Dynamique d'adaptation cellulaire en oncologie et processus à valeurs mesures

Céline Bonnet

UMPA, ENS de Lyon (Inria NUMED)

Aussois, Chaire MMB, juin 2021

Collaborateurs

Equipe Inria **NUMED**, **Hélène Leman**

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL)

Arnaud Vigneron et **Pierre Martinez**

Plan

Le projet Long Terme

- Cancer du sein Triple Négatif
- Mutant types / modèles de mutant
  - adaptation génétique (mutation aléatoire)
  - plasticité cellulaire/adaptation phénotypique (progressif)
- Données in vitro : Elaboration modèle mathématique adapté
- Données in vivo

Différent types de Données

- **Biomasse** (proportionnelle à la taille de la population)
  - > Croissance de la population
- Cytométrie / **Fluorescence** (Baisse d'intensité lumineuse au cours du temps)
  - > Nombre de division par cellule
- **Séquençage** (données à venir)
  - > Pourcentage de cellules portant une mutation donnée

Idées Modèle

- Probabiliste
- Individu centré
- Capturer la dynamique d'adaption cellulaire à un nouvel environnement

Un modèle potentiellement intéressant : Processus à valeurs mesures

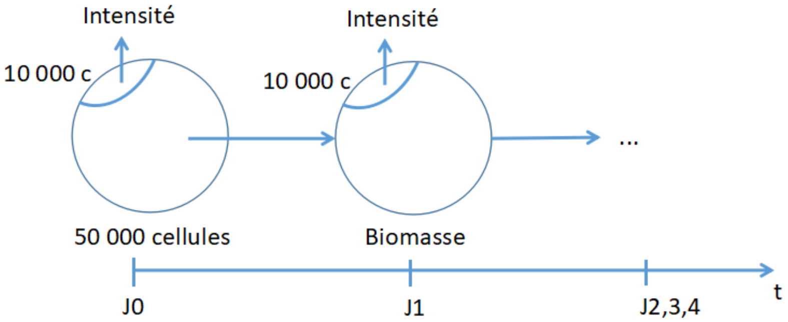
Idées Modèle

- Probabiliste
- Individu centré
- Capturer la dynamique d'adaption cellulaire à un nouvel environnement

Un modèle potentiellement intéressant : Processus à valeurs mesures

Les 1ère Données : Expérience biologique

- Population Contrôle (Sans traitement) : Dynamique constante



Modélisation : Test par simulation

Dynamique cellulaire : Division ou Mort

- **Galton Watson** (Temps de vie et probabilité d'avoir 2 ou 0 enfants)
  - Loi Gamma
  - Loi Normal tronquée
  - Loi de Weibull
- **Naissance et Mort**, Temps de division et Temps de mort
  - 2 lois Exponentielle
  - 2 lois Gamma
  - 1 loi Gamma et 1 loi Exponentielle

