

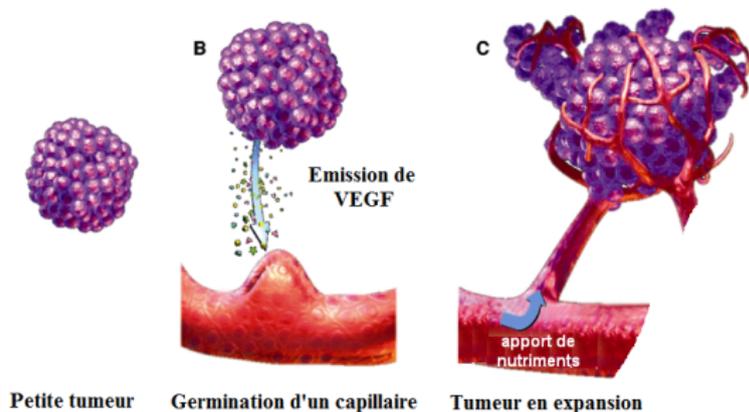
Un modèle de développement vasculaire et tumoral tel qu'observé sous fenêtre dorsale sur la souris: vers une application thérapeutique

Anne-Cécile LESART
Laboratoire TIMC-IMAG Grenoble

Directeurs de thèses: Angélique STEPHANOU et Francois ESTEVE

juin 2012

La croissance tumorale



Certaines thérapies existent (anti-vasculaires, cytotoxiques...)

Mais : Certaines tumeurs comme les gliomes restent difficiles à traiter

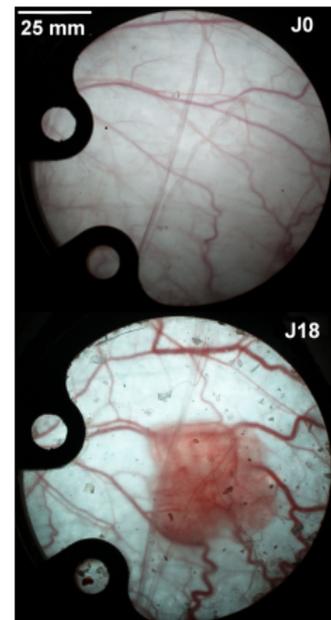
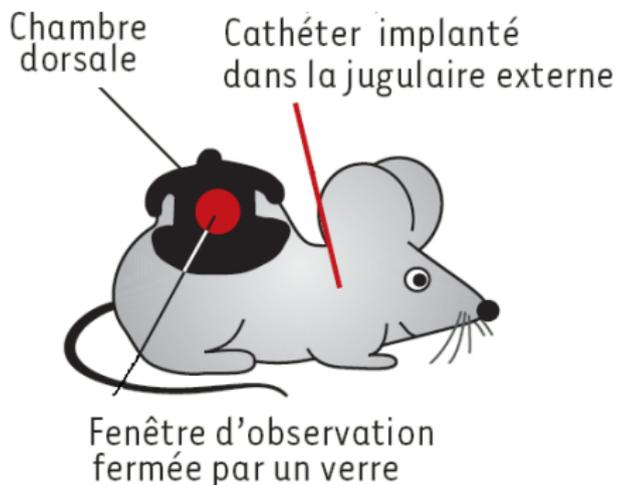
⇒ La modélisation computationnelle est un outil pour trouver les bons dosages et couplages de thérapies, adaptés à chaque type tumoral.

