

# Estimations statistiques de paramètres pour un modèle stochastique de l'immunothérapie des mélanomes

Projet Exploratoire CanDyPop

**Acteurs :** Loren COQUILLE, Modibo DIABATE, Michael HÖLZEL, Adeline LECLERCQ-SAMSON, Meri ROGAVA, Thomas TÜTING.

Les mélanomes sont des tumeurs associées au cancer de la peau. L'approche immunothérapeutique contre ce cancer consiste à injecter des cellules T dans l'organisme, ces dernières étant capables de tuer un type spécifique de cellules cancéreuses (notées  $x$ ). Dans [2], des chercheurs de la clinique universitaire de Bonn ont observé que durant un tel traitement, la tumeur parvient à "fuir" la thérapie. En effet, l'injection de cellules T produit une inflammation, à laquelle les cellules cancéreuses de type  $x$  réagissent en perdant des marqueurs. Ces cellules transformées sont dites de type  $y$ , et ne sont pas reconnaissable par les cellules T, qui ne peuvent donc pas les tuer. Après une courte phase de rémission, une rechute est observée; la tumeur croît à nouveau, et contient majoritairement des cellules de type  $y$ . Il a aussi été observé qu'une réinjection de cellules T dans la phase de rémission avait pour conséquence de repousser le moment de la rechute, et de modifier les proportions finales des types  $x$  et  $y$  dans la tumeur.

Dans l'article [1] en collaboration avec trois auteurs de [2], nous proposons un modèle stochastique qui décrit mathématiquement ces observations. Nous supposons que les instants de chaque événement vécu par une cellule (reproduction, mort, transformation) sont des variables aléatoires de loi exponentielle, dont le taux dépend de la tailles des différentes populations et donc du temps.

Dans la limite des grandes populations, la dynamique converge vers le système suivant d'équations différentielles couplées :

$$\begin{cases} \dot{x} = x(b_x - d_x - c_{xx}x - c_{xy}y) - swx + s_{yx}y - s_{xy}x - tzx \\ \dot{y} = y(b_y - d_y - c_{yy}y - c_{yx}x) + swx + s_{xy}x - s_{yx}y \\ \dot{z} = b_zxz - d_zz \\ \dot{w} = b_wxz - d_w w \end{cases}$$

Nous mettons en évidence un phénomène intéressant de bifurcation : dans la phase de rémission, le nombre de cellules T est très bas, et ce sont les fluctuations stochastiques qui régissent le destin du système. Si les cellules T s'éteignent, la tumeur rechute en contenant des proportions comparables de types  $x$  et  $y$ , alors que si les cellules T survivent, la tumeur contient majoritairement des cellules de type  $y$ .

Dans [1], nous montrons qu'il existe des paramètres raisonnables biologiquement pour lesquels les deux types de rechute ont lieu avec une probabilité comparable, mais nous ne faisons pas d'estimation statistique des paramètres.

Le but de ce projet est d'obtenir une telle estimation statistique, avec les données cliniques fournies par les auteurs de [2]. Les données de plusieurs sous-expériences sont disponibles. La première étape consistera en l'estimation des paramètres de chaque expérience séparément, en utilisant une méthode de maximum de vraisemblance. Ensuite, des modèles avec paramètres aléatoires (modèles mixtes) seront utilisés pour analyser toutes les données simultanément. Ce travail développera notre compréhension de la résistance des tumeurs face aux approches immunothérapeutiques. De plus, les résultats quantitatifs permettront d'optimiser les futurs protocoles de traitement.

Adeline LECLERCQ-SAMSON et Loren COQUILLE encadreront le stage de M2 de Modibo DIABATE (semestre d'hiver 2016) pour mener à bien ce projet.

## Références

- [1] M. BAAR, L. COQUILLE, H. MAYER, M. HÖLZEL, M. ROGAVA, T. TÜTING, AND A. BOVIER, *A stochastic model for immunotherapy of cancer*, Scientific Reports, 6 (2016), p. 24169, 1505.00452.
- [2] J. LANDSBERG, J. KOHLMAYER, M. RENN, T. BALD, M. ROGAVA, M. CRON, M. FATHO, V. LENNERZ, T. WOLFEL, M. HOLZEL, AND T. TUTING, *Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation*, Nature, 490 (2012), pp. 412–416.