**Contribution aux exercices de prospective 2020-2030**

***Contribution to the 2020-2030 prospective reflection***

**Sciences Nucléaires et Vivant**

*Nuclear Science and Health*

**Description détaillée de la contribution**

*Detailed description of contribution*

**Contexte et enjeux scientifiques**

L’aspect invasif des gliomes les rend incurables et malgré les progrès techniques durant ces vingt dernières années, l’espérance de vie des patients a relativement peu évolué. Nous nous intéressons plus particulièrement aux gliomes de bas grade qui sont des tumeurs à croissance lente pendant une quinzaine d’années, mais qui subissent inévitablement une transformation anaplasique, précipitant l’issue fatale de la maladie, et ce, malgré les traitements (radiothérapie, chimiothérapie, résection).

Nous combinons deux approches : l’une macroscopique, consistant à modéliser des données cliniques de suivi de rayon tumoral au cours du temps (en collaboration avec des hôpitaux, Sainte-Anne notamment) et l’autre microscopique, consistant à modéliser des données biologiques de la littérature ou obtenues en collaboration avec des biologistes (O. Seksek du laboratoire IMNC/FLUO notamment).

**Etat de l’art**

De très nombreux modèles existent pour les gliomes de haut-grade (glioblastomes), avec des applications proche de la cliniques (voir par exemple, les travaux de K.R. Swanson [1]). Nous avons choisi d’étudier les gliomes de bas-grade, moins étudiés que les gliomes de haut-grade car moins agressifs (la croissance est bien plus lente), mais constituant pourtant un enjeu de santé publique important. En effet, alors que les gliomes de haut-grade touchent principalement des plus de 70 ans, les gliomes de bas-grade affectent principalement une population plus jeune (quadragénaire), active et encore en âge d’avoir des enfants.

La modélisation de l’évolution tumorale est un domaine principalement occupé par des mathématiciens, qui développent souvent des modèles très complets, mais avec un très grand nombre de paramètres qui ne peuvent pas tous être estimés par l’expérience.

Notre approche est donc de développer des modèles simples, à peu de paramètres, pour les valider en les confrontant à des données expérimentales.

A notre connaissance, il y a seulement une seule autre équipe à l’international qui développe des modèles de gliomes de bas-grade et qui les confronte avec des données : l’équipe de V. Perez-Garcia (Espagne) (voir par exemple [2]).

Les projets que nous souhaitons développer dans les années à venir sont les suivants :

**I. Modélisation de données biologiques**

*1. Modélisation des OPCs (Oligodendrocyte precursor cells) et de l’origine des gliomes*

Après une première étude [3], nous utiliserons notre modèle pour étudier la transformation des gliomes de bas-grade en gliome de haut-grade. Cette transformation anaplasique est inéluctable à présent et est de très mauvais pronostic pour les patients.

1. *Modélisation des interactions cellules irradiées/non irradiées*

En collaboration avec O. Seksek, nous souhaitons étudier et modéliser l’évolution d’un mélange de deux populations tumorales, l’une irradiée, l’autre non et notamment l’effet des interactions entre populations sur la prolifération et la migration des cellules.

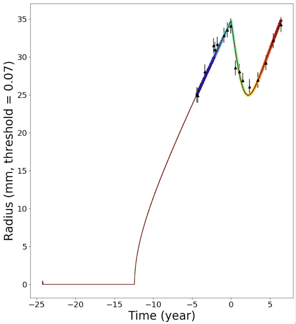
*3. Etude et modélisation de la croissance tumorale en 3D et in vivo.*

L’objectif est de transpariser des tissus cérébraux afin de reconstruire en 3D le réseau des cellules tumorales et le réseau des vaisseaux sanguins dans des cerveaux de souris dans lesquels des cellules tumorales auront été implantées. Ces données feront ensuite faire l’objet d’un modèle de croissance tumorale. À plus long terme, l’effet de traitements comme la radiothérapie sur le réseau cellulaire pourra également être observé et modélisé.

**II. Modélisation de données cliniques**

Nous souhaitons modéliser l’effet de la radiothérapie (RT) standard sur les gliomes de bas-grade. En clinique, les dynamiques de réponses à la radiothérapie sont très diverses d’un

patient à l’autre et il serait très utile d’avoir un modèle patient-spécifique qui permet de prévoir l’effet de la RT le plus rapidement possible après le début de la RT, afin d’adapter le traitement.



**Figure** : ajustement des données de suivi du rayon tumoral en fonction du temps pour un patient avec notre modèle.

Dans notre modèle, basé sur des équations aux dérivées partielles (EDP), l’effet de la RT est de créer une population de cellules endommagées par le traitement qui meurent lentement (une fraction du total des cellules présentes à l’instant du traitement. Nous disposons des suivis temporels de 56 patients, sur lesquels nous pouvons ajuster notre modèle (voir Figure). Ce travail s’inscrit dans le cadre de la thèse de Léo Adenis (commencée en octobre 2017).

Ces travaux font partie du master projet MOVI. Des discussions ont eu lieu avec des membres du master-projet travaillant sur des aspects plus microscopiques des radiations, comme Mickaël Beuve. Il serait intéressant de coupler un modèle biophysique de croissance de sphéroïde avec des modèles des effets intracellulaires des radiations. Des discussions ont eu lieu récemment également avec Jean-Marc Fontbonne.

Par manque de temps, il n’y a pour l’instant pas de collaboration concrète, mais la volonté est présente.

