

Résumé

La résistance au traitement de chimiothérapie demeure l'un des défis majeurs dans la lutte contre le cancer des poumons. L'adaptation coopérative à la thérapie (CAT) est l'un des modèles utilisés pour comprendre cette résistance. Nous allons tout d'abord décrire la méthodologie présentée dans l'article *Cooperative adaptation to therapy (CAT) confers resistance in heterogeneous non-small cell lung cancer* [1], puis présenter une méthodologie pour palier à certaines limitations de ce modèle.

1 Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par croissance cellulaire incontrôlée dues à des mutations génétiques et facteurs environnementaux, et bien qu'il ait été découvert il y a plus de 5000 ans, ce dernier demeure l'une des causes de mortalité les plus importantes dans les pays occidentaux. En 2023, la Société canadienne du cancer estime qu'il y aurait plus de 239 100 nouveaux cas de cancer causant près 86 700 décès [2]. Heureusement, plusieurs traitements existent pour combattre cette maladie. L'intervention chirurgicale est souvent utilisée lorsque la tumeur est *bénigne*, c'est-à-dire lorsqu'elle se développe dans la région locale uniquement. Pour des cancers *malins*, dont les tumeurs se propagent dans les tissus voisins par le système lymphatique, l'intervention chirurgicale n'est souvent pas assez et doit être combinée avec un traitement de chimiothérapie, qui consiste à injecter une solution médicamenteuse dans le patient par voie orale ou intraveineuse. L'administration du traitement en chimiothérapie peut se faire pré-opération, dans le but de réduire la masse de la tumeur, ou post-opération, dans le but d'éviter que la tumeur ne revienne. Dans tous les cas, la dose médicamenteuse administrée tue à la fois les cellules en santé et les cellules cancéreuses dans le but de limiter leur croissance. Malgré que la chimiothérapie est l'un des traitements les plus populaires, celle-ci comporte plusieurs défis, notamment par rapport à la résistance médicamenteuse. Ce phénomène a été étudié à maintes reprises, notamment dans le papier de Morgan Craig intitulée *Cooperative Adaptive Therapy*, qui avance que la croissance cellulaire dans les co-cultures est plus accrue que la croissance dans les mono-culture [1]. Les résultats du papier avance que la croissance pour une seule espèce de cellules en santé ou cancéreuses grandit plus lentement que si ces 2 types de cellules grandissaient dans le même environnement puisque ces 2 espèces coopèrent pour survivre. Le papier *Species interactions drive the spread of ampicillin resistance in human-associated gut microbiota* décrit aussi l'importance des interactions intra-spécifique dans la modélisation de la résistance médicamenteuse pour l'ampicilline. [3]

En tenant compte de ces informations, nous voulions d'étudier la relation entre la proportion de nombre de cellules en se basant sur le modèle de CAT, mais tout en intégrant les équations intra-espèces dans les équations inter-espèces.

Dans un premier temps, nous allons faire un brève introduction au modèle CAT. Puis, nous allons introduire notre modèle et les limitations elle tentent de palier. Finalement, nous allons comparer les résultats obtenus dans le modèle CAT en notre modèle.

2 Background

2.1 Objectif du modèle CAT

L'objectif du modèle *Cooperative Adaptation to Therapy* (CAT) est de modéliser la croissance cellulaire d'espèces distinctes et de comparer leurs croissances lorsque celles-ci baignent dans différentes solutions médicamenteuses. Pour cette expérience, 2 espèces de cellules ont été considérées: les cellules en santé appelées *wild*, noté x_{WT} , et les cellules cancéreuses appelées *mutant*, noté x_M . Étant donné leur prévalence dans les traitements pour les cancers du poumons, 3 médicaments ont été testés: le Docétaxel, le Bortezomib et l'Afatinib. Additionnellement, le modèle que chaque espèce cellulaire possède 2 phénotypes: le phénotype *sensible*, noté x_{type}^{sens} , et *tolérant*, noté x_{type}^{tol} . Ces phénotypes régissent selon la loi de Hardy-Weinberg avec mutation unidirectionnelle: les cellules avec des phénotypes sensibles peuvent devenir tolérante, mais une fois tolérante, celles-ci ne peuvent pas redevenir sensibles.

Il est à noter que l'expérience se fait en 2 étapes. À la première étape, les chercheurs étudient la croissance cellulaires de chaque espèce en mono-culture avec et sans médicament pendant 7 jours afin d'établir la croissance cellulaire de base. Les biologistes comptent le nombre de cellules à chaque 2 jours, et pour les cellules qui sont baignées dans des médicaments, la solution n'est qu'ajoutée au 3e jour. Les données empiriques observées dans les mono-cultures servent aussi à calculer les paramètres du modèle inter-espèces et sont calculées en minimisant une fonction de coût. Nous en discuterons dans la section méthodologie. La 2e étape de l'expérience était d'étudier la croissance cellulaire dans les différents médicaments, mais

cette fois-ci en co-culture, c'est-à-dire que les cellules en santé et cancérigènes baignent dans la même solution *in-vitro*. Les biologistes ont reproduit les étapes similairement à ce qui a été décrit pour l'expérience intra-espèce: les cellules baignent dans la solution pendant 7 jours, les biologistes comptent les cellules qu'au 2 jours et la solution est ajoutée qu'à partir du 3e jour.

