

Résistance aux médicaments dans les traitements en chimiothérapie

Emulie Chhor, Nicholas Cooper

Université de Montréal

Introduction

- **Qu'est-ce que le cancer?** Le cancer est une maladie caractérisée par une croissance et division cellulaire incontrôlée. 2 classes: (1) Bénin: croissance locale (2) Malin: se propage dans les tissus voisins par le système lymphatique
- **Traitements contre la cancer** La chirurgie est utilisée pour les cancer bénins; la chimiothérapie pour les cancers malins pré-op et post-op
- **Challenge de la chimiothérapie: résistance médicamenteuse** Coopération entre les cellules en santé et cancérigènes.
 - Résultats Craig 2019: Croissance cellulaire en mono-culture < Croissance co-culture

Modèle CAT

Étapes de l'expérience:

1. **Déterminer les constantes avec les mono-cultures** Les biologistes baignent chaque type de cellule dans une chaque solution médicamenteuse et observent la croissance cellulaire pendant 7 jours

$$\begin{cases} \frac{dx_{type}^{sens}}{dt} = l_{type}^{sens} \left(1 - \frac{(x_{type}^{sens} + x_{type}^{tol})}{K_{type}}\right) - v_{type} x_{type}^{sens} \\ \frac{dx_{type}^{tol}}{dt} = l_{type}^{tol} \left(1 - \frac{(x_{type}^{sens} + x_{type}^{tol})}{K_{type}}\right) + v_{type} x_{type}^{sens} \end{cases} \quad (1)$$

2. **Étudier la coopération inter-espèces avec les co-cultures** Les cellules *wild* et *mutant* baignent ensemble

$$\begin{cases} \frac{dx_{WT}}{dt} = l_{WT} x_{WT} \left(1 - \frac{x_{WT}}{K_{WT}} + a_{WT} x_M\right) \\ \frac{dx_M}{dt} = l_M x_M \left(1 - \frac{x_M}{K_M} + a_M x_{WT}\right) \end{cases} \quad (2)$$

Hypothèses du modèle:

1. **Croissance cellulaire logistique et positive pour les mono-cultures**
2. **Concentration médicamenteuse constante** Proportionnelle à la croissance cellulaire
3. **Interactions intra-espèces négligeables dans les équations inter-espèces**
4. **Pas de *backward switching* pour les cellules tolérantes** Mutation unidirectionnelle (Hardy-Weinberg)

Variables du modèle:

- **Variables indépendantes**
 - t - jours depuis l'ajout du médicament
- **Variables dépendantes**
 - $x_{type}^{sens}, x_{type}^{tol}$ - la population de cellules sensibles/tolérantes au médicament
 - x_{type} - la population totale d'une espèce ie la somme des phénotypes de l'espèce
- **Paramètres**
 - x_{type}^{tol} - la population de cellules tolérantes au médicament
 - l_{type} - la croissance linéaire de la population
 - K_{type} - la capacité maximale de la population
 - v_{type} - le taux auquel la population change de phénotype
 - a_{type} - terme de interaction supplémentaire

Limites du modèle CAT:

- **Difficulté de l'analyse de coopération** l_{type} représente la croissance due au phénotype sensible, tolérant et à l'effet de la coopération inter-spécifique
- **Étendue de la variation des paramètres cachée** L'ajustement du modèle a été fait en supposant que $x_{wt}(0) = 1$ et $x_m(0) = 1$ pour toutes les proportions de cellules Wild Type et Mutante (10:90, 50:50, 90:10)