Angiogenèse (Folkman et al. 71) : Image tirée du site www.homeopathy.at

- 1 La croissance tumorale sous fenêtre dorsale
- 2 Le modèle computationnel
- 3 Résultats de simulations
- 4 Perspectives

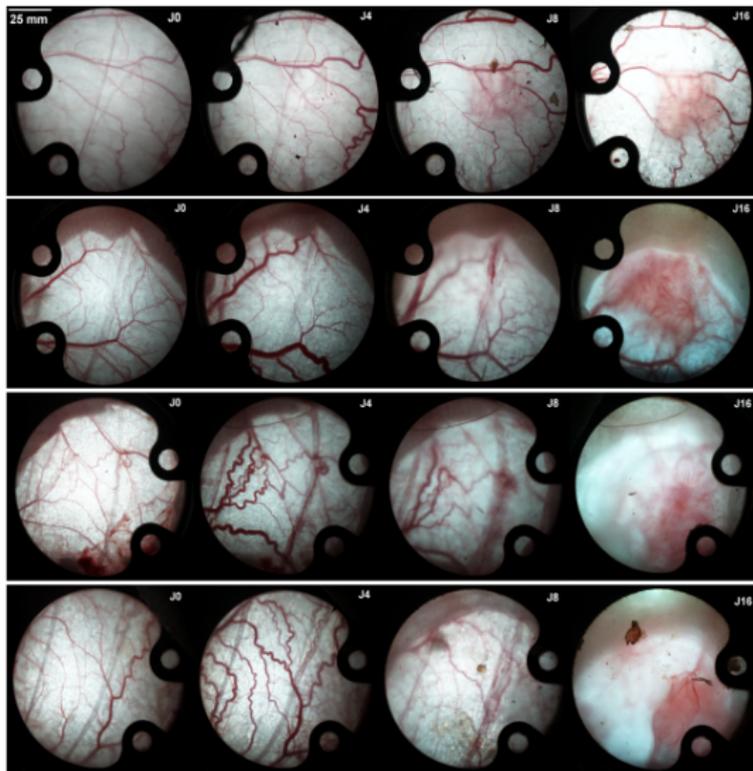
- 1 La croissance tumorale sous fenêtre dorsale
- 2 Le modèle computationnel
- 3 Résultats de simulations
- 4 Perspectives

L'observation sous fenêtre dorsale



A. Popov, A. Juhem,
Ecrins Therapeutics

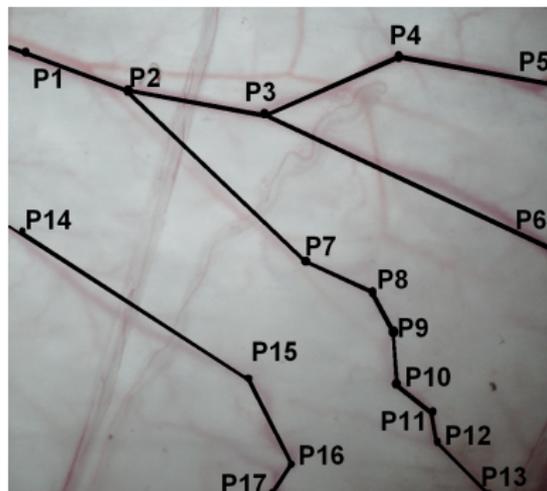
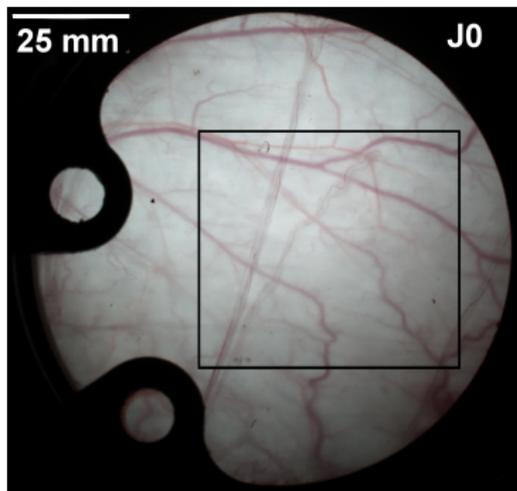
L'observation sous fenêtre dorsale



- **t=4 jours** : adaptation vasculaire
- **t=8 jours** : début de l'angiogenèse
- **t=16 jours** : importante évolution vasculaire

