

Date limite de validité de l'offre : mai 2016

ENCADREMENT DE LA THESE

Directeur de thèse (nécessairement HDR) : Ovidiu Radulescu, Prof. UM

Co-Directeur de thèse CBS2 (nécessairement HDR) : Laurent Le Cam, DR INSERM

Titre en français : Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité dans l'invasion tumorale

Titre en anglais : Multiscale modeling of heterogeneity in tumor invasion

Mots clés : modélisation mathématique, équations aux dérivées partielles, méthodes multi-échelle, métabolisme, hétérogénéité tumorale

Mots clés en anglais : mathematical modeling, partial differential equations, multiscale methods, metabolism, tumor heterogeneity

Financement prévu: sujet ouvert au concours pour attribution d'un contrat doctoral de l'ED

Profil(s) de candidats souhaité(s) : mathématiques appliquées ou physique numérique

Présentation détaillée en français :

Objectif de la thèse: Les capacités invasives des cellules tumorales sont déterminées par des multiples paramètres dont certains contrôlent la migration à travers l'activation d'enzymes capables de dégrader la matrice extracellulaire (MEC) [1-3]. La reprogrammation métabolique et le remodelage enzymatique du micro-environnement tumoral sont étroitement liés à l'hétérogénéité de la tumeur et à des stratégies coopératives d'invasion. L'existence dans le mélanome malin de sous-populations ayant des propriétés métaboliques et invasives différentes a été confirmée par différents laboratoires, mais les mécanismes par lesquels ces sous-populations interagissent entre elles et contribuent au processus d'invasion globale restent mal connus [4,5]. Dans ce projet, nous développerons un modèle mathématique reliant le métabolisme aux propriétés d'invasion des cellules de mélanome, y compris celles qui sont liées à l'activité de certaines enzymes de remodelage de la matrice extracellulaire appelées métalloprotéases. Le modèle sera multi-échelle permettant une intégration de marqueurs microscopiques obtenus d'une part par des techniques d'imagerie basées sur la spectrométrie de masse à résolution spatiale et d'autre part par des techniques histologiques plus classiques. Nous aborderons à travers ce modèle aussi les effets de l'hétérogénéité cellulaire sur le comportement collectif des cellules de mélanome. Les approches mathématiques multi-échelles développées dans cette thèse permettront la description plus réaliste de la dynamique des interfaces entre les cellules tumorales et leur environnement.

Problème: Comme de nombreux types tumoraux, les cellules de mélanomes sont caractérisées par une reprogrammation métabolique qui se traduit par une prévalence de la glycolyse aérobie,

au dépend de la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Ce phénomène, appelé "effet Warburg", favorise l'agressivité tumorale en potentialisant l'activité des enzymes de remodelage de la MEC, y compris les métalloprotéases, qui promeuvent les propriétés invasives des cellules tumorales [1-3]. Dans les mélanomes, plusieurs sous-populations de cellules cancéreuses identifiées par leur profil génomique et présentant des propriétés invasives différentes coexistent. Nos données, ainsi que celles d'autres laboratoires, indiquent que ces sous-populations présentent des statuts métaboliques bien distincts [3]. Notre objectif est de construire un modèle mathématique permettant de comprendre comment la reprogrammation du métabolisme des cellules de mélanome modifie leurs propriétés invasives. Sur le plan mathématique, nous devons coupler des descriptions microscopiques et macroscopiques de la dynamique du front de la tumeur avec des données illustrant le remodelage de son environnement et la reprogrammation métabolique des cellules cancéreuses. Dans ce but, des nouveaux schémas numériques multi-échelles doivent être développés. Prenant en compte le fait que les modes rapides de la dynamique d'invasion sont localisés dans le voisinage du front d'invasion, il est possible d'utiliser des représentations gros-grain de la croissance de la tumeur qui relie la vitesse du front d'invasion à des variables microscopiques [7,8].