2.2 Équations et hypothèses du modèle CAT

Le modèle considère 2 types d'équations différentielles: les équations intra-spécifiques, dénoté par (1), qui modélisent l'interaction entre les phénotypes d'une même espèce, et les équations inter-spécifiques, dénoté par (2), qui modélisent l'interaction entre chacune des espèces.

Soient x_{WT}^{sens} , x_{WT}^{tol} , x_M^{sens} , x_M^{tol} , les cellules en santé et cancérigènes et soit x_{type} , la somme des phénotypes tel que $x_{type} = x_{type}^{sens} + x_{type}^{tol}$, toutes positives.

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

$$\begin{cases} \frac{dx_{WT}}{dt} = f_1 = l_{WT} x_{WT} \left(1 - \frac{x_{WT}}{K_{WT}} + a_{WT} x_M \right) \\ \frac{dx_M}{dt} = f_2 = l_M x_M \left(1 - \frac{x_M}{K_M} + a_M x_{WT} \right) \end{cases} \quad (2)$$

3 paramètres importants se retrouvent dans les équations intra-espèces: le l_{type}^{phn} , qui représente la croissance cellulaire de phénotype pour chaque espèce, le K_{type} , qui représente la capacité maximale pour la population d'une espèce et le v_{type} , qui représente le taux auquel les cellules de phénotypes sensibles deviennent tolérantes. Notons que ce facteur est uniquement multiplié par x_{type}^{sens} puisqu'on ne considère que les mutations unidirectionnelle. En ce qui attrait les équations inter-espèces, on retrouve encore une fois le l_{type} et le K_{type} qui représente respectivement la croissance et la capacité de l'espèce au complet. On voit aussi qu'il y a un paramètre a_{type}^{phn} qui représente le terme d'interaction entre les 2 espèces. Dans les mono-cultures, ce terme est de 0, alors que pour les co-culture, les chercheurs ont considéré que ce terme pouvait être positif ou négatif. Une synthèse des variables et paramètres du modèle se trouve dans

Ainsi, les hypothèses faites par le modèle CAT sont les suivantes:

1. Puisque les cellules baignent dans une solution *in-vitro*, la concentration du médicament reste constante tout au long de l'expérience et ainsi, l_{type}^{phn} est une constante étant donné que la croissance cellulaire est inversement proportionnelle à la dose de médicament.
2. On considère que la croissance cellulaires est logistique, positive et ne dépend que de la concentration du médicament, d'où le K_{type} .
3. Les chercheurs ont considéré que les interactions intra-espèces sont négligeables dans les équations inter-espèces. On ne retrouve donc pas le terme v_{type} dans les équations inter-espèce
4. On considère toujours 2 phénotypes avec mutation unidirectionnelle.
5. Lors des calculs des paramètres, l'ajustement du modèle a été fait en supposant que $x_{WT}(0) = 1$ et $x_M(0) = 1$. Par conséquent, nous avons les mêmes paramètres pour chacune des proportions.

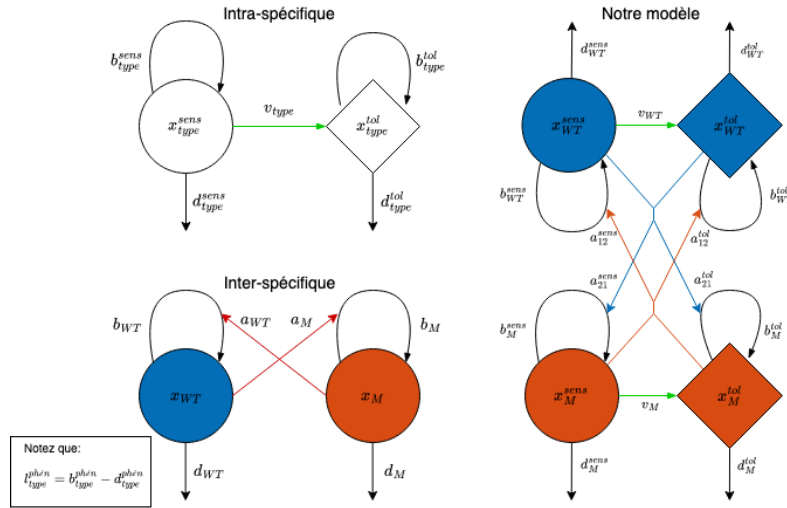
3 Méthodologie

3.1 Explication du modèle - Objectifs, Hypothèses, Variables et Paramètres

L'objectif de notre modèle est encore de modéliser la croissance des cellules en santé x_{WT} et cancérigènes x_M , mais cette fois-ci, nous considérons que les interactions intra-espèces ne sont pas négligeables dans les équations inter-espèces. Ainsi, en s'inspirant du modèle Lotka-Volterra [4], on ajoute un terme pondéré par a_{type}^{phn} à la croissance. Contrairement au modèle CAT, nous avons préféré introduire le terme a_{type}^{phn} à l'intérieur du facteur de croissance pour qu'on puisse garder une croissance logistique. Nous avons les équations différentielles suivantes:

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

On peut aussi représenter la dynamique de la population par le diagramme suivant:



Notre méthodologie sera similaire à ce qui a été fait dans le modèle CAT. Dans un premier temps, nous allons nous servir des données empiriques de l'expérience CAT pour calculer les paramètres de notre modèle, puis dans un deuxième temps, nous allons générer les graphiques de croissance cellulaires pour les comparer à celle de CAT. Finalement, nous allons faire une analyse de stabilité pour les 2 modèles.

