

Modélisation mathématique de la régulation du cycle cellulaire

Investigation de l'influence de p53 sur l'efficacité des traitements ionisants

B. Ribba¹, E. Grenier², et J-P. Boissel¹

¹ Service de Pharmacologie Clinique - EA 3736, Faculté de Médecine Laennec, 69376 Lyon Cedex 08

² UMPA - École Normale Supérieure, 69364 Lyon Cedex 07

Contexte

La dérégulation du cycle cellulaire est une étape fondamentale du développement de l'oncogenèse [1]. L'absence de fonctionnalité de certaines protéines telle p53 favorise le développement tumoral et influence l'efficacité des chimiothérapies et radiothérapies [2]. Cependant l'évaluation de la relation entre certaines protéines régulatrices et l'efficacité des thérapies est difficile à mettre en œuvre [3].

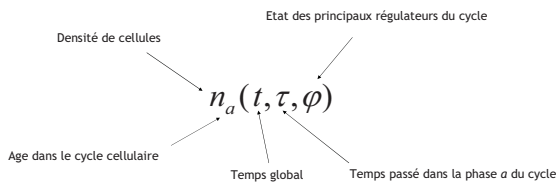
La complexité des processus cancéreux encourage le développement de nouvelles méthodes d'investigations parmi lesquelles la modélisation mathématique et les simulations in silico [4]. Ces nouvelles techniques sont particulièrement adaptées pour améliorer la compréhension des processus cancéreux et pour prédire l'efficacité des thérapies [5].

Objectifs

- Proposer un modèle mathématique qui permet de simuler la dynamique de la croissance tumorale via la dérégulation du cycle cellulaire
- Utiliser le modèle pour simuler la réponse tumorale à un protocole de radiothérapie
- Proposer une méthode pour quantifier le rôle crucial de p53 dans l'efficacité de la radiothérapie

Outils et hypothèses

Les cellules sont des entités caractérisées par un âge: une phase du cycle cellulaire et un temps passé dans cette phase [6]. Un dernier paramètre renseigne sur l'état (fonctionnel ou non) des principaux régulateurs du cycle cellulaire.

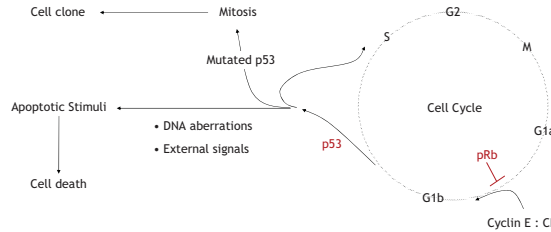


Dans chaque phase du cycle, l'évolution de la densité de cellules est donnée de manière générale par la solution du système d'équations:

$$\frac{\partial n_a}{\partial t} = \frac{\partial n_a}{\partial \tau} \quad n_a(\tau = 0) = n_{a-1}(\tau = T_{a-1})$$

Bibliographie

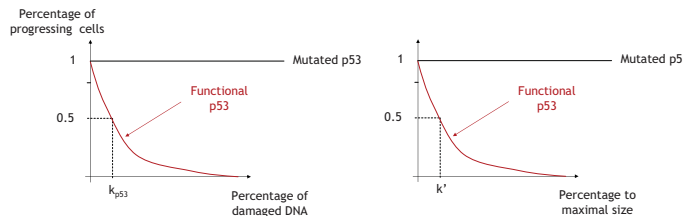
- [1] Hanahan D, Weinberg R.A. 2000. The hallmarks of cancer. Cell. 100(1):57-70
- [2] Chene P. 2001. Targeting p53 in cancer. Curr Med Chem Anti-Canc Agents. 2:151-61.
- [3] Coelho et al. 2002. Involvement of TP53 in apoptosis induced in human lymphoblastoid cells by fast neutrons. Radiat Res. 157(4):446-52.
- [4] Ribba, Boissel et al. Biological events sustaining cancer growth. A cancer modelling-oriented review. In preparation
- [5] Ribba et al. Intensified Doxorubicin-based regimen efficacy in Non-Hodgkin's lymphoma: Towards a computationally supported treatment improvement. Neoplasia, submitted
- [6] Clairambault et al. 2003. A mathematical model of the cell cycle and its control. Rapport de recherche INRIA/INRIA internal report #4892



