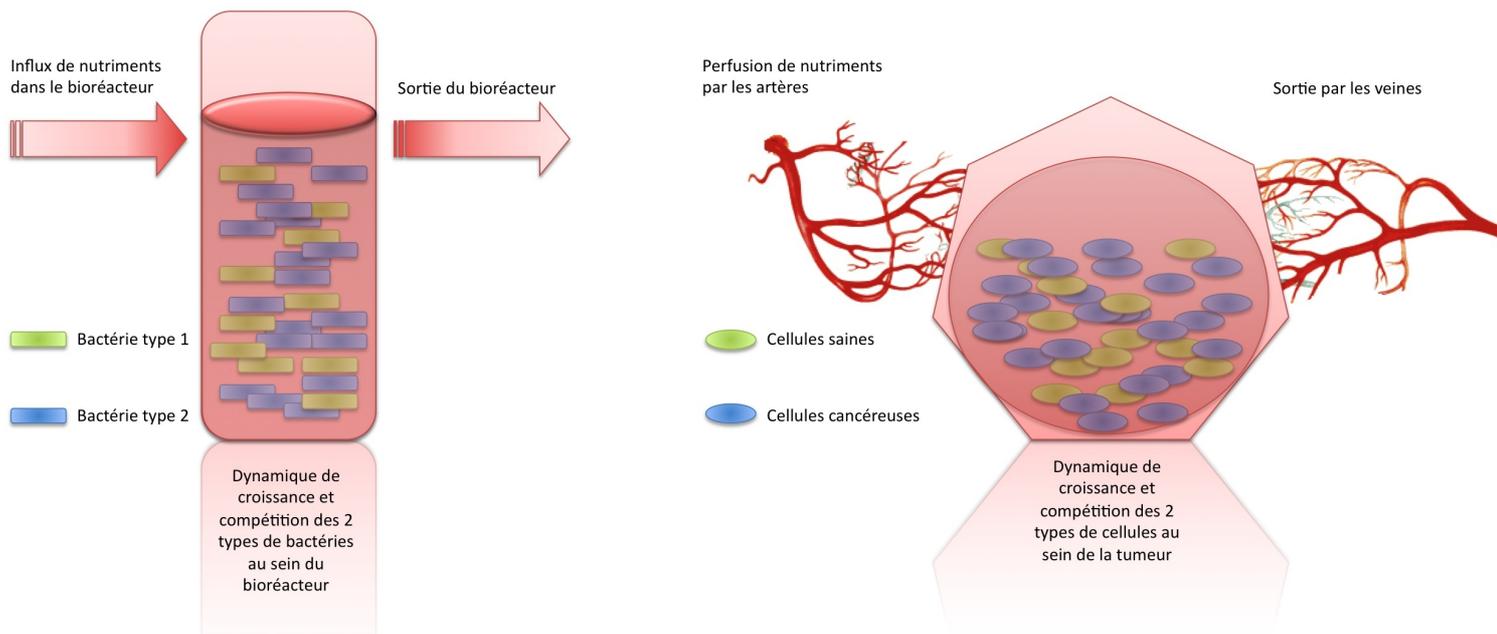


MODÉLISATION DE L'ÉQUILIBRE NUTRITIONNEL TUMORAL : le TUMOSTAT



Objet de la proposition

Une forte analogie peut être faite entre le développement des cellules cancéreuses et la croissance d'une population bactérienne proliférant dans un bioréacteur (chémostat). Par conséquent, on désire modéliser la compétition entre cellules saines et cellules tumorales, chacune ayant des caractéristiques métaboliques différentes. Et ce en exploitant les outils développés pour l'étude des chémostats. Ce modèle est étudié, avec diverses hypothèses biologiques, sous différentes versions. On comparera avec des données expérimentales existantes.

Equipes concernées

INRIA Projet Comore, Sophia-Antipolis

LJAD Equipe Systèmes Dynamiques, Interface avec la Physique, la Biologie et la Chimie

Cette collaboration est nouvelle et les deux équipes, très proches géographiquement, n'ont jamais travaillé ensemble.