3.2 Calcul des paramètres du modèle

Étant donné que le modèle CAT utilisait les mêmes paramètres peu importe la proportion entre les espèces de cellules au temps $t = 0$, nous avons jugé qu'il serait important d'avoir des valeurs de paramètres différents dépendamment de la proportion initiale. De plus, alors que le modèle CAT choisissait un différent K_{type} pour différent médicament, nous avons décidé de fixer $K_{type} = 1000$ afin de mieux comprendre comment les proportions affectent la coopération. Le choix du chiffre 1000 est relativement arbitraire, mais étant donné que $K_{type} = 999$ pour les proportions 50:50, nous avons considéré que 1000 semblait un bon choix.

Nous avons utilisé une approche similaire à ce qui a été fait dans le modèle CAT. Tout d'abord, nous avons utilisé les fonctions *MultiStart* et *fmincon* dans MatLab pour minimiser notre fonction de coût. La fonction *fmincon* est une fonction qui résout des équations non-linéaires en faisant varier les paramètres spécifiés pour trouver les valeurs les plus proches qui minimise une fonction de coût. La fonction *MultiStart* génère plusieurs ensembles de paramètres à tester à l'intérieur des bornes spécifiées et retourne les valeurs ayant le plus petit coût. Alors que les chercheurs de CAT ont utilisé les moindres carrés pour la fonction de coût, nous avons plutôt opté pour la fonction suivante afin de sommer les populations des phénotypes et de normaliser les deux populations d'espèce à 1 au premier jour.

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

Étant donné que le compte des cellules ne se faisait qu'à chaque 2 jours et que l'expérience ne durent que 5 jours après, nous avons uniquement 3 points pour minimiser une fonction de coût. Par conséquent, nous avons plusieurs minimum locaux et plusieurs valeurs possibles. Pour déterminer les valeurs de paramètres à garder, nous avons d'abord utilisé les chiffres obtenus pour reproduire la croissance décrite dans l'équation de CAT. Nous ne gardions que les valeurs nous donnant un graphique similaire à ceux de CAT. Nous avons considéré les 3 mêmes proportions que celle décrites par CAT: 90:10, 50:50 et 10:90, où le premier terme représente la proportion de cellules *wild* et le deuxième terme, la proportion de cellule *mutant*. Nous avons tenté de trouver les paramètres pour les 3 médicaments, cependant, nous n'avons pas pu reproduire les résultats pour le Bortezomib. À la fin de ce processus, nous avons donc les valeurs des paramètres pour le Docétaxel et l'Afatinib dans les proportions 90:10, 50:50 et 10:90. Les valeurs obtenues se retrouvent dans le tableau suivant:

Table 1: Valeurs des paramètres CAT inter-espèces [1]

Médicament	Proportion	Paramètres					
		l_1	l_2	K_{WT}	K_M	a_{12}	a_{21}
Docétaxel	50:50	0.4756	0.3964	250	1E6	0.0015	-0.0004
Afatinib	50:50	0.5487	0.0132	1,000	28.82	-0.0007	-0.0049

Table 2: Valeurs ajustées des paramètres

Médicament	Proportion	Paramètres									
		l_{wt}^{sens}	l_{wt}^{tol}	l_m^{sens}	l_m^{tol}	a_{wt}^{sens}	a_{wt}^{tol}	a_m^{sens}	a_m^{tol}	v_{wt}	v_m
Docétaxel	90:10	-3.65	0.07	-0.39	1.04	10	10	0.23	-0.86	5.01	0.01
	50:50	-4.10	0.06	-1.86	0.10	18.92	0.94	0.48	0.22	0.72	0.013
	10:90	-3.65	0.07	-0.40	1.05	7.75	-0.37	0.63	1.25	5.01	0.01
Afatinib	90:10	-4.54	0.39	-1.37	0.03	0.53	-1.02	0.91	11.66	9.56	0.00
	50:50	-0.45	0.24	-0.06	0.01	2.34	0.47	0.01	-2.75	0.68	0.00
	10:90	-4.03	0.13	-7.68	0.28	7.64	-0.47	13.86	-0.13	2.53	1.00

4 Résultats

4.1 Analyse de Stabilité - Modèle CAT

Pour un système d'équations différentielles 2x2, la stabilité des points d'équilibre peuvent être déterminé à partir des valeurs de déterminant et de la trace. Considérons les équations inter-espèces du modèle CAT. Nous imposons les restrictions suivantes: $x_{WT}, x_M > 0$. Pour faciliter l'analyse, nous allons considérer que l_M, l_{WT}, K_M et K_{WT} sont déterminées par le médicament.