Modèle Proposé

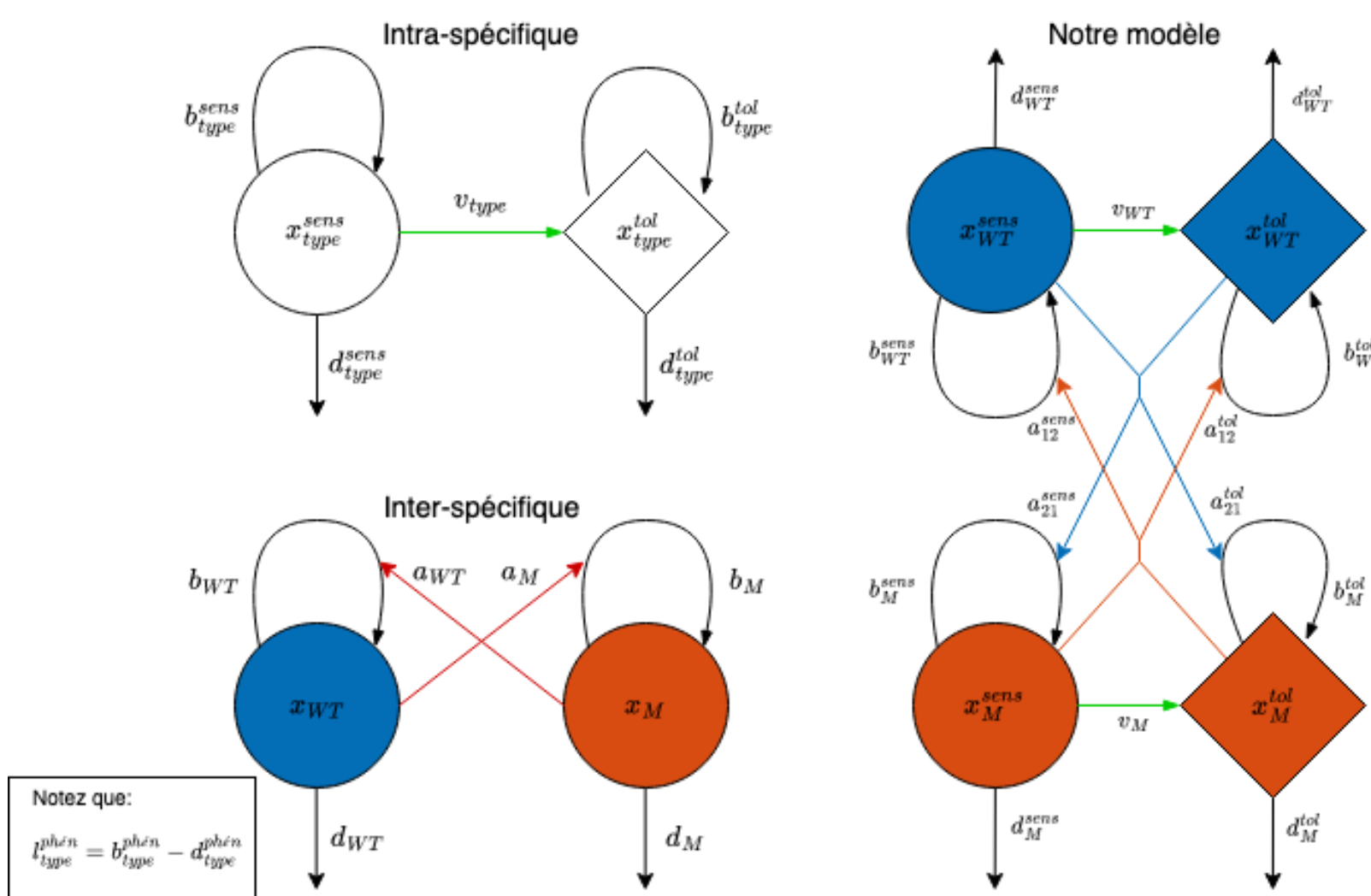
On modélise les co-cultures avec un mélange du modèle de Lotka-Volterra et le modèle intra-spécifique de l'article.

$$\begin{cases} \frac{dx_{WT}^{sens}}{dt} = (l_{WT}^{sens} x_{WT}^{sens} + a_{12}^{sens} x_{WT}^{sens} (x_M^{sens} + x_M^{tol})) \left(1 - \frac{x_{WT}^{sens} + x_{WT}^{tol}}{K_{WT}}\right) - v_{WT} x_{WT}^{sens} \\ \frac{dx_{WT}^{tol}}{dt} = (l_{WT}^{tol} x_{WT}^{tol} + a_{12}^{tol} x_{WT}^{tol} (x_M^{sens} + x_M^{tol})) \left(1 - \frac{x_{WT}^{sens} + x_{WT}^{tol}}{K_{WT}}\right) + v_{WT} x_{WT}^{sens} \\ \frac{dx_M^{sens}}{dt} = (l_M^{sens} x_M^{sens} + a_{21}^{sens} x_M^{sens} (x_{WT}^{sens} + x_{WT}^{tol})) \left(1 - \frac{x_M^{sens} + x_M^{tol}}{K_M}\right) - v_M x_M^{sens} \\ \frac{dx_M^{tol}}{dt} = (l_M^{tol} x_M^{tol} + a_{21}^{tol} x_M^{tol} (x_{WT}^{sens} + x_{WT}^{tol})) \left(1 - \frac{x_M^{sens} + x_M^{tol}}{K_M}\right) + v_M x_M^{sens} \end{cases} \quad (3)$$