[1] Alfonso JCL, Talkenberger K, Seifert M, Klink B, Hawkins-Daarud A, Swanson KR, Hatzikirou H, Deutsch A, (2017) The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review, J R Soc Interface, 14.

[2] Pérez-García VM, Ayala-Hernández LE, Belmonte-Beitia J, Schucht P, Murek M, Raabe A, Sepúlveda J, Computational design of improved standardized chemotherapy protocols for grade II oligodendrogliomas, (2019) PLoS Comput Biol., 15.

[3] Dufour A, Gontran E, Deroulers C, Varlet P, Pallud J, Grammaticos B, Badoual M (2018) Modeling the dynamics of oligodendrocyte precursor cells and the genesis of gliomas, PLoS Comput Biol, 14.

**English version**

**Context and scientific issues**

The invasive aspect of glioma makes them incurable and despite the technical progress of the last twenty years, the life expectancy of patients has barely evolved. We are particularly interested in low-grade gliomas, which are slow-growing tumors (during about fifteen years), but which inevitably undergo anaplastic transformation, precipitating the fatal outcome of the disease, despite treatments (radiotherapy, chemotherapy, resection).

We combine two approaches: one macroscopic, which consists of modeling clinical data of tumor radius follow-up (in collaboration with hospitals, notably Sainte-Anne) and the other microscopic one, which consists of modeling biological data from the literature or obtained in collaboration with biologists (O. Seksek of the IMNC / FLUO laboratory in particular).

**State of the art**

Numerous models exist for high-grade gliomas (glioblastomas), with applications close to the clinic (see, for example, the work of K. R. Swanson [1]). We chose to study low-grade gliomas, which are less studied than high-grade gliomas because they are less aggressive (growth is much slower), but yet they constitute an important public health issue. While high-grade gliomas mainly affect over 70 years-old patients, low-grade gliomas affect most a younger population (in their forties), active and still of childbearing age.

Modeling of tumor evolution is a field mainly occupied by mathematicians, who often develop very complete models, but with a very large number of parameters that can not all be estimated by experience. Our approach is therefore to develop simple models, with few parameters, in order to be able to validate them by confronting them with experimental data.

To our knowledge, there is only one other international team that develops models of low-grade gliomas and confronts them with data: the team of V. Perez-Garcia (Spain) (see for example [2]).

The projects we wish to develop in the following years are :

I. **Modeling biological data**

*1. Modeling of OPCs (Oligodendrocyte precursor cells) and the origin of gliomas*

After a first study [3], we will use our model to study the transformation of low-grade gliomas into high-grade glioma. This anaplastic transformation is unavoidable nowadays and is of very poor prognosis for patients.

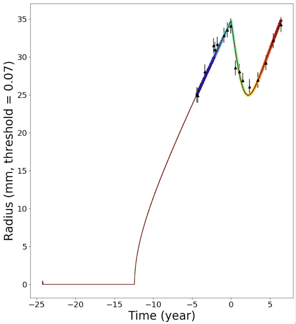
*2. Modeling irradiated / non-irradiated cell interactions*

In collaboration with O. Seksek, we want to study and model the evolution of a mixture of two tumor populations, one irradiated, the other not, and in particular the effect of interactions between populations on cell proliferation and migration.

*3. Study and modeling of tumor growth in 3D and in vivo.*

The objective is to make brain tissues transparent in order to reconstruct in 3D the network of tumor cells and the network of blood vessels in mouse brains in which tumor cells have been implanted. These data will then be used in a tumor growth model. In the longer term, the effect of treatments such as radiotherapy on the cellular network will also be observed and modeled.

**II. Clinical data modeling**

We wish to model the effect of standard radiotherapy (RT) on low-grade gliomas. In clinics, the dynamics of responses to radiotherapy are very diverse from patient to patient and it would be very useful to have a patient-specific model that predicts the effect of RT right after the beginning of RT, in order to adapt the treatment.

**Figure** : fit of tumor tracking data as a function of time for a patient with our model

In our model, based on partial differential equations (PDEs), the effect of RT is to create a population of cells damaged by treatment that dies slowly (a fraction of the total cells present at the time of treatment). We have temporal follow-ups of 56 patients, on which we can fit our model (see Figure) This work is part of the Léo Adenis thesis (started in October 2017).

These activities are part of the MOVI master-project. Discussions were held with members of the master-project working on more microscopic aspects of radiation, such as Mickaël Beuve. It would be interesting to couple a biophysical model of spheroid growth with models of intracellular radiation effect. Discussions have also recently started with Jean-Marc Fontbonne.

For lack of time, there is currently no concrete collaboration, but the will is present.

[1] Alfonso JCL, Talkenberger K, Seifert M, Klink B, Hawkins-Daarud A, Swanson KR, Hatzikirou H, Deutsch A, (2017) The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review, J R Soc Interface, 14.

[2] Pérez-García VM, Ayala-Hernández LE, Belmonte-Beitia J, Schucht P, Murek M, Raabe A, Sepúlveda J, Computational design of improved standardized chemotherapy protocols for grade II oligodendrogliomas, (2019) PLoS Comput Biol., 15.

[3] Dufour A, Gontran E, Deroulers C, Varlet P, Pallud J, Grammaticos B, Badoual M (2018) Modeling the dynamics of oligodendrocyte precursor cells and the genesis of gliomas, PLoS Comput Biol, 14.

\*

**Merci de renvoyer ce document à** [PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR](mailto:PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR) **avant le   
1er novembre 2019**

**Please send this document to** [PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR](mailto:PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR) **before   
november 1st, 2019**