La matrice Jacobienne associée aux équations inter-espèces (2) est:

$$J(x_{WT}^*, x_M^*) = \begin{bmatrix} -\frac{l_{WT}x_{WT}}{K_{WT}} + l_{WT} \left(1 + a_{WT}x_M - \frac{x_{WT}[l]}{K_{WT}}\right) & a_{WT}l_{WT}x_{WT} \\ a_M l_M x_M & -\frac{l_M x_M}{K_M} + l_M \left(1 - \frac{x_M}{K_M} + a_M x_{WT}\right) \end{bmatrix} \quad (4)$$

Les 4 points de stabilité associés au système sont les suivants: $\left(\frac{K_{WT} + a_{WT}K_M K_{WT}}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}}, \frac{K_M(1 + a_M K_{WT})}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}}\right), (0, 0), (K_{WT}, 0)$ et $(0, K_M)$

Le déterminant et la trace de la matrice jacobienne sont respectivement:

$$\det(J) = \frac{l_M l_{WT}}{K_M \cdot K_{WT}} (-2a_{WT} K_{WT} x_M^2 + x_M ((-2 + a_{WT} K_M) K_{WT} + 4x_{WT}) + K_M (K_{WT} - 2x_{WT}) (1 + a_M x_{WT})) \quad (5)$$

$$\text{tr}(J) = l_M + l_{WT} + \left(-\frac{2l_M}{K_M} + a_{WT} l_{WT} \right) x_M + \left(a_M l_M - \frac{2l_{WT}}{K_{WT}} \right) x_{WT} \quad (6)$$

Soit le discriminant $\Delta = \text{tr}(J)^2 - 4\det(J)$ et les valeurs propres associées $\lambda_{1,2} = \frac{\text{tr}(J) \pm \sqrt{\Delta}}{2}$. Les conditions de stabilité sont les suivantes [5]:

- Si $\Delta > 0$ et $\text{tr}(J) > 0$, alors les valeurs propres sont réelles et positives et les points d'équilibres sont instables.
- Si $\Delta > 0$ et $\text{tr}(J) < 0$, alors les valeurs propres sont réelles et négatives et les points d'équilibres seront stables.
- Si $\Delta < 0$, alors la partie réelle des valeurs propres complexes sont négatives et les points d'équilibres seront stables.

Pour le point trivial $(x_{WT}, x_M) = (0, 0)$

- $\det(J) = l_M l_{WT}$; $\text{tr}(J) = l_M + l_{WT}$; $\Delta = (l_M - l_{WT})^2 > 0$
- Le point d'équilibre trivial est asymptotiquement stable lorsque $l_{WT} > l_M$. Sinon, il est instable. Notons que dans les faits, le point d'équilibre $(0, 0)$ sera toujours stable, car la population initiale est nulle.

Pour le point $(x_{WT}, x_M) = (K_{WT}, 0)$

- $\det(J) = -(1 + a_M K_{WT}) l_M l_{WT}$; $\text{tr}(J) = l_M + a_M K_{WT} l_M - l_{WT}$
- $\Delta = (l_M + a_M K_{WT} l_M - l_{WT})^2 > 0$
- Le point d'équilibre est stable lorsque $a_M < \frac{l_{WT} - l_M}{K_{WT} l_M}$.
- Si $l_{WT} > l_M > 0$, le facteur de coopération a_M peut être positif et tout de même empêcher une croissance trop grande des cellules cancérigènes. Si $l_{WT} < 0$ et $l_M > 0$, il faut impérativement que $a_M < 0$, c'est-à-dire que les cellules *wild* doivent nuire à la croissance des cellules *mutant* pour atteindre stabilité.
- Plus $K_{WT} l_M$ se rapproche de 1, plus on se rapproche du cas trivial. Si $a_M = 0$, on se retrouve dans le cas trivial. Dans les faits, étant que la population mutante est nulle à ce point, $a_M = l_M = 0$, il faut donc que $l_{WT} > 0$.

Pour le point $(x_{WT}, x_M) = (0, K_M)$

- $\det(J) = -(1 + a_M K_{WT}) l_M l_{WT}$; $\text{tr}(J) = -l_M + a_{WT} K_M l_{WT} + l_{WT}$
- $\Delta = (l_M + l_{WT} + a_{WT} K_M l_{WT})^2 > 0$
- Le point d'équilibre est stable lorsque $a_{WT} < \frac{l_M - l_{WT}}{K_M l_{WT}}$.
- Si $l_M > l_{WT} > 0$, le facteur de coopération a_{WT} peut être positif et tout de même empêcher une croissance trop accrue des cellules cancérigènes. Si $l_M < 0$ et $l_{WT} > 0$, il faut que $a_{WT} < 0$ pour rester stable.
- Lorsque $a_{WT} = 0$, il faut que $l_M > l_{WT}$ pour assurer une stabilité. Dans les faits, étant donné qu'il n'y a pas de cellules en santé à ce point d'équilibre, $a_{WT} = l_{WT} = 0$, et ce point est stable si $l_M > 0$