Durée de la proposition : 1 an

Descriptif scientifique

La cellule cancéreuse est une entité particulièrement gourmande en énergie, en particulier parce qu'elle prolifère intensément. L'équilibre entre ce besoin énergétique et les apports en nutriments dans l'environnement tumoral est englobé dans le concept d' « homéostasie nutritionnelle du cancer ». Dans ce cadre, une forte **analogie peut être faite entre le développement des cellules cancéreuses et la croissance d'une population bactérienne proliférant dans un chémostat**. Dans les deux contextes, on suit l'évolution d'une masse d'organismes vivants, présents en grande quantité (cellules ou bactéries), soumis à des contraintes nutritionnelles. Ce projet original vise ainsi à adapter les modèles de chémostats bactériens au contexte du cancer (d'où l'appellation de **TUMOSTAT**), en mobilisant d'une part les compétences de l'équipe projet **COMORE** (Jean-Luc Gouzé, Madalena Chavez) et de l'équipe Systèmes Dynamiques, Interface avec la Physique, la Biologie et la Chimie (Frédéric Dayan, Elisabeth Pécou) du **laboratoire J.-A. Dieudonné**. La première possède une solide expérience dans le domaine des chémostats bactériens, la seconde présente quant à elle une expertise dans la modélisation du métabolisme tumoral, en collaboration avec **l'Institut de Biologie du Développement et de Cancérologie** (équipe J. Pouysségur), qui constituerait une source d'expériences biologiques de référence.

Dans le cas des bactéries en incubateur, les nutriments sont infusés par un flux artificiel entrant de milieu, alors que pour la tumeur, les substances nécessaires à la prolifération perfusent naturellement par les voies sanguines. Les modèles classiques décrivent comment la mise en présence de deux (ou plus) populations de bactéries dans un chémostat engendre une dynamique de compétition : qui va l'emporter sur qui pour survivre. Dans le cadre tumoral, nous nous intéresserons tout particulièrement à la **compétition entre**

cellules saines et cellules cancéreuses, qui diffèrent non seulement par leur potentiel de prolifération, mais aussi par leurs caractéristiques métaboliques.

Cette particularité nutritionnelle cancéreuse est au cœur de notre problématique : tendance à la glycolyse anaérobie, tendance à l'acidification du milieu extérieur et résistance à cette acidification (alors que les cellules saines y sont sensibles). Très schématiquement, les cellules cancéreuses utilisent préférentiellement le glucose pour produire leur énergie (contre l'oxygène pour les cellules saines) ; la conséquence directe est une production d'acide lactique, et donc une acidification du milieu extra-cellulaire (à l'instar du muscle lors d'un effort anaérobie trop intense). Cette acidification est néfaste aux cellules saines, tandis que les cellules tumorales s'en acclimatent parfaitement.

Dans nos modèles, nous exploiterons en parallèle les régulations métaboliques intracellulaires et les modèles de croissance de populations. Les données d'entrée seront la pO_2 et la concentration en glucose (les deux sources d'énergie de la cellule). Parmi les données de sortie (en fonction du temps), nous devons alors observer la masse tumorale totale et le pH moyen de l'enceinte. De nombreux **rétrocontrôles** pourront être envisagés : l'acidité du milieu diminue la vitesse de division cellulaire ; la masse tumorale impacte sur la pO_2 effective (ce qui corrigerait cette donnée d'entrée : plus il y a de cellules, plus l'hypoxie tumorale moyenne est grande, par difficulté de perfusion). Des contrôles externes pourront également être intéressants : par exemple simuler l'ajout d'une substance pharmacologique qui inhibe l'activité enzymatique de l'un des intermédiaires du système. Ainsi pourra-t-on **anticiper qualitativement et quantitativement une approche thérapeutique optimale** dans le but d'affecter le développement tumoral. Une telle approche s'inscrit dans la perspective de « thérapeutiques anti-métaboliques », qui constituent de nouvelles voies anti-tumorales ciblées originales. Notre modèle pourra, dans ce cadre, constituer la future base d'un logiciel **d'assistance à la prescription médicale**.

De nombreuses idées émergent naturellement de l'analogie entre la tumeur et le chémostat. Une telle modélisation nous permettra d'aborder de façon inédite l'étude métabolique et nutritionnelle de la tumeur. Bien entendu, **des allers-retours théorie / expérience** devront également rythmer notre recherche. Dans un premier temps, nous utiliserons les données disponibles (obtenues par Frédéric Dayan), de nouvelles expériences sont possibles quand le modèle aura été étudié sous ses diverses formes, et que des retours à la biologie, pour **validation**, auront été obtenus.