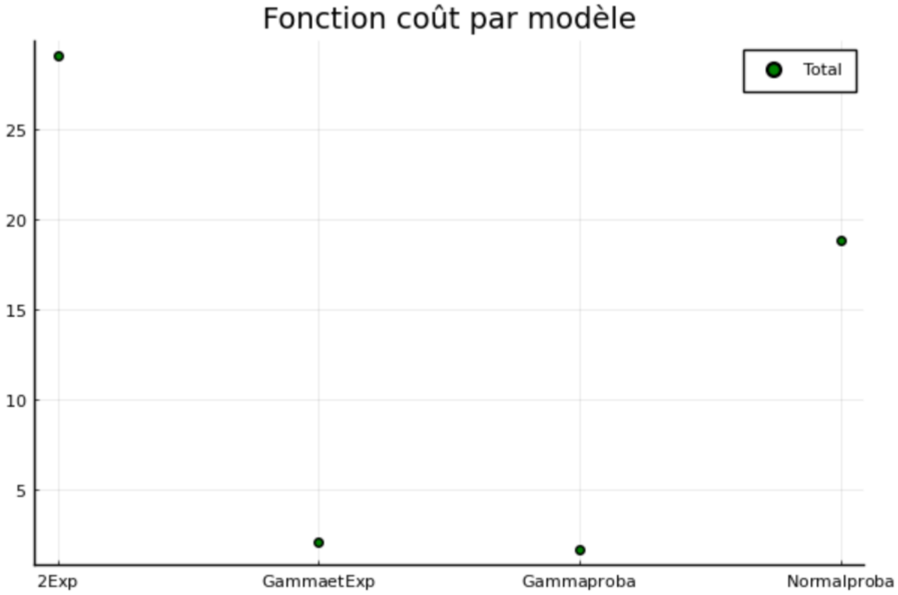
Optimisation de ma fonction coût

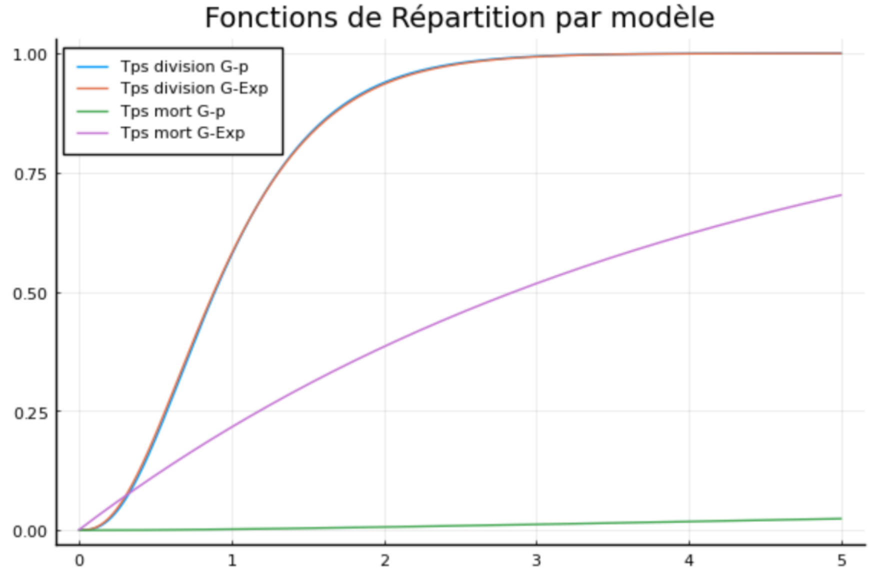
- Fonction coût utilisée

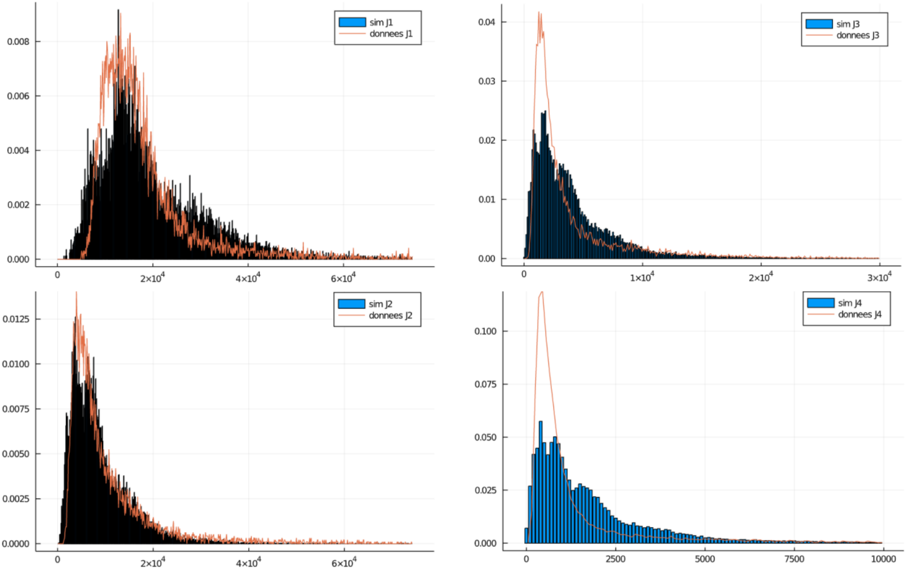
$$f(\theta) = \sum_{1 \leq j,k \leq 4} \left(\frac{N(\theta, t_j)}{N(\theta, t_k)} - \frac{Biomasse(t_j)}{Biomasse(t_k)}\right)^2 + KL(hist(data), hist(\theta))$$