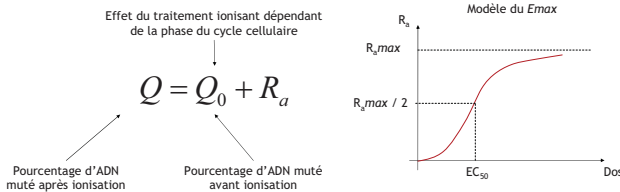
- La régulation par pRb et les complexes Cyclin:CDK s'effectue pendant la phase G1 du cycle. Les cellules peuvent soit être bloquées ou bien continuer dans le cycle

	Functional	Non Functional
pRb	Block	Progress
Cyclin E:CDK	Block	Progress

- La régulation par p53 s'effectue à la fin de la phase G1. Les cellules peuvent soit sortir du cycle et engager un processus apoptotique; soit continuer leur progression dans le cycle
- p53 contrôle l'état du matériel génétique des cellules et la taille totale de la population



Les traitements ionisants produisent amplifient la détérioration du matériel génétique des cellules. On considère des expositions répétées et séparées par un intervalle de temps constant.



Résultats

La taille d'une population de cellules saines (sans mutations) convergence vers une valeur de plateau. C'est l'illustration d'une situation physiologique (Figure 1).

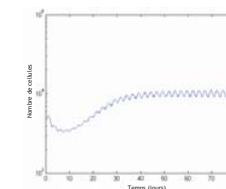


Figure 1: Evolution d'une population de cellules saines. Valeur du plateau: 10⁵ cellules; temps de simulation: 80 jours. Echelle logarithmique.

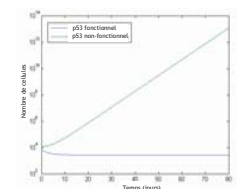


Figure 2: Evolution de deux populations différentes. Valeur du plateau: 10000 cellules; temps de simulation: 80 jours. Echelle logarithmique.

Les cellules p53 non-fonctionnelles ne sont plus contrôlées et génèrent la formation de clones cellulaires. C'est l'illustration de la croissance tumorale (Figure 2).

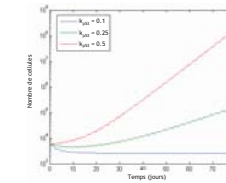


Figure 3: Evolution du nombre de cellules selon plusieurs valeurs du paramètre k_{p53}. Echelle logarithmique.

Le rôle de p53 est régulé par la valeur du paramètre k_{p53}. En faisant varier ce paramètre, on passe d'un profil physiologique à une croissance anormale (Figure 3).

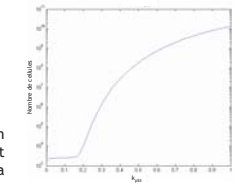


Figure 4: Analyse de sensibilité du paramètre k_{p53} sur la croissance tumorale. Echelle logarithmique.

Les simulations montrent la présence d'un seuil k_{p53} critique au-delà duquel p53 n'est plus assez fonctionnel pour empêcher la propagation des clones cellulaires et donc la croissance tumorale (Figure 4).

La taille de la population décroît lorsque les doses de traitements sont augmentées (Figure 5).

L'effet des lésions induites sur l'ADN par le traitement ionisant dépend du degré de fonctionnalité de p53 et de la fonction Emax choisie

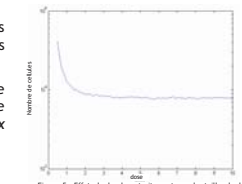


Figure 5: Effet de la dose de traitement sur la taille de la population. Echelle logarithmique.

Conclusions

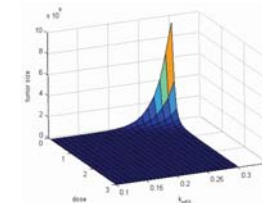


Figure 6: Mise en évidence qualitative de l'influence de p53 sur l'efficacité d'un traitement ionisant

- Les simulations permettent d'apprécier la relation entre l'effet de la radiothérapie et la fonctionnalité des régulateurs de la cellule
- La paramétrisation du modèle par des données biologiques permettra de quantifier le rôle de p53 dans la réponse des tumeurs aux traitements ionisants.