A. Popov, A. Juhem, *Ecrins Therapeutics*
Cellules tumorales de rein

Squelettisation des vaisseaux à fin de modélisation



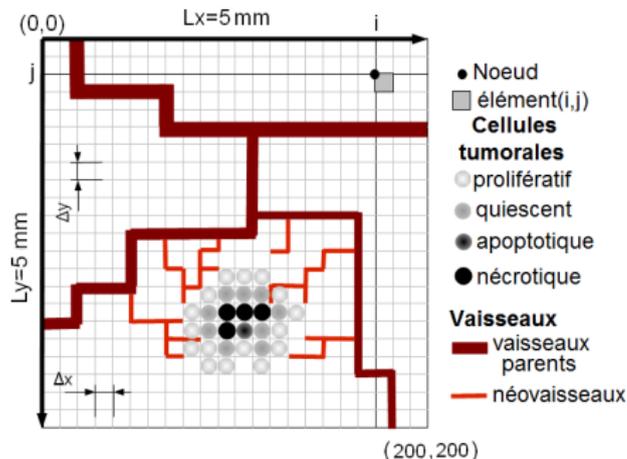
- 1 La croissance tumorale sous fenêtre dorsale
- 2 Le modèle computationnel
- 3 Résultats de simulations
- 4 Perspectives

Modélisation du réseau vasculaire

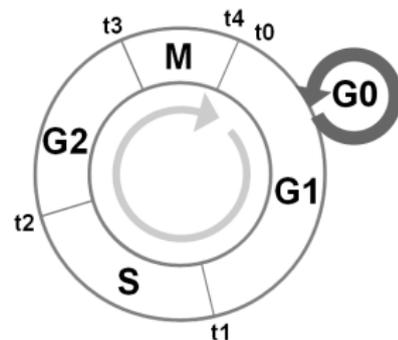
Le réseau vasculaire est composé :

- d'un **réseau vasculaire dense et de faible diamètre** ($8 \mu m$) modélisé par un champ uniforme dégradé par la tumeur (Macklin et al 09).
- de **vaisseaux parents** pris en compte explicitement et d'où germinent les **néovaisseaux** (Stephanou et al 06). Eux aussi sont dégradés dans la tumeur si les forces hémodynamiques sont faibles (Welter et al 08)