Les travaux à effectuer: Pour la construction de notre modèle mathématique, nous considérerons que l'équilibre entre la croissance et le remodelage de la MEC contrôle le déplacement et la déformation de l'interface entre la tumeur et le tissu normal. Nous fournirons une description précise à l'échelle microscopique de différents processus biologiques associés au métabolisme des cellules cancéreuses pouvant contribuer au déplacement du front invasif, alors que les processus loin de l'interface seront modélisés par une approche macroscopique continue. Afin d'étudier l'impact de l'hétérogénéité tumorale sur l'invasion, nous intégrerons dans ce modèle l'existence de deux types de cellules cancéreuses. L'échelle macroscopique sera traitée en utilisant des modèles d'équations aux dérivées partielles (EDP). Ceux-ci décrivent la répartition spatiale et la concentration des différents types cellulaires de mélanome, MEC et cellules stromales environnantes. La dynamique à l'échelle microscopique décrira, au niveau de microdomaines, l'activité des métalloprotéases produites par des cellules cancéreuses et/ou par les cellules stromales environnantes et le réajustement de la position de l'interface induit par ces protéases. Ces méthodes ont été développées initialement par le Dr D. Trucu, notre collaborateur à l'Université de Dundee [6]. Dans ce projet de thèse, cette méthodologie sera étendue de plusieurs façons. Premièrement, nous considérerons des sous-populations cellulaires hétérogènes. Deuxièmement, le modèle rendra compte du couplage entre le métabolisme des cellules cancéreuses et l'activité des protéases. Troisièmement, les descriptions microscopiques, actuellement appliquées à la dégradation de la MEC par les protéases, seront étendues à d'autres processus biologiques associés à l'interaction entre la tumeur et son micro-environnement. Enfin, nous développerons une approche mathématique complémentaire pour étudier la dynamique du front d'invasion tumoral. Cette approche rend compte de l'hétérogénéité spatiale à l'aide de perturbations singulières. Nous avons une grande expérience des approches asymptotiques pour étudier la dynamique des fronts que nous avons appliquées à différents problèmes tels que les transitions de phase dans les fluides complexes [7] et la morphogenèse en biologie du développement [8]. Ces méthodes utilisent des approximations du type variété centrale pour des modèles gros-grain d'équations de réaction-diffusion, permettant, comme l'approche multi-échelle d'établir une relation entre les variables microscopiques et la vitesse de l'interface. Tout en étant moins précises que les méthodes multi-échelles numériques, les approches asymptotiques fournissent la dépendance analytique entre les paramètres microscopiques et la vitesse de croissance de la tumeur, qui est un atout important quand on cherche à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles ou des nouveaux biomarqueurs, ou lorsqu'on cherche à mieux comprendre les mécanismes d'invasion tumorale.

Les prédictions du modèle seront validées sur une série d'échantillons provenant d'un modèle murin de mélanome basé sur l'utilisation d'un oncogène fréquemment muté dans les tumeurs humaines: l'oncogène NRAS. Le modèle sera également validé dans des échantillons de patients atteints de mélanome métastatique obtenus auprès de cliniciens du CHU de Nîmes.

Nouveauté et ambition: La nouveauté de notre approche de modélisation est la description multi-échelle des processus d'invasion qui met l'accent sur la dynamique du front d'invasion. La grande majorité des modèles mathématiques de l'invasion tumorale ne contiennent qu'une seule échelle, celle macroscopique. La dynamique de ces modèles est basée sur EDPs. Afin de faire face à l'hétérogénéité spatiale forte dans le voisinage du front d'invasion, ces approches utilisent des schémas numériques adaptatifs ou des méthodes spectrales. Cependant, la dynamique du front est essentiellement un processus microscopique et peut être incorrectement prédite par des modèles macroscopiques, même avec une meilleure résolution spatiale. Pour cette raison, nous utiliserons des schémas numériques multi-échelles pour relier la frontière mobile aux processus microscopiques. Notre projet est interdisciplinaire, combinant la biologie avec la modélisation mathématique et biophysique.