Pour le point $(x_{WT}, x_M) = \left(\frac{K_{WT} + a_{WT} K_M K_{WT}}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}}, \frac{K_M (1 + a_M K_{WT})}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}} \right)$

- $\det(J) = -\frac{(1 + a_{WT} K_M)(1 + a_M K_{WT}) l_M l_{WT}}{-1 + a_M a_{WT} K_M K_{WT}}$; $\text{tr}(J) = \frac{l_M + a_M K_{WT} l_M + l_{WT} + a_{WT} K_M l_{WT}}{-1 + a_M a_{WT} K_M K_{WT}}$
- $\Delta = \frac{(l_M + a_M K_{WT} l_M)^2 + 2(1 + a_{WT} K_M)(1 + a_M K_{WT})(-1 + 2a_M a_{WT} K_M K_{WT}) l_M l_{WT} + (l_{WT} + a_{WT} K_M l_{WT})^2}{(-1 + a_M a_{WT} K_M K_{WT})^2}$
- Si $(1 + a_{WT} K_M)(1 + a_M K_{WT})(-1 + 2a_M a_{WT} K_M K_{WT}) l_M l_{WT} < 0$, il y aura stabilité au point d'équilibre, car $\Delta < 0$. Notons que $K_{type} > 0$, il y a donc plusieurs valeurs de paramètres qui satisfont ces conditions. Le code pour générer ces conditions se trouve ici. Pour réduire l'espace de solutions, nous allons considérer le cas lorsque tous les paramètres sont positifs.

K_M	K_{WT}	a_{WT}	a_M	l_m	l_{WT}
376	101	$-\frac{150}{75953}$	$-\frac{245}{31229}$	313	382
991	71	$-\frac{200}{200183}$	$-\frac{11}{1317}$	228	425
636	101	67	7	818	702

- Si $(1 + a_{WT} K_M)(1 + a_M K_{WT})(-1 + 2a_M a_{WT} K_M K_{WT}) l_M l_{WT} > 0$, il suffit que $\text{tr}(J) < 0$

Dans tous les cas, on observe que pour que le point fixe reste stable, il faut que la croissance des cellules en santé soient plus grande que la croissance des cellules cancérigènes et la croissance dues à la coopération inter-espèces. On remarque aussi qu'aux points $(K_{WT}, 0)$ et $(0, K_M)$, il y a mono-culture et la population de cette unique espèce a atteint sa capacité maximale, il suffit que la croissance $l_{type} > 0$ pour que la population reste stable.

Table 3: Stabilité des points d'équilibres

Médicament	Points d'équilibre	Paramètres				
		$\det(J)$	$\text{tr}(J)$	Δ	stabilité	type de point
Docétaxel	$(0, 0)$	+	+	+	instable	source
	$(K_{WT}, 0)$	-	-	+	stable	puit
	$(0, K_M)$	-	+	+	instable	source
	$\left(\frac{K_{WT} + a_{WT} K_M K_{WT}}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}}, \frac{K_M (1 + a_M K_{WT})}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}} \right)$	+	-	+	stable	puit
Afatinib	$(0, 0)$	+	+	+	instable	source
	$(K_{WT}, 0)$	+	-	+	stable	puit
	$(0, K_M)$	+	+	+	instable	source
	$\left(\frac{K_{WT} + a_{WT} K_M K_{WT}}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}}, \frac{K_M (1 + a_M K_{WT})}{1 - a_M a_{WT} K_M K_{WT}} \right)$	-	+	+	instable	source

4.2 Comparaison des proportions

Avec les valeurs trouvées par la reparamétrisation décrite à la section précédente, nous avons pu comparer nos résultats, représentées par les graphiques sur la première rangée, à ceux du modèle CAT, représentées par les graphiques à la deuxième rangée [1]. Notons que la courbe bleue représente la population de cellules en santé alors que la courbe orange représente la population pour les cellules cancérigènes.

Les résultats obtenus sont assez similaires à ce qu'on voit dans le modèle CAT. D'une part, dans les 2 modèles, on voit qu'en co-culture, la croissance cellulaires des cellules *wild* et *mutant* augmente, et ce, peu importe la proportion initiale. On voit aussi que la croissance cellulaire est plus grande lorsque les proportions sont homogènes (ie se rapprochent du 50:50) comparativement à lorsqu'elles sont plus hétérogènes, ce qui suggère que la coopération inter-espèce se produit davantage lorsque les différents espèces sont en proportion similaire.