Changements adoptés:

1. On suppose que les effets de changement de phénotype intra-espèce et la coopération inter-espèce ne sont pas négligeables
2. Les l_{type}^{phn} sont inférieures ou égales aux valeurs pour les mono-cultures
3. Les a_{type}^{phn} sont les facteurs de coopération

Diagrammes



Méthodologie - Calcul des paramètres

Ajustement des modèles:

1. **Réajustement du modèle intra-spécifique** La plupart des valeurs de paramètres fournies dans l'article ne produisent pas les bons graphes, alors on a dû refaire l'ajustement afin de trouver les l_{type}^{phn} et v_{type}
2. **Populations proportionnelles** On divise les données expérimentales par la population de l'espèce de cellules qui sont plus nombreuses au premier jour de données.
3. **Fonction objectif** On modifie la fonction des moindres carrés afin de sommer les populations des phénotypes et de normaliser les deux populations d'espèce à 1 au premier jour.

$$f_{obj}(x_{wt}^{sens}, x_{wt}^{tol}, x_m^{sens}, x_m^{tol}) = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n \left(\left(\frac{X_{wt_i} - (x_{wt}^{sens} + x_{wt}^{tol})}{X_{wt_1}} \right)^2 + \left(\frac{X_{m_i} - (x_m^{sens} + x_m^{tol})}{X_{m_1}} \right)^2 \right)$$

On a trouvé beaucoup de minimum locaux avec des coûts similaires en faisant l'ajustement. On a fait l'analyse à partir des paramètres qui donnent des courbes qui ressemblent aux courbes de l'article.