$$KL(P, Q) = \sum_i P(i) \log\left(\frac{P(i)}{Q(i)}\right)$$

- Algorithme d'optimisation stochastique : Covariance Matrix Adaptation in Evolution Strategy (CMA-ES)
  - > sous Python package pycma
  - > sous Julia package CMAEvolutionStrategy


Fonction coût par modèle
Total
25
20
15
10
5
2Exp
GammaetExp
Gammaproba
Normalproba


Fonctions de Répartition par modèle
Tps division G-p
Tps division G-Exp
Tps mort G-p
Tps mort G-Exp
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
1
2
3
4
5


sim J1
donnees J1
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0
2×10^4
4×10^4
6×10^4
sim J3
donnees J3
0.00
0.01
0.02
0.03
0.04
0
1×10^4
2×10^4
3×10^4
sim J2
donnees J2
0.0000
0.0025
0.0050
0.0075
0.0100
0.0125
0
2×10^4
4×10^4
6×10^4
sim J4
donnees J4
0.000
0.025
0.050
0.075
0.100
0
2500
5000
7500
10000

Un peu de théorie

- Trait continue x représentant l'intensité associée à chaque cellule.
- Un individu = δ_x, $x \in \mathbb{R}_+$.
- La population au temps t peut être décrite par

$$\nu_t = \sum_{i=1}^{N_t} \delta_{x_i(t)} \in \mathcal{M}_P(X), \quad \text{où } N_t =< \nu_t, \mathbf{1} >= \int_X \nu_t(dx).$$

- τ : taux du temps de vie.
- p : probabilité de division.

Problème ! ! Loi Gamma ?

Astuce : Structure d'age [*A. Lambert and T. Stadler, 2013*]

Ajout d'un trait :

- $a_i(\nu_t) \in \mathbb{R}_+$ l'age de l'individu i dans la population ν_t.
  - > Age au temps t d'un individu ayant au temps t_0 l'age a

$$A(t, t_0, a) = a + t - t_0$$

- Si T **Temps de vie** et g **densité** de la loi Gamma,

$$\mathbb{P}(T \leq a) = 1 - exp(-\int_0^a \tau(s)\, ds) \qquad \text{(on a)}$$

$$= \int_0^a g(s)\, ds \qquad \text{(on veut)}$$

$$\boxed{\forall a, \quad \tau(a) = \frac{g(a)}{1 - \int_0^a g(s)\, ds}}$$

Convergence en grande population

Sous de bonnes hypothèses et conditions de renormalisation,

Theorem (Loi des Grands Nombres)

$$(\nu^K)_K \underset{K\to+\infty}{\overset{\mathcal{L}_{\mathbb{D}(\mathbb{R}_+,\mathcal{M}(\mathbb{R}_+^2))}}{\longrightarrow}} \xi$$

avec $\xi_t(dx, da) = n(x, a, t)dxda$
où n solution faible de

$$\begin{cases} \partial_t n(x,a,t) + \partial_a n(x,a,t) & = -\tau(a)\, n(x,a,t) \\ n(x,0,t) & = 2\,p\, \int_{\mathbb{R}_+} \tau(a)\, n(2x,a,t)\, da \\ n(x,a,0) & = n_0(x,a) \end{cases}.$$

et $\tau(a) = g(a)/\Big(1 - \int_0^a g(s)\, ds\Big)$.

Merci pour votre attention !