Table 4: Résultats pour Docétaxel

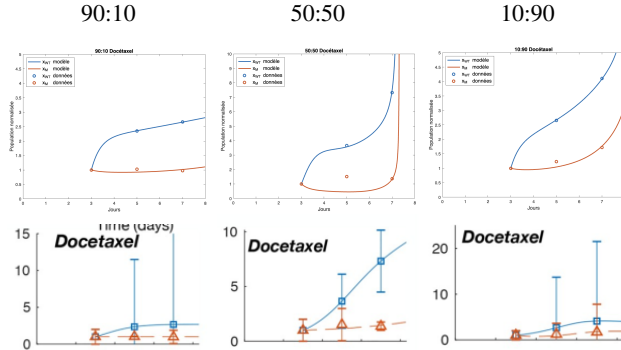
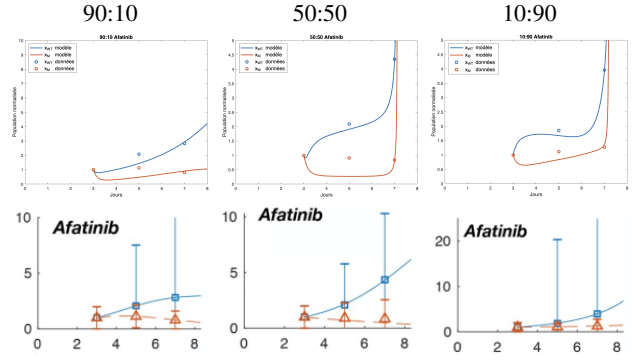


Table 5: Résultats pour Afatinib



On remarque aussi que pour les proportions 50:50 et 10:90, le nombre de cellules cancéreuses explosent après 7 jours, ce qui suggère que le traitement en chimiothérapie est plus efficace lorsqu'on le commence plus tôt, d'où l'importance d'aller voir se médecin sur une base régulière.

Malgré la similarité des résultats des 2 modèles, on ne peut pas dire pour autant que les interactions intra-spécifique sont négligeables dans les équations inter-spécifiques. D'une part, notre modèle nous donne un peu plus d'intuition sur le comportement cellulaire lorsque les proportions sont hétérogènes. En regardant les graphique pour les proportions 90:10 et 10:90 des 2 médicaments pour le modèle CAT, on observe que la croissance cellulaire pour ces 2 proportions est assez similaires, alors que dans le cas de notre modèle, on voit que la croissance cellulaire est plus accrue pour la proportion 90:10 que pour 10:90, ce qui nous porte à croire qu'il y a plus de coopération inter-espèce dans les proportions hétérogènes où les cellules cancéreuses sont majoritaires.

4.3 Analyse de Sensitivité

On a fait varier les paramètres pour plusieurs cas expérimentaux. On en voit les résultats pour les paramètres a_{12}^{tol} , a_{21}^{tol} , v_{WT} et v_M pour des proportion de 90:10 et 10:90 dans Afatinib ci-dessous. On voit que dans le cas de 90:10, les paramètres sont peu sensibles aux variations et que la population des *wild* dans le graphe de a_{21}^{tol} change peu même quand les *mutant* changent énormément. Dans le cas de 10:90, on voit que tous les paramètres affichés (et en fait tous les paramètres non-affichés) les courbes varient beaucoup. Un résultat qui est intéressant et qui indique qu'il y a une amélioration du modèle ou de l'ajustement qu'on pourrait faire, c'est que les courbes des variantes sont inversées pour v_{WT} . Ceci arrive parce que les valeurs de a_{12}^{sens} et a_{21}^{sens} sont très grandes par rapport aux tolérantes donc quand le taux de transition v_{WT} est plus petit, a_{12}^{sens} et a_{21}^{sens} ont plus de temps pour influencer les populations.

Table 6: 90:10 Afatinib

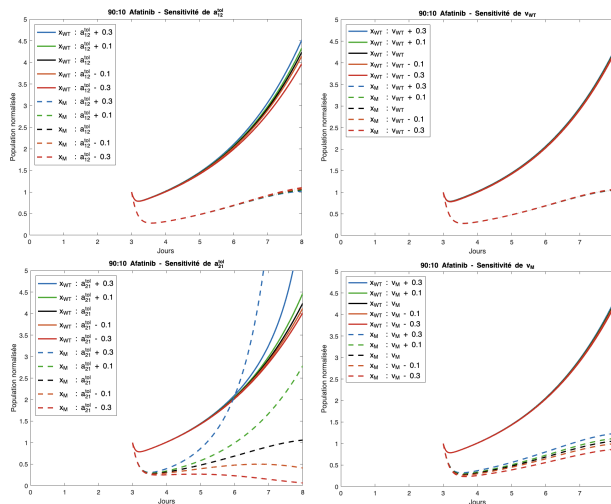
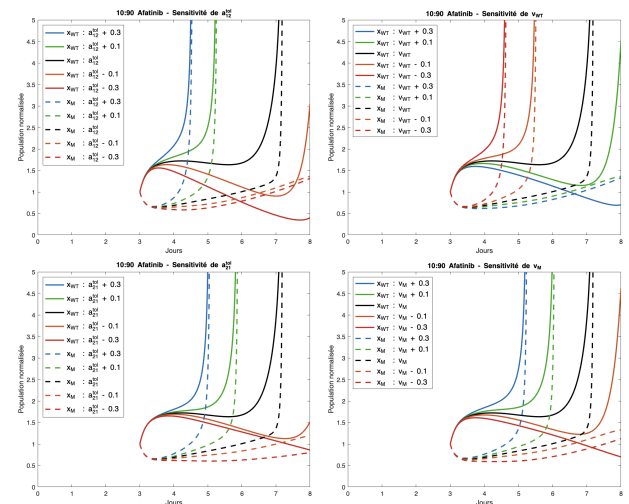