Résultats

Table 1. Résultats pour Docétaxel

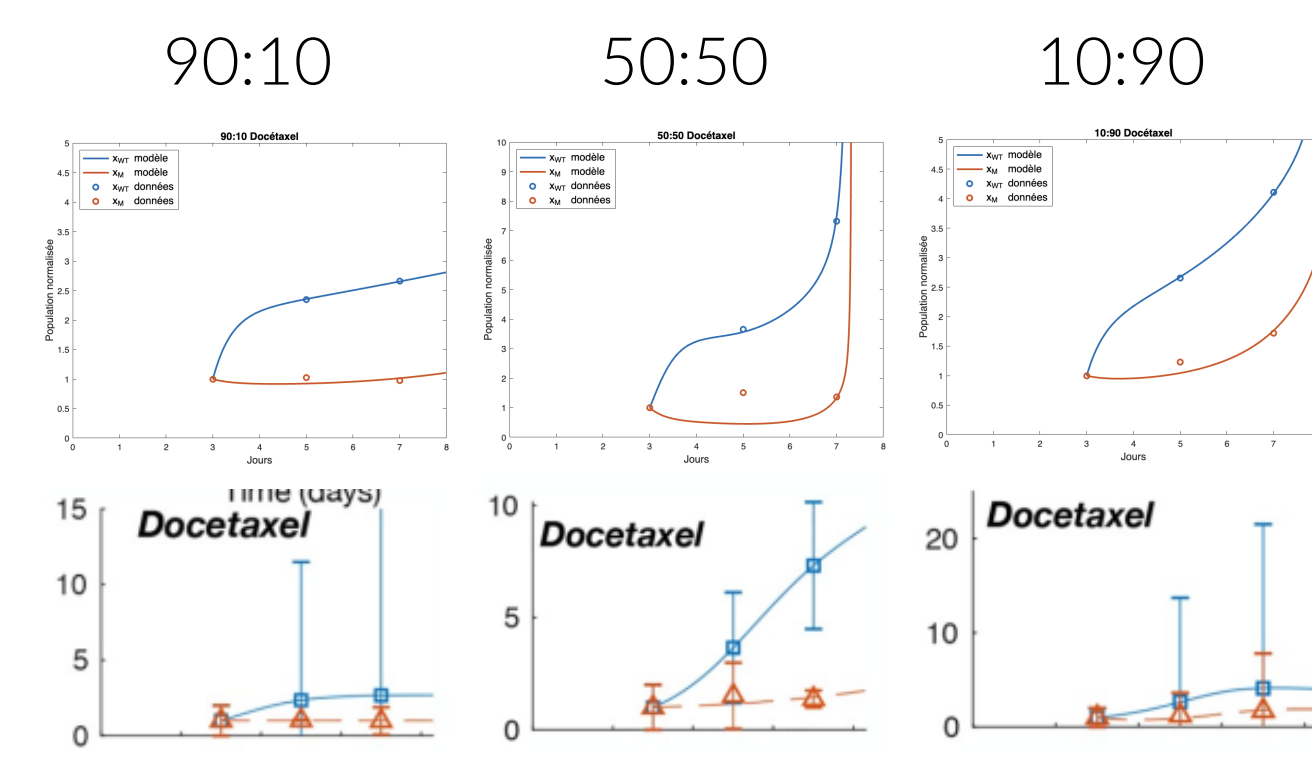


Table 2. Résultats pour Afatinib

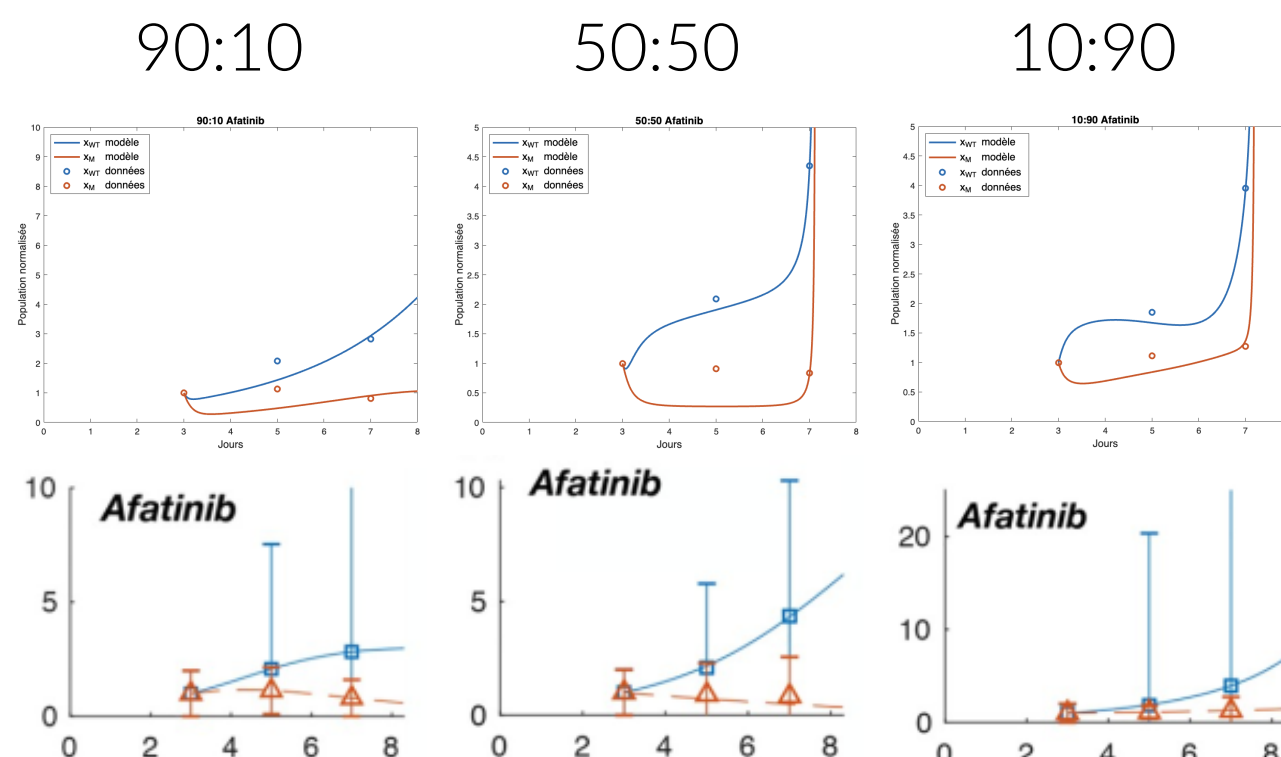
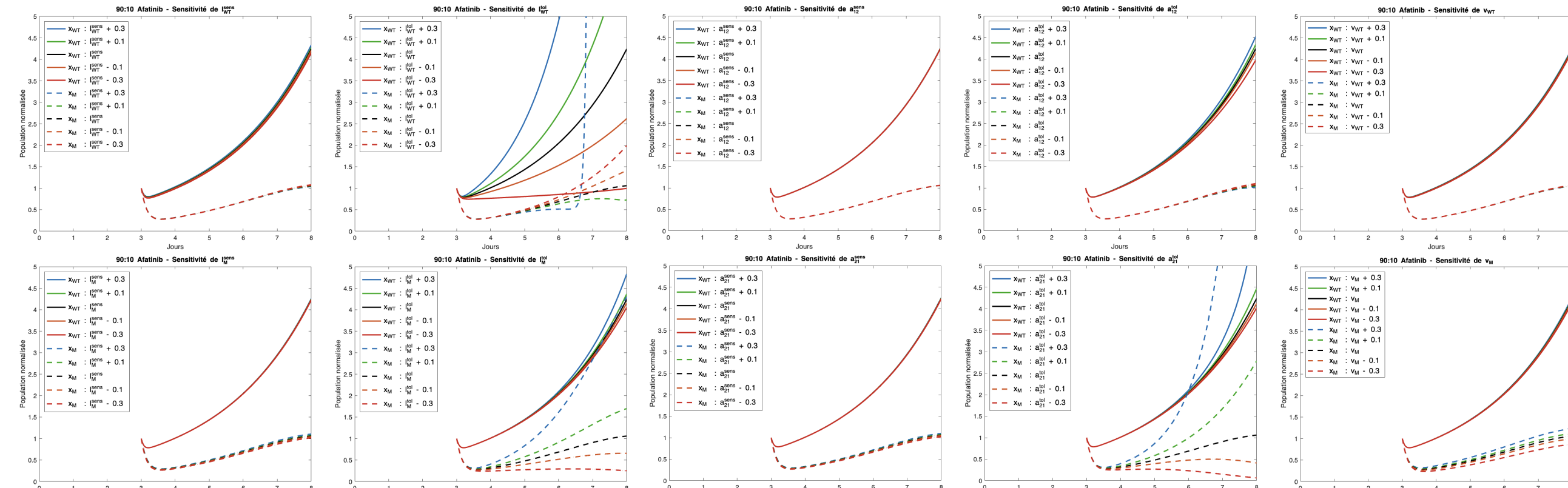


Table 3. Analyse de Sensitivité



Discussion

- **Intuition sur la coopération** Plus grande croissance lorsque la proportion est 50:50; Résultats similaires à CAT
- **Importance d'un diagnostic rapide** Décroissance rapide des cellules cancérigènes au début vs croissance rapide à la fin

Limitations du modèle

1. **Modélisation sur 7 jours uniquement** Les paramètres ont été ajustés pour atteindre la capacité K_{type} après 7 jours.
2. **Erreurs dans les données expérimentales**
3. **Comptage de cellules quotidien** plutôt qu'à chaque 2 jours pour avoir des paramètres plus précis

Projets Futurs

1. **Croissance cellulaire l_{type} non-constante** Plutôt que de saturer les cellules dans la solution médicamenteuse, considérer une injection *bolus*. La croissance cellulaire inversement proportionnelle au temps
2. **Généralisation du modèle** Considérer plus de 2 phénotypes (sensible, tolérant, résistant)
3. **Plasticité phénotypique** a_{type} peut changer selon l'environnement

Références

- [1] M. Craig, K. Kaveh, A. Woosley, A.S. Brown, D. Goldman, E. Eton, and et al. Cooperative adaptation to therapy (cat) confers resistance in heterogeneous non-small cell lung cancer. *PLoS Comput Biol*, 15(8):e1007278, 2019.