines HIF<sup>2</sup> qui stimulent à leur tour la transcription du gène VEGF<sup>3</sup>. La protéine VEGF nouvellement secrétée se fixe sur les récepteurs transmembranaires des cellules endothéliales formant les vaisseaux. Cette liaison induit un signal intracellulaire qui stimule la prolifération des cellules endothéliales. Ces cellules se multiplient et migrent vers les cellules tumorales.

1. mise en place de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré-existants.

2. Hypoxia Growth Factor

3. Vascular Endothelial Growth Factor

2. **les interactions cellules endothéliales-cellules tumorales.** Une fois la croissance et la migration des cellules endothéliales enclenchées, des cellules endothéliales structurant les vaisseaux sanguins arrivent à proximité des cellules tumorales et, de ce fait, permettent à celles-ci d'accélérer leur prolifération.
3. **les interactions cellules endothéliales-cellules immunitaires effectrices.** Une fois le processus de cancérogenèse enclenché, les cellules effectrices du système immunitaire deviennent les actrices principales de la lutte de l'organisme contre les cellules tumorales. Pour parvenir à la tumeur, elles empruntent la circulation sanguine. Ainsi, un développement de la vascularisation dans le voisinage de la tumeur a pour conséquence une augmentation des accès à la tumeur et donc une meilleure réponse du système immunitaire face au cancer. Les cellules endothéliales n'agissent pas directement sur les cellules immunitaires effectrices mais peuvent, en se développant, favoriser la reconnaissance par les cellules immunitaires effectrices des cellules tumorales, c'est-à-dire favoriser la réponse du système immunitaire.



**Figure 4.** Graphe de fluxes de notre modèle à quatre populations constitués par les cellules hôtes, tumorales, immunitaires et les cellules endothéliales.

Sachant que nous voulons modéliser la néo-angiogenèse tumorale, nous privilégions les interactions entre les cellules endothéliales et tumorales au détriment des interactions entre les cellules endothéliales et hôtes qui sont donc considérées comme négligeable dans ce contexte. Nous arrivons à la même conclusion pour les interactions cellules immunitaires effectrices-cellules endothéliales. En effet, biologiquement les premières n'auraient peu ou pas d'effets sur le développement des secondes. Une chose importante à noter est l'absence de boucle positive sur la population de cellules endothéliales elle-même. En effet, la prolifération de ces cellules est dépendante des cellules tumorales et est essentiellement due aux interactions cellules tumorales-cellules endothéliales. Nous avons fait le choix de modéliser la prolifération de ces cellules par l'intermédiaire des interactions entre les cellules tumorales et les cellules endothéliales, tout en prenant en compte la mortalité naturelle, très faible, de ces cellules par une boucle négative.

À partir du graphe de flux, nous pouvons construire un système à quatre équations modélisant la croissance et la néo-angiogenèse tumorale, soit

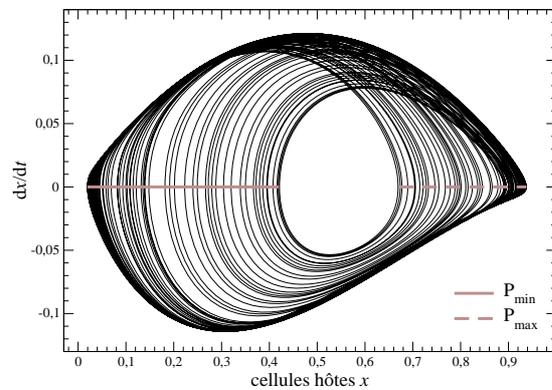
$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y + \alpha_{24} yw \\ \dot{z} = z(1-z) - \alpha_{31} zx - \alpha_{32} yz + \frac{\alpha_{34} zw}{1+w} \\ \dot{w} = \frac{\rho_4 wz}{1+z} - \frac{w}{\delta_4} \end{cases} \quad (4)$$

où  $x$  représente la population de cellules hôtes,  $y$  la population de cellules immunitaires effectrices,  $z$  la population de cellules tumorales et  $w$  la population de cellules endothéliales. Le terme  $\alpha_{24}yw$ , correspondant au mutualisme entre les cellules endothéliales et immunitaires effectrices, est ajouté à l'équation se référant aux cellules immunitaires effectrices  $\dot{y}$ . Les interactions cellules tumorales-cellules endothéliales et cellules endothéliales-cellules tumorales peuvent être représentées par le modèle plante-pollinisateur [6, p. 143]. Ce qui nous conduit à incorporer le terme  $\frac{\alpha_{34}zw}{1+w}$  dans l'équation des cellules tumorales  $\dot{z}$  et le terme  $\frac{\rho_4 wz}{1+z}$  dans l'équation des cellules endothéliales  $\dot{w}$ . Ces termes représentent une fonction réponse de type II, dite de Holling. Cette fonction contrairement à la fonction réponse de type I, dite de Lotka-Volterra, présente un effet de saturation et se rapproche plus des comportements observés dans la réalité. Pour compléter ce modèle plante-pollinisateur, le terme  $\frac{w}{\delta_4}$  est ajouté dans l'équation  $\dot{w}$ . Avec ce système à quatre équations (4), nous avons modélisé les principales interactions entre les quatre populations de cellules.

Nous réalisons une étude dynamique de ce système, pour les valeurs des paramètres du modèle à trois équations, auxquels nous ajoutons les paramètres suivants.