Table 7: 10:90 Afatinib



5 Discussion

5.1 Rappel du contexte du modèle + décrire les méthodes appliquées/développées

Le cancer reste un enjeu majeur pour les humains et fait objet de recherche à travers le monde. Étudier le comportement des cellules cancéreuses *in-vitro* permet aux scientifiques de mieux comprendre l'efficacité de la chimiothérapie. M. Craig et al. ont fait des expériences qui montre que la coopération entre deux espèces de cellules aide les deux à mieux résister à la toxicité de la chimiothérapie et ils ont proposé un modèle d'interaction inter-spécifique pour expliquer leurs résultats. Nous ajoutons à leur travail en offrant un modèle qui tente d'expliquer leur données expérimentales en gardant la décroissance des cellules encore sensibles aux médicaments ainsi que la transition de phénotype sensible à tolérante que les cellules font en monoculture. Cette nouvelle approche fait un lien entre les expériences en mono-culture et en co-culture.

On a fait l'ajustement des paramètres de notre modèle pour six cas selon les données de l'article et on a interprété les résultats. Pour mieux comprendre le modèle CAT, on a étudié sa stabilité en évaluant la Jacobienne du système d'équations aux points de stabilité. Finalement, on a regardé la sensibilité des paramètres de notre modèle en faisant varier les paramètres et en comparant ces résultats.

5.2 Résumé des résultats

On a trouvé que les données pourraient être expliquées par notre modèle où la transition de phénotype intra-espèces et l'interaction inter-espèces contribuent à la survie de la population mais que l'effet intra-espèces est souvent plus fort pour les cellules *wild* que pour les *mutants*. On a aussi montré des exemples où les paramètres sont peu ou très sensibles selon l'ajustement du modèle.

Notre analyse du modèle CAT avec les paramètres des cas de 50:50 Docétaxel et 50:50 Afatinib a montré la stabilité aux 4 points d'équilibre. Dans les deux cas, on a trouvé que les espèces ne s'éteignent pas, que la population des *wild*, sans les *mutants*, atteignent sa capacité et que la population des *mutants*, sans *wild*, fuit s'éloigne de sa capacité. On a aussi vu que la stabilité du 4^e point d'équilibre est différente pour les deux cas considérés.

5.3 Limites du modèle

Étant donné que notre modèle contient plus de paramètres qu'il y a de données, les valeurs calculées par l'ajustement de paramètres ne génèrent pas toujours les graphes escomptés. Nous aurions eu de meilleurs valeurs si les biologistes avaient compté les cellules quotidiennement plutôt qu'aux 2 jours ou s'ils avaient reproduit l'expérience plus de 3 fois, mais nous sommes conscients que cette procédure ajoute des coûts considérables à l'expérience. Nous avons aussi considéré que la croissance cellulaire l_{type} reste constante, ce qui n'est pas le cas la cellule ne reste pas saturée tout au long de l'expérience. On considère aussi que le taux de mutation de phénotype v_{type} et l'interaction inter-espèce a_{type}^{phn} restent constants, mais il est raisonnable de penser que ces valeurs puissent changer selon les facteurs environnementaux. Par exemple, il se peut qu'un phénotype sensible préfère changer à tolérant davantage si ce changement lui permet de vivre plus longtemps.

5.4 Projets Futurs

Plusieurs axes de développement prometteurs peuvent être explorés. Une extension naturelle de notre modèle consisterait à considérer plus de 2 phénotypes. Présentement, nous considérons uniquement les phénotypes sensibles et tolérants, mais on pourrait considérer un troisième phénotype hybride qui change d'espèce.

De plus, étant donné que les cellules baignent dans une solution médicamenteuse, on considère que la dose médicamenteuse reste constante tout au long de l'expérience, et donc, que le taux de croissance l_{type} est constant. Il serait donc intéressant de la croissance cellulaire pour des injections bolus, c'est-à-dire de considérer que le médicament n'est qu'administré qu'une seule fois au début de l'expérience. Cette approche permettrait de faire croître la valeur de l_{type} à travers le temps puisque la dose médicamenteuse diminue au fil du temps et que la croissance cellulaire est inversement proportionnelle à la dose, similairement à ce qu'il a été fait dans l'article *Mathematical Model for Comparison of Bolus Injection, Continuous Infusion, and Liposomal Delivery of Doxorubicin to Tumor Cells* [6].