Modélisation de la croissance tumorale et de l'angiogénèse

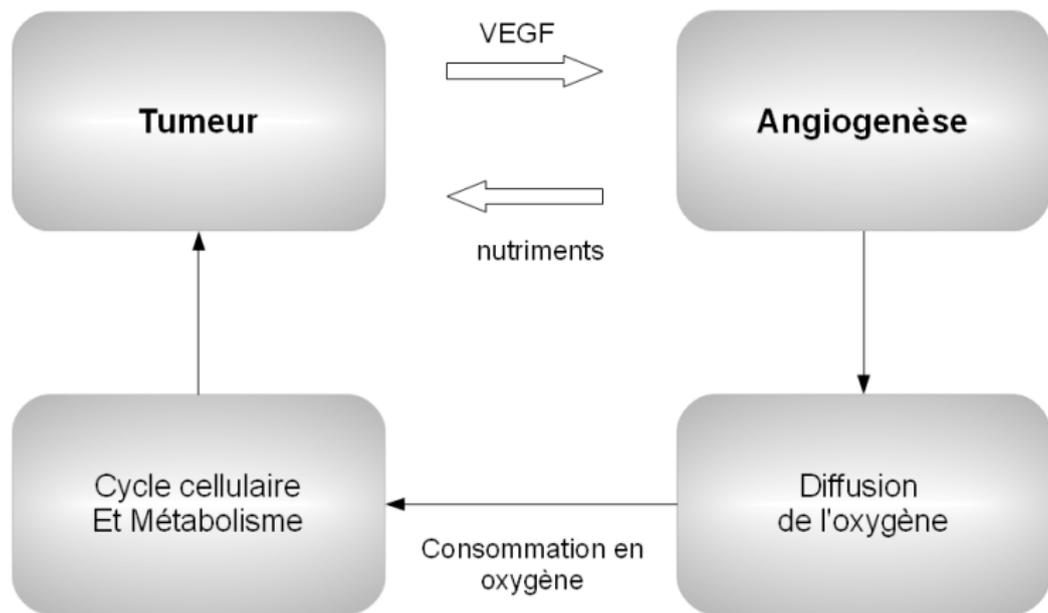


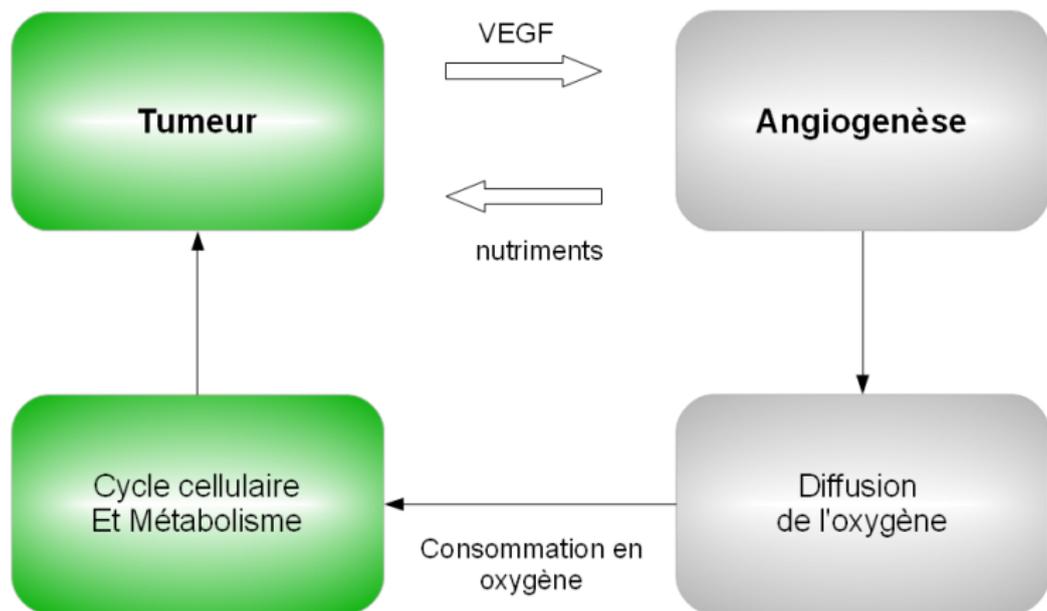
Zone de simulation de l'angiogénèse des vaisseaux $\Delta x = \Delta y = 25 \mu\text{m}$



Cycle cellulaire des cellules tumorales

G0 : état quiescent
(induit par l'hypoxie)