Impact de la recherche proposée : En intégrant diverses informations mécanistiques, le modèle multi-échelle sera un outil polyvalent pour tester des hypothèses sur le rôle de la reprogrammation métabolique, du remodelage de la MEC et de l'hétérogénéité tumorale dans l'invasion, en prenant l'exemple du mélanome comme modèle d'étude. En outre, ces approches seront intégrées dans un projet plus large d'un consortium composé de 8 équipes de recherche de Montpellier et de Toulouse, visant à modéliser l'hétérogénéité métabolique dans le contexte du mélanome, qui sera déposé l'année prochaine à l'appel à projets de l'Institut National du Cancer (INCa) sur "l'hétérogénéité tumorale". Notre objectif à long terme est d'appliquer ce type de modèle mathématique de l'invasion tumorale à des échantillons cliniques de mélanomes humains (qui seront recueillies avec les données associées au suivi clinique) et de tester sa valeur prédictive en ce qui concerne l'évolution clinique de ces patients. Nous espérons, à terme, que ce type de modèle mathématique de l'invasion tumorale puisse avoir des applications cliniques.

Présentation détaillée en anglais :

Objective of thesis: The invasive capacity of tumor cells is determined by multiple parameters including the activation of intracellular molecular pathways controlling metabolism, migration as well as remodeling of their microenvironment by extracellular matrix (ECM) remodeling enzymes [1-3]. Pathways reprogramming and protease remodeling are tightly related with tumor heterogeneity and cooperative adapting strategies of invasion. There is strong experimental evidence that malignant melanoma is comprised of subpopulations with different metabolic and invasive properties. However how these subpopulations interact and contribute to the overall invasion process remains poorly understood [4,5].

In this project, we propose to develop a quantitative, mathematical model relating metabolism to the invasiveness properties of melanoma cells, including those linked to metalloproteases activity. The model will be multiscale allowing for integration of microscopic markers obtained by spatially resolved mass-spectrometry imaging and histological techniques. We will also consider the effects of cellular heterogeneity on the collective behavior of melanoma cells. The multiscale mathematical approaches developed in this thesis will allow more realistic, dynamical descriptions of the interfaces between the tumor cells and their surrounding environment.

Problem: Growing evidence suggests that the metabolic reprogramming of cancer cells, and more specifically the metabolic switch from oxidative phosphorylation (OXPHOS) to glycolysis (the so called "Warburg effect") that is characteristic of most cancer cells promotes aggressiveness by potentiating the activity of extra-cellular matrix (ECM) remodeling enzymes, including metalloproteases [1-3]. In melanomas, several subpopulations of cancer cells identified by their genomic profile and their invasive properties co-exist. Our data, as well as those of other laboratories, indicate that these different sub-populations of melanoma cells display distinct metabolic status [3]. Our goal is to generate a computational model illustrating the relationship between metabolic reprogramming of melanoma cells and their invasive properties. At the mathematical level, we have to consistently combine microscopic and macroscopic descriptions of the tumor front dynamics and environment remodeling. To this aim, new multiscale numerical schemes have to be developed. Considering that the fastest invasion related processes take place at the invasion front we can obtain alternative, coarse grained descriptions of tumor growth dynamics that relate invasion front velocity to microscopic variables [7,8].