Pouysségur, J., Dayan, F., and Mazure, NM. **Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression**. Nature, may 2006

Dayan, F., Mazure NM., Brahimi-Horn, MC, Pouysségur, J. **A dialogue between the Hypoxia-Inducible Factor and the tumor microenvironment**. Cancer Microenvironment, Dec 2008

G. Bastin and D. Dochain. **On-line estimation and adaptive control of bioreactors**, Elsevier, 1990.

Hal L. Smith and Paul Waltman, **The Theory of the Chemostat: Dynamics of Microbial Competition** Cambridge University Press, Cambridge, 1995

Modalités de la collaboration

Cette collaboration nouvelle implique deux équipes :
INRIA Sophia-Antipolis – Projet COMORE

Jean-Luc Gouzé, DR1 INRIA gouze@sophia.inria.fr

Madalena Chaves, CR1 INRIA

X, stagiaire

L'objectif global de Comore (projet commun INRIA/CNRS) est d'appliquer des méthodes de l'automatique (régulation, observation, identification, contrôle optimal, théorie des jeux) et de la théorie des systèmes dynamiques à la modélisation mathématique de ressources vivantes exploitées (ressources renouvelables) et à leur gestion. Les applications concernent des systèmes biologiques en laboratoire, comme la croissance du plancton en chemostat ou la modélisation de bioréacteurs, ainsi que des applications plus industrielles comme les bioréacteurs (agroalimentaire, épuration).

Comore collabore depuis plus de dix ans avec des biologistes pour construire des modèles, les valider sur les données, et contrôler ensuite le système.

Quelques Références :

Mailleret L., Gouzé J.-L., Bernard O. (2005), Nonlinear control for algae growth models in the chemostat, *Bioprocess and Biosystem Engineering*, 27:319-327

Arino, J, Gouzé, JL (2002) A size-structured, non-conservative ODE model of the chemostat *Mathematical biosciences* 177 127-145 2002

J.-L. Gouz'e, G.~Robledo (2005)
Feedback control for nonmonotone competition models in the chemostat, *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 6}, p.~671--690.

M. Chaves and R. Albert (2008),
Studying the effect of cell division on expression patterns of the segment polarity genes,
J. Royal Society Interface, 5(S1), pp. S71-S84.

M. Chaves (2005), Input-to-state stability of rate-controlled biochemical networks,
SIAM J. Control and Optimization, 44(2):704-727.

Laboratoire J.-A. Dieudonné (CNRS / UNS) – Equipe Systèmes Dynamiques, Interface avec la Physique, la Biologie et la Chimie

Frédéric Dayan, Postdoc frederic.dayan@unice.fr

Elisabeth Pécou, Professeur

L'équipe Systèmes Dynamiques, Interface avec la Physique, la Biologie et la Chimie a pour vocation de promouvoir des projets pluridisciplinaires, à la frontière entre les mathématiques et les sciences expérimentales. Plus particulièrement, Frédéric Dayan, biologiste de formation, travaille en étroite collaboration avec l'IBDC, où il réalise lui-même ses propres expériences. La philosophie de ce groupe est de favoriser les échanges entre théoriciens et expérimentalistes, en particulier dans le domaine des systèmes dynamiques. Elisabeth Pécou et Frédéric Dayan développent notamment les thématiques suivantes : réseaux géniques, métabolisme de la cellule tumorale, oxygénation cellulaire, systèmes cellulaires oscillants, bistables et chaotiques.

Quelques Références :

Dayan F, Monticelli M, Pouyssegur J, Pécou E.

Gene regulation in response to graded hypoxia: the non-redundant roles of the oxygen sensors PHD and FIH in the HIF pathway. *J Theor Biol.* 2009 Jul 21;259(2):304-16.

Pouyssegur, J., Dayan, F., and Mazure, NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*, may 2006

Dayan, F., Mazure NM., Brahimi-Horn, MC, Pouyssegur, J. A dialogue between the Hypoxia-Inducible Factor and the tumor microenvironment. *Cancer Microenvironment*, Dec 2008

Dayan F, Bilton RL, Laferrière J, Trottier E, Roux D, Pouyssegur J, Mazure NM.

Activation of HIF-1alpha in exponentially growing cells via hypoxic stimulation is independent of the Akt/mTOR pathway. *J Cell Physiol.* 2009 Jan;218(1):167-74.