Croissance tumorale

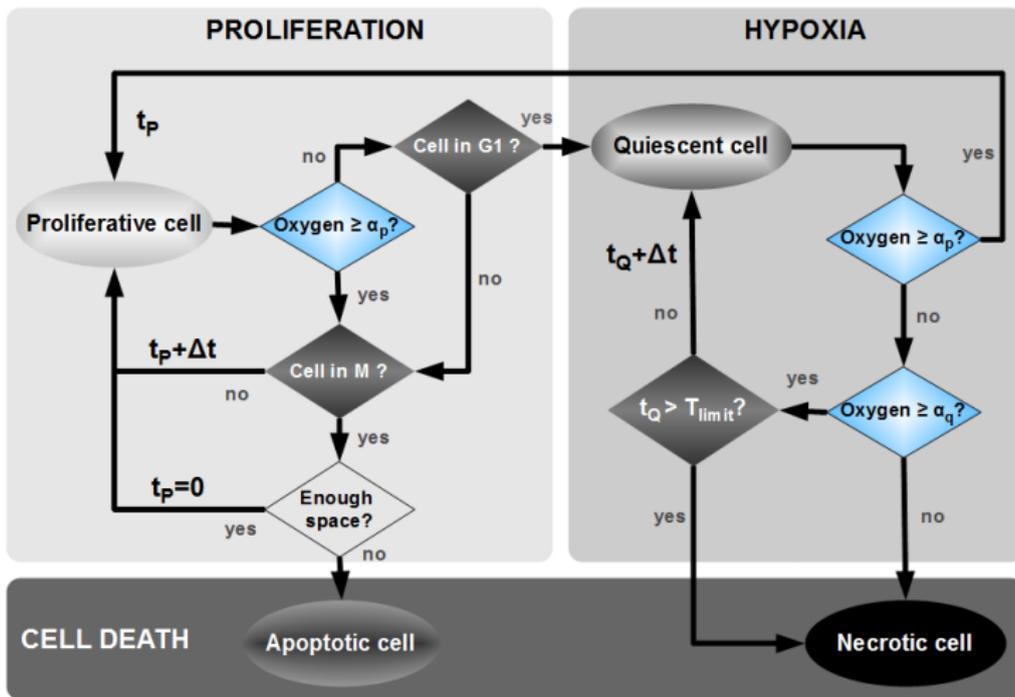
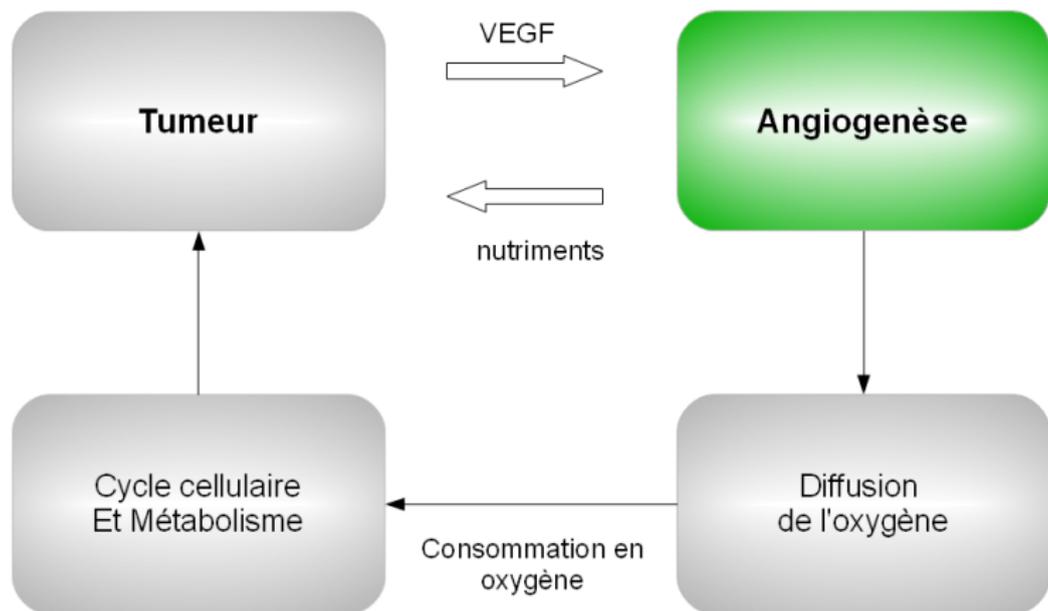


FIGURE: La transition entre les différents états cellulaires



Angiogenèse et évolution de la matrice extra-cellulaire

Les variables du modèle et les paramètres (adaptés grâce à l'expérience)

s : cellules quiescentes (hypoxiques)

V : VEGF produit par les cellules quiescentes

f : fibres matricielles dans les tissus

m : enzymes dégradantes de la matrice extra-cellulaire (MDE)

