

Sujet de stage de Master 2

Modélisation mathématique et computationnelle de l'interaction cellules cancéreuses-macrophages et de son rôle dans la chimiorésistance aux analogues des bases pyrimidiques

Contexte

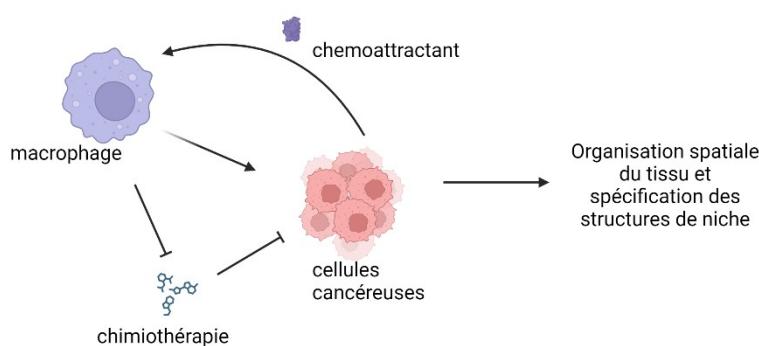
Dans de nombreuses tumeurs solides, les macrophages forment une composante essentielle de la réponse immunitaire associée à la tumeur, et leur abondance est habituellement corrélée à un pronostic défavorable. Ces macrophages associés à la tumeur ont été impliqués dans la croissance tumorale, l'échappement immunitaire, la néoangiogenèse, ou encore la résistance aux traitements. En effet, de nombreuses études ont montré que la déplétion des macrophages associés aux tumeurs accroît la sensibilité aux chimiothérapies. Parallèlement, les études de co-culture *in vitro* ont mis en évidence le rôle des macrophages dans l'induction d'une chimiorésistance des cellules tumorales.

Les mécanismes impliqués dans ces résistances induites par les macrophages à différentes chimiothérapies reposent le plus souvent sur la sécrétion, par les macrophages, de facteurs modifiant la réponse des cellules cancéreuses.

La question est ici l'étude dynamique de l'organisation spatiale de l'interaction entre les macrophages et les cellules cancéreuses.

Nous avons démontré l'importance du rôle du métabolisme des macrophages dans la résistance à une chimiothérapie de première ligne utilisée dans les cancers digestifs (Cancer Research 2021). Nous développons actuellement plusieurs stratégies de ciblage de ce mécanisme. Pour anticiper au mieux la validation clinique de ces travaux, nous voulons développer une approche quantitative pour identifier les paramètres qui contrôlent l'organisation spatiale de l'association macrophages/cellules cancéreuses et leurs caractéristiques physiques.

Une première approche, simplifiée, est d'utiliser un modèle mathématique continu avec diffusion-réaction (EDP): diffusion d'un chemoattractant émis par les cellules cancéreuses en croissance, attirant les macrophages et diffusion de la chimiothérapie inhibant la croissance des cellules cancéreuses mais dégradée par les macrophages (Figure). Le travail consistera à discuter les conditions au bords en raison des termes de diffusion et de choisir les conditions les plus



adéquates du point de vue biologique. Les mécanismes et paramètres qui influencent la structuration de groupes cellulaires permettant une zone exempte de niveau de chimiothérapie efficace seront à identifier.

Le modèle sera ensuite complexifié en tenant compte de l'extension spatiale des agents cellulaires, notamment des macrophages pour la fonction de dégradation de la chimiothérapie et en intégrant le comportement migratoire non diffusif brownien strict (modèle multi-agents).

Objectifs du stage

L'objectif de ce stage est de comprendre les conditions biologiques et/ou physiques qui conduisent à l'émergence de niches de résistance à la chimiothérapie dans les cancers solides. Pour cela deux étapes sont envisagées :

1. proposer un modèle mathématique et faire une analyse de stabilité pour déterminer les paramètres déterminants du processus,
2. généraliser le modèle dans un système multi-agents et réaliser des simulations numériques pour mettre en lumière les différents scénarios possibles.

Déroulement du stage

Durée : 5 à 6 mois (démarrage flexible à partir de Janvier 2024)

Lieu d'accueil : Le stagiaire sera principalement basé.e à l'IAB (Institut pour l'Avancée des Biosciences). Il.elle sera amené.e à se déplacer régulièrement au laboratoire TIMC (recherche Translationnelle et Innovation en Médecine et Complexité). Les deux laboratoires sont situés à proximité (200m) l'un de l'autre sur le site Santé de l'Université Grenoble Alpes.

Encadrement : Arnaud Millet (CR Inserm, IAB), Angélique Stéphanou (CR CNRS, TIMC)

Indemnité de stage : ~750€ / mois

Profil recherché

- Cursus en Sciences à dominante Physique ou Mathématiques, en deuxième année de master ou fin de cycle ingénieur.
- Connaissance en modélisation de systèmes dynamiques, EDO/EDP, systèmes multi-agents, analyse numérique
- Bonne maîtrise de la programmation (de préférence C++ ou Python)
- Fort intérêt pour la biologie
- Souhait de poursuivre en thèse

Contacts

Pour candidater, veuillez envoyer une lettre de motivation et un CV à : Arnaud Millet (arnaud.millet@inserm.fr) et Angélique Stéphanou (angélique.stephanou@cnrs.fr)

Références

- Malier M, Gharzeddine K, Laverriere MH, Marsili S, Thomas F, Decaens T, Roth G, Millet A. Hypoxia Drives Dihydropyrimidine Dehydrogenase Expression in Macrophages and Confers Chemoresistance in Colorectal Cancer. *Cancer Res.* 2021, 81(23):5963-5976. [doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1572](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1572).
- Caraguel F., A.C. Lesart, F. Esteve, B. van der Sanden and A. Stephanou. Towards the design of a patient-specific virtual tumour. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2016, 7851789. [doi:10.1155/2016/7851789](https://doi.org/10.1155/2016/7851789)