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{24} = 0,30 \text{ impact des cellules endothéliales sur la disponibilité des cellules immunitaires effectrices;} \\ \alpha_{34} = 0,75 \text{ taux de prolifération des cellules tumorales lié à la néo-angiogenèse;} \\ \delta_4 = 11,0 \text{ taux de mortalité naturelle des cellules endothéliales;} \\ \rho_4 = 0,86 \text{ taux de croissance des cellules endothéliales.} \end{array} \right.$$

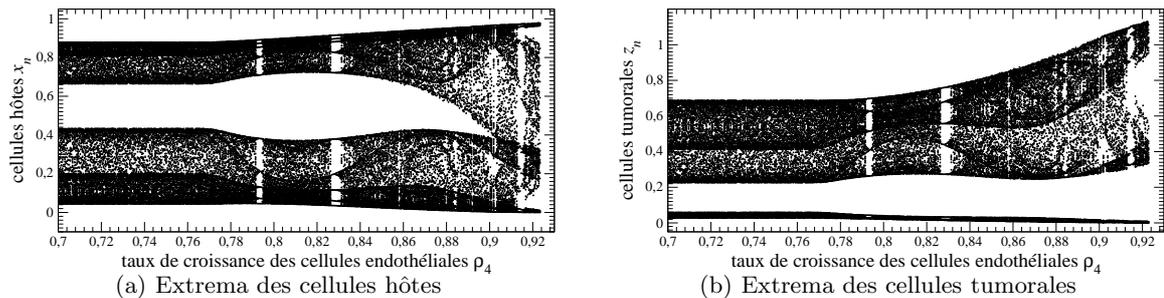
Avec ces paramètres, le modèle à quatre populations produit un attracteur chaotique (Fig. 5) apparemment peu différent de celui obtenu avec le modèle à trois populations (Fig. 1). Comme pour le modèle de De Pillis et Radunskaya [3], nous étudions le comportement des cellules hôtes et tumorales lorsqu'un paramètre est varié.



**Figure 5.** Attracteur chaotique solution du modèle (4), projeté dans le plan  $x - \dot{x}$  pour les paramètres donnés précédemment.

Nous choisissons de varier le taux de croissance des cellules endothéliales  $\rho_4$  et obtenons les diagrammes représentés Figs. 6. L'intervalle des fluctuations des deux populations reste constant jusqu'à  $\tilde{\rho}_4 = \rho_4 \approx 0,77$  : aucune bifurcation n'est identifiable pour des valeurs plus petites. À partir de la valeur  $\tilde{\rho}_4$ , l'intervalle de fluctuations des cellules tumorales sur les maxima augmente (Fig. 6b) : ce comportement est particulièrement important car le seuil  $\tilde{\rho}_4$  pourrait correspondre au seuil de bascule angiogénique de notre modèle. Nous observons chez les cellules hôtes (Fig. 6a), une diminution des intervalles de fluctuations à partir de cette valeur, et ce, jusqu'à  $\rho_4 = 0,81$ . Puis les intervalles augmentent jusqu'à  $\rho_4 = 0,9$ , où ils deviennent adjoints. Ainsi, à partir d'une certaine population de cellules endothéliales, la prolifération des cellules tumorales, qui était jusqu'alors limitée, s'intensifie. Ceci conduit la population de cellules tumorales à proliférer au-delà de la capacité biotique initiale du site, sans entraîner de retro-contrôle

négatif de la prolifération. En regard de cela, la population de cellules hôtes, dont la prolifération est indépendante des cellules endothéliales (dans le cadre de la néo-angiogenèse tumorale), se développe plus lentement et est limitée à la capacité biotique du site. La compétition entre les différentes populations étant plus sévères, les fluctuations de la population de cellules hôtes sont alors plus importantes. Nous avons ici deux comportements importants en adéquation avec ce qui était attendu du point de vue biologique.



**Figure 6.** Diagrammes de bifurcations du modèle de cancer à quatre équations en fonction du taux de croissance des cellules endothéliales  $\rho_4$ .

## 4 Conclusion

L'étude du système à trois populations proposé par De Pillis et Radunskaya nous a permis de comprendre les interactions entre les différentes populations et nous a conduit à une modélisation plus complète de la croissance tumorale. En effet, nous avons pris en considération la néo-angiogenèse tumorale qui constitue une étape clé dans la croissance spatiale des tumeurs. Ce nouveau modèle met en lumière des comportements observés en clinique et simule une étape majeure de la croissance tumorale : la bascule angiogénique. Une analyse plus complète de la dynamique permettra une confrontation de ces résultats avec les observations cliniques.

## Remerciements

La thèse de Louise Viger est financée par la société HYPÉRION en partenariat avec les entreprises TAKEDA et CHUGAI, et les laboratoires ROCHE : elle fait l'objet d'une convention CIFRE.

## Références

1. A. R. A. ANDERSON & M. A. J. CHAPLAIN, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bulletin of Mathematical Biology*, **60**, 857–899 (1998).
2. L. G. DE PILLIS, W. GU & A. E. RADUNSKAYA, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumor : modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, **238**, 841–862 (2006).
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. C. LETELLIER, F. DENIS & L. A. AGUIRRE, What can be learned from a chaotic cancer model? *Journal of Theoretical Biology*, **322**, 7–16 (2013).
5. C. LETELLIER, P. DUTERTRE & B. MAHEU, Unstable periodic orbits and templates of the Rössler system : toward a systematic topological characterization, *Chaos*, **5**, 271–282 (1995).
6. P. AUGER, C. LETT & J.-C. POGGIALE, *Modélisation mathématique en écologie : cours et exercices corrigés*, Dunod, Paris (2010).



