

Virothérapie dans le traitement du cancer

Dan, Martin, Hugo

December 30, 2023

1 État de l'art

Les virus oncolytiques, conçus spécifiquement pour cibler les cellules cancéreuses, rencontrent des mécanismes de résistance qui peuvent réduire leur efficacité [1]. La compréhension de ces mécanismes est cruciale pour améliorer les stratégies thérapeutiques actuelles. Les recherches indiquent que les virus oncolytiques peuvent être utilisés efficacement dans différentes approches thérapeutiques, y compris en combinaison avec la chimiothérapie pour traiter divers types de cancer [2].

Les défis liés à la sélection du virus et de la plateforme génétique appropriés sont importants. La sélection du virus idéal pour une thérapie donnée implique de prendre en compte la biologie du virus, la spécificité tumorale et la capacité de porter des gènes thérapeutiques [3]. De plus, la réponse immunitaire anticancéreuse varie considérablement entre les modèles animaux et humains, ce qui complique la prédiction de l'efficacité des traitements à base de virus oncolytiques chez l'homme.

Enfin, l'utilisation de virus oncolytiques en tant qu'adjuvants pour la vaccination anticancéreuse personnalisée représente une autre approche innovante. Cette stratégie, actuellement en phase de test clinique, utilise deux virus différents exprimant le même antigène tumoral pour amorcer et renforcer l'immunité anti-tumorale [4]. L'efficacité de cette vaccination dépend en partie de la sensibilité variable de chaque tumeur à l'infection par le virus oncolytique.

La virothérapie en oncologie est un domaine en pleine expansion, avec des progrès significatifs et des défis persistants. La compréhension approfondie des interactions entre les virus, les tumeurs et le système immunitaire est essentielle pour optimiser cette forme de traitement et la rendre plus efficace.

2 Modèle de virothérapie

Dans cette partie, on détaille un modèle mathématique de virothérapie, qui utilise des équations différentielles ordinaires pour décrire la dynamique entre les cellules tumorales et les particules virales oncolytiques.

2.1 Hypothèses du Modèle

Le modèle repose sur plusieurs hypothèses :

- Les populations de cellules et de virus sont bien mélangées et uniformément distribuées.
- Les taux de croissance, d'infection et de mort sont constants au cours du temps.
- Les interactions virus-cellule sont instantanées et ne dépendent que de la présence et de la densité des populations respectives.
- L'environnement tumoral est fermé, sans introduction ou élimination externe de cellules ou de virus, à l'exception de la mort cellulaire et de la clairance virale.

2.2 Analyse des Équations Différentielles

Le modèle considère trois populations principales: les cellules tumorales non infectées $x(t)$, les cellules tumorales infectées $y(t)$, et les particules virales libres $v(t)$. Les équations suivantes régissent la dynamique du système :

$$\frac{dy}{dt} = ry \left[1 - \left(\frac{y+x}{K} \right)^\epsilon \right] - k y v - \rho x y, \quad (1)$$

$$\frac{dx}{dt} = k y v - \delta x, \quad (2)$$

$$\frac{dv}{dt} = \alpha x - \omega v - k y v. \quad (3)$$

2.2.1 Interprétation des Termes

- $ry \left[1 - \left(\frac{y+x}{K} \right)^\epsilon \right]$ représente la croissance logistique des cellules infectées, modulée par la capacité porteuse K et l'effet de la densité de population contrôlé par l'exposant ϵ .
- $k y v$ décrit l'infection des cellules tumorales non infectées par les particules virales, avec k étant le taux d'infection.
- $\rho x y$ représente la formation de syncytia à partir des cellules infectées et non infectées, ce qui peut conduire à une augmentation de la destruction cellulaire.
- δx est le taux de mort naturelle des cellules tumorales non infectées.
- αx indique la production de nouvelles particules virales par les cellules infectées.
- ωv est le taux d'élimination des particules virales par des mécanismes tels que la clairance immunitaire ou la dégradation naturelle.

2.3 Paramètres du Modèle et Détermination

Nous présentons maintenant les paramètres du modèle dans le tableau ci-dessous, avec leur signification biologique et la méthode de détermination :

| Paramètre | Description | Détermination |
|------------|---|---|
| r | Taux de croissance des cellules infectées | Ajustement des courbes de croissance cellulaire |
| K | Capacité porteuse de l'environnement tumoral | Taille maximale de tumeurs observées |
| k | Taux d'infection des cellules par les virus | Essais virologiques quantitatifs |
| δ | Taux de mort naturelle des cellules non infectées | Études de survie cellulaire |
| ρ | Taux de formation de syncytia | Observation de la fusion cellulaire |
| α | Taux de production de virus par cellule infectée | Quantification des virions produits |
| ω | Taux d'élimination des virus | Cinétique de dégradation des virus et clairance immunitaire |
| ϵ | Exposant modulant l'effet de la densité de population | Ajustement aux données de croissance tumorale |

Table 1: Paramètres du modèle de virothérapie et leur méthode de détermination.

References

- [1] Nasser Hashemi Goradel, Arezoo Alizadeh, Shahnaz Hosseinzadeh, Mitra Taghipour, Zeinab Ghesmati, Arash Arashkia, and Babak Negahdari. Oncolytic virotherapy as promising immunotherapy against cancer: mechanisms of resistance to oncolytic viruses. *Future Oncology*, 18(2):245–259, 2022. PMID: 34821517.
- [2] Md. Zeyauallah, Mohan Patro, Irfan Ahmad, Kawthar Ibraheem, P. Sultan, M. Nehal, and Arif Ali. Oncolytic viruses in the treatment of cancer: A review of current strategies. *Pathology & Oncology Research*, 18(4):771–781, 2012.
- [3] Stephen J. Russell, John C. Bell, Christine E. Engeland, and Grant McFadden. Advances in oncolytic virotherapy. *Communications Medicine*, 2(1):33, 2022.
- [4] D. G. Roy, K. Geoffroy, M. Marguerie, S. T. Khan, N. T. Martin, J. Kmiecik, D. Bobbala, A. S. Aitken, C. T. de Souza, K. B. Stephenson, B. D. Lichty, R. C. Auer, D. F. Stojdl, J. C. Bell, and M. C. Bourgeois-Daigneault. Adjuvant oncolytic virotherapy for personalized anti-cancer vaccination. *Nature Communications*, 12(1):2626, 2021.