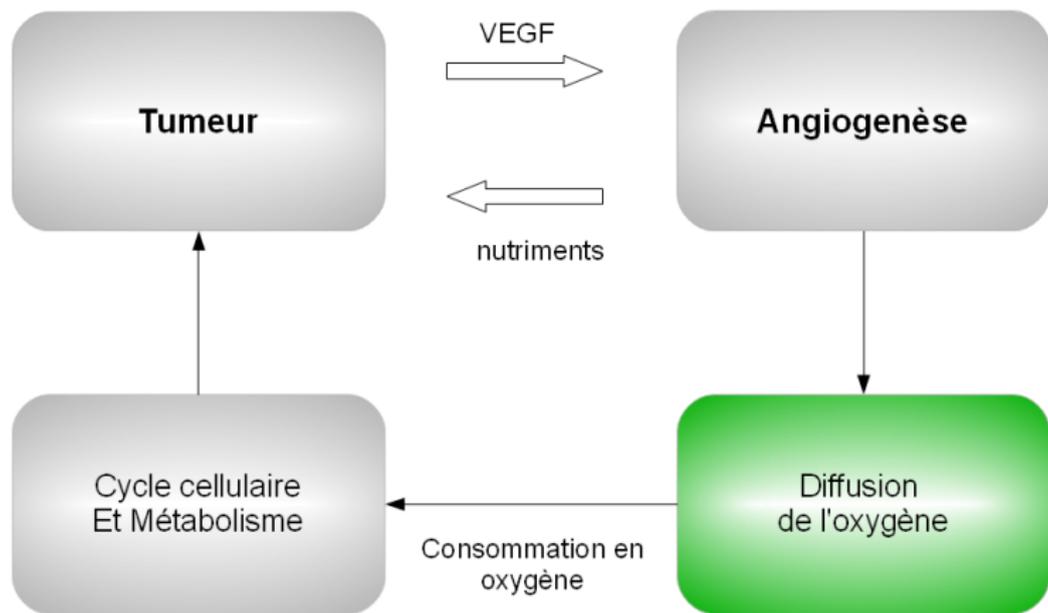
n : cellules endotheliales (ECs) des vaisseaux parents et des néovaisseaux

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D\nabla^2 n}_{\text{diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi(V)n\nabla V)}_{\text{chimiotaxie}} - \underbrace{\rho\nabla \cdot (n\nabla f)}_{\text{haptotaxie}} \quad (1)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \underbrace{D\nabla^2 V}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\delta s}_{\text{émission}} - \underbrace{\lambda V}_{\text{dégradation}} - \underbrace{g(V)n}_{\text{consommation par ECs}} \quad (2)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \underbrace{\beta n}_{\text{émission par ECs}} - \underbrace{\gamma mf}_{\text{dégradation par MDEs}} \quad (3)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{\alpha n}_{\text{émission par ECs}} + \underbrace{\varepsilon\nabla^2 m}_{\text{diffusion}} - \underbrace{\nu m}_{\text{dégradation}} \quad (4)$$



Diffusion de l'oxygène

Equation de diffusion de l'oxygène

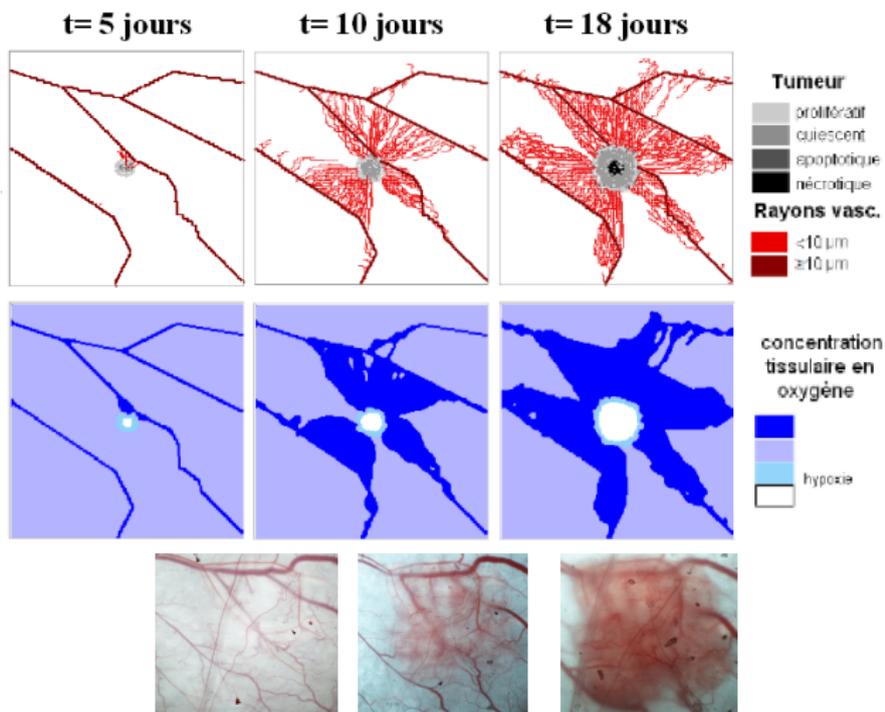
$$\frac{\partial C}{\partial t} = \underbrace{D\nabla^2 C}_{\text{diffusion}} + \alpha \left(\underbrace{\sum (C_{vessels} - C)/2}_{\text{contrib. des vaisseaux explicites}} + \underbrace{\rho_{impl}(C_{vessels} - C)}_{\text{contrib. du réseau vasc. implicite}} \right) - \underbrace{k_{cons} C}_{\text{consommation des cellules}}$$