Finalement, il serait intéressant de considérer comment le facteur de coopération a_{type} et le facteur de changement de phénotype v_{type} peuvent changer selon leur environnement. On peut s'imaginer que lorsqu'il y a moins de nutriments dans l'environnement, les différentes espèces de cellules sont moins tentées de coopérer et donc que a_{type} diminue [7]. De la même façon, due à la plasticité phénotypique, on

pourrait considérer que le phénotype d'une cellule peut changer en réponse aux signaux environnementaux.

Appendix A - Variables du modèle

Il est à noter qu'on normalise les populations en les divisant par un nombre de cellules avant de les utiliser. Ainsi, quand on évalue le système d'équations, l'unité « cellules » est enlevé de l'unité de chaque variable qui la contient.

Variable	Symbole	Unité
Variables Indépendantes		
Temps	t	jours
Variables Dépendantes Intra-Espèce		
Nombre de cellules sensibles/tolérante de type wild	$x_{WT}^{sens}, x_{WT}^{tol}$	cellules
Nombre de cellules sensibles/tolérantes de type mutante	x_M^{sens}, x_M^{tol}	cellules
Variables Dépendantes Inter-Espèce		
Nombre de cellules de type wild	x_{WT}	cellules
Nombre de cellules de type mutante	x_M	cellules
Paramètres		
Facteur de croissance cellulaire intra-espèce	$l_M^{sens}, l_M^{tol}, l_{WT}^{sens}, l_{WT}^{tol}$	jours ⁻¹
Capacité maximale pour chaque type de cellule	K_{WT}, K_M	cellules
Termes d'interaction inter-espèce	$a_{type}^{sens}, a_{type}^{tol}$	$\frac{1}{\text{jours} \cdot \text{cellules}}$
Taux auxquels les phénotypes sensibles deviennent tolérantes	v_M, v_{WT}	jours ⁻¹

Appendix B - Code pour l'analyse de stabilité

```

1 ClearAll[xWT, xM, lWT, KWT, aWT, lM, KM, aM]
2
3
4 (* Définir le système EDO inter-espèce CAT *)
5 ode1 = lWT xWT[t] (1 - xWT[t]/KWT + aWT xM[t]);
6 ode2 = lM xM[t] (1 - xM[t]/KM + aM xWT[t]);
7
8 (* Calcul de la matrice jacobienne, de son déterminant et de sa trace *)
9 jacobian = D[{ode1, ode2}, {{xWT[t], xM[t]}}];
10 determinantJ = Det[jacobian];
11 traceJ = Tr[jacobian];
12
13 (* Trouver les points d'équilibre et évaluer déterminant et trace à ces points *)
14 equilibriumPoints = Solve[{ode1 == 0, ode2 == 0}, {xWT[t], xM[t]}]
15 determinantAtEquilibria = determinantJ /. equilibriumPoints;
16 traceAtEquilibria = traceJ /. equilibriumPoints;
17
18 (* Print *)
19 Print["Déterminant: ", determinantJ];
20 Print["Trace: ", traceJ];
21 MatrixForm[jacobian]
22 Simplify[determinantAtEquilibria]
23 Simplify[traceAtEquilibria]
24 Simplify[equilibriumPoints]
25 Simplify[discriminant]

```

(* Conditions des paramètres *)

expression = (1 + aWT KM) (1 + aM KWT) (-1 + 2 aM aWT KM KWT) 1M 1WT;

conditions = Reduce[Join[{expression < 0}, {KWT > 0}, {KM > 0}], variables, Reals];

Références

- [1] M. Craig et al. “Cooperative adaptation to therapy (CAT) confers resistance in heterogeneous non-small cell lung cancer”. In: *PLoS Comput Biol* 15.8 (2019). Ed. by Darragh Gerard McArt, e1007278. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007278.
- [2] Société Canadienne du cancer. “Vue d’ensemble des statistiques sur le cancer”. In: (2023). URL: <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/cancer-statistics-at-a-glance>.
- [3] Siobhán O’Brien, Michael Baumgartner, and Alex R. Hall. “Species interactions drive the spread of ampicillin resistance in human-associated gut microbiota”. In: *Evol Med Public Health* 9.1 (2021), pp. 256–266. DOI: 10.1093/emph/eoab020.
- [4] Jacques Bélair. “Cours - Équations différentielles”. https://studium.umontreal.ca/pluginfile.php/8801851/mod_resource/content/1/CoursED02023.pdf. 2023.
- [5] Vladimir Dobrushkin. *MATHEMATICA TUTORIAL for the Second Course. Part II: Planar phase portrait*. Website. 2023. URL: <https://www.cfm.brown.edu/people/dobrush/am34/Mathematica/ch2/portrait.html>.
- [6] Andrew El-Kareh and Timothy Secomb. “A Mathematical Model for Comparison of Bolus Injection, Continuous Infusion, and Liposomal Delivery of Doxorubicin to Tumor Cells”. In: *Neoplasia* 2.4 (July 2000), pp. 325–338. DOI: 10.1038/sj.neo.7900096.
- [7] Marie-Julie Favé et al. “Gene-by-environment interactions in urban populations modulate risk phenotypes”. In: *Nature Communications* 9 (2018), p. 827. DOI: 10.1038/s41467-018-03202-2.