Work to be conducted: For building our mathematical model we will consider that the balance between growth and matrix remodeling controls the displacement and the deformation of the interface between proliferating tumor and normal tissue. We will provide accurate description at microscopic scale of processes leading to displacement of the invasive front, whereas processes far from the interface will be modelled using a continuous macroscopic approach. In order to study the impact of tumor metabolic heterogeneity on invasion we will consider two types of cancer cells. The macroscopic scale will be treated using partial differential equations (PDE) models. These will describe the topological distribution and concentration of various melanoma cell types, ECM and surrounding stromal cells. The microscopic scale dynamics describes, at a microdomain level, the activity of proteases produced by cancer cells and/or surrounding stromal cells and the readjustment of the interface position induced by the proteases. These methods were initiated by Dr. D. Trucu, our collaborator at the University of Dundee [6]. In this thesis, this methodology will be extended in several ways. First, we will extend the approach to cope with heterogeneous sub-populations. Second, the model will be extended in order to cope with the coupling between metabolism and protease activity. Third, microscopic descriptions, currently applied to the degradation of ECM by proteases, will be extended to other aspects of the interactions between tumor and microenvironment. Finally, we will develop a complementary mathematical approach for the invasive front dynamics. This alternative approach copes with spatial heterogeneity by using singular perturbations. We have strong experience on asymptotic approaches for moving boundaries problems for phase transitions in complex fluids [7] and for pattern formation in developmental biology [8]. These methods are based on central manifold approximations for coarse-grained reaction-diffusion equations and, like the multi-scale method, establish a relation between microscopic variables and interface velocity. They are less precise than numerical multi-scale methods, but provide analytic dependence between microscopic parameters and tumor growth which is an important asset when one looks for critical targets or biomarkers, or simply seeks a better understanding of malignancy. Model predictions will be validated on NRAS-driven murine melanoma samples as well as human samples of invasive melanoma provided by our clinician collaborators in the CHU of Nîmes.

Novelty and ambition: The novelty of our modelling approach is the multiscale description of the invasion processes with a focus on the invasive front dynamics. The vast majority of mathematical models for tumor invasion contain only one, macroscopic scale. The dynamics of such models is based on PDEs for macroscopic variables. In order to cope with the strong space

heterogeneity of processes at the invasive front, these approaches have to employ adaptive grids or spectral methods. However, the front dynamics is essentially a microscopic process and can be inaccurately predicted by macroscopic models even with improved spatial resolution. For this reason we will use multi-scale numerical schemes to relate the moving boundary to microscopic processes. The project is trans- and inter- disciplinary, combining biology with mathematical and bio-physical modeling, as well as with computer science for effective implementation of the algorithms and simulation of models.

Impact of the proposed research: By integrating diverse mechanistic informations, the multiscale model will be a versatile tool for testing hypotheses on the role of metabolic reprogramming, ECM remodeling and heterogeneity in melanogenesis. Furthermore, these approaches will be integrated in a broader project of a large consortium developed by 8 research groups of Montpellier and Toulouse aiming at modeling metabolic heterogeneity of melanoma that will be submitted next year at the INCa call "Tumor heterogeneity". Our long-term goal is to apply the mathematical model of tumor invasion to fully annotated human melanoma samples (that will be collected with the associated clinical follow-up data) and investigate whether it displays a predictive value regarding clinical evolution of these patients. This will open interesting possibilities in precision medicine.

Bibliography

- [1] Zucker et al., American journal of Pathology (2001) 158(6):1921-8.
- [2] Riscal R., Schrepfer E., Arena G., Cissé M.Y, Bellvert F., Heuillet M., Rambow F., Bonneil E., Sabourdy F., Vincent C., Ait-Arsa I., Levade T., Thibaut P., Marine JC., Portais JC., Sarry JE., L. Le Cam L. # and Linares L.K#. *Mol. Cell.* in press. # equal contribution and co-corresponding authors.
- [3] P. Goguet-Rubio et al. under evaluation at *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- [4] A. Chapman et al., Cell Reports (2014) 8: 688–695.
- [5] A. Verfaillie et al., Nature Communications (2015) 6 : 6683.
- [6] D. Trucu, P. Lin, M.Chaplain and Y. Wang. *Multiscale Model. Simul.* (2013) 11:309.
- [7] O. Radulescu and PD Olmsted. *Journal of non-Newtonian Fluid Mechanics* (2000) 91: 141-162.
- [8] S. Vakulenko, Manu, J.Reinitz, and O.Radulescu. *Phys. Rev. Lett.* (2009) 103, 168102.

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES UTILES

Particularités de l'encadrement (par exemple : collaboration internationale, etc.) :

Le projet de thèse sera mené en collaboration avec le département de mathématiques de l'Université de Dundee (Dr. Dumitru Trucu) et la thèse pourrait être conçue en cotutelle « joint PhD ».