avec

- C concentration en oxygène dans le tissu
- $C_{vessels}$: concentration en oxygène dans les vaisseaux perfusés.
- ρ_{impl} densité du réseau vasculaire de faible diamètre défini implicitement

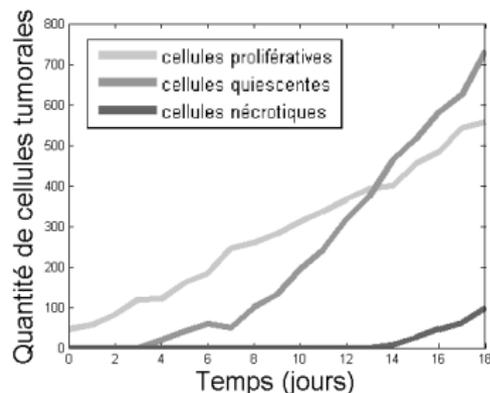
- 1 La croissance tumorale sous fenêtre dorsale
- 2 Le modèle computationnel
- 3 Résultats de simulations**
- 4 Perspectives

Résultats de simulations

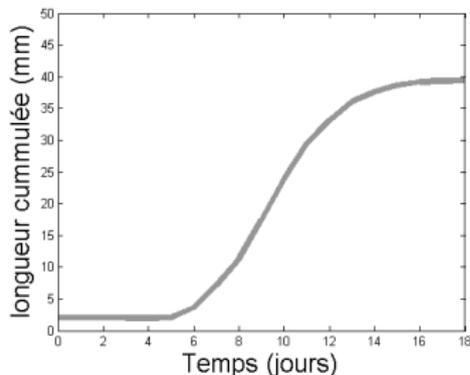


- Angiogenèse tardive
- Densification du réseau de néovaisseaux au cours du temps

Résultats de simulations



Quantification de cellules tumorales par type au cours du temps

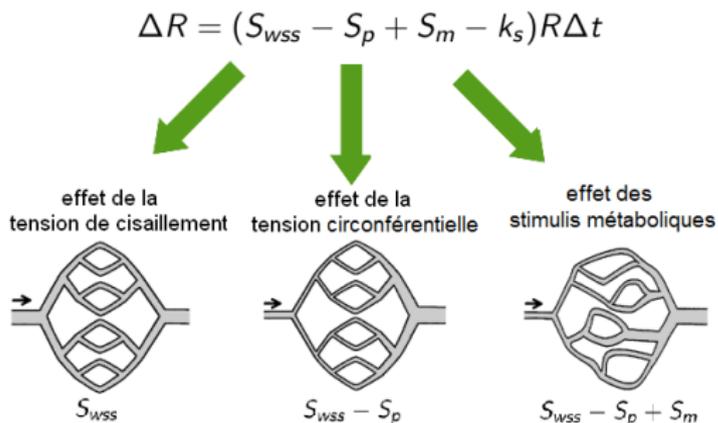


Evolution de la densité vasculaire au cours du temps

- 1 La croissance tumorale sous fenêtre dorsale
- 2 Le modèle computationnel
- 3 Résultats de simulations
- 4 **Perspectives**
 - Prise en compte de l'adaptation vasculaire
 - Prise en compte de la structure artério-veineuse
 - Modélisation explicite du réseau sub-microvasculaire
 - Modélisation des médicaments

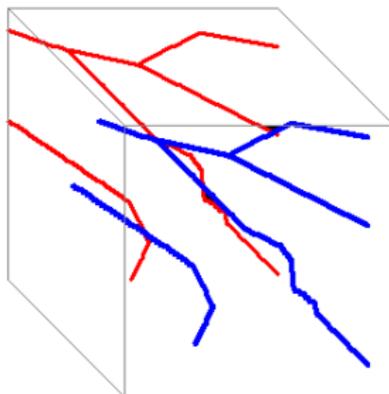
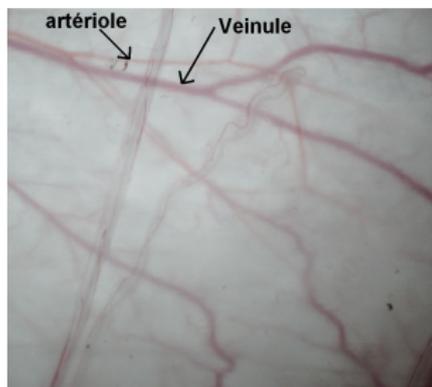
Prise en compte de l'adaptation vasculaire

Effets de dilatation et constriction des vaisseaux selon la méthode de Pries et al. 98.



Prise en compte de la structure artério-veineuse

- Important pour modéliser correctement le flux sanguin.
- Visible sous fenêtrage dorsale en considérant le réseau sous plusieurs épaisseurs. Un passage en 3D est donc nécessaire



Modélisation explicite du réseau sub-microvasculaire

- Essentiel pour modéliser la diffusion de médicaments dans la tumeur
- Sous forme d'un réseau artério-veineux.

Caractéristiques d'un réseau artério-veineux sain

- ▶ A chaque branchement du réseau artériel, le sang est réparti dans des vaisseaux de plus faible diamètre

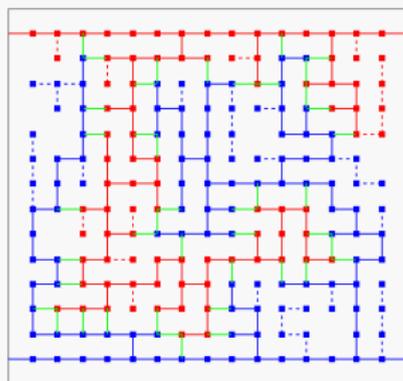


- ▶ A chaque branchement du réseau veineux, le sang est collecté par des vaisseaux de plus gros diamètre

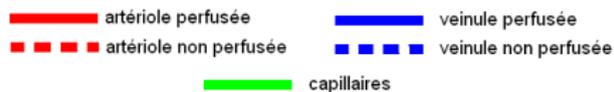


- ▶ Les capillaires forment des liens entre artérioles et veinules

Modélisation explicite du réseau sub-microvasculaire



$\Delta x = \Delta y = 25 \mu\text{m}$



Génération aléatoire d'un réseau vasculaire

(selon Welter et al 09)

- Création aléatoire d'un réseau artério-veineux de densité prédéfinie
- Estimation des rayons initiaux des vaisseaux selon leur ordre de branchement

Modélisation des effets des médicaments

- **Cytotoxiques** : ciblent les cellules tumorales dans une phase spécifique du cycle cellulaire
- **Anti-angiogéniques** : empêchent la germination de nouveaux vaisseaux.
- **VDA** : destruction des vaisseaux

Merci de votre attention