

UNIVERSITÉ D'EVRY VAL D'ESSONNE
ANNÉ UNIVERSITAIRE 2008 / 2009
MASTER 2 GÉNIE BIOLOGIQUE ET INFORMATIQUE

GABRIEL CHANDESRI



Croissance d'une tumeur cancéreuse non vascularisée

Projet de simulation sur NetLogo

Simulation et modélisation avancée en biologie

Dans le cadre du cours de : Guillaume Hutzler

Cours Simulation et modélisation avancée - M2 GBI 2008-2009

Table des matières

1	Présentation du projet et de NetLogo	1
1.1	Projet de modélisation	1
1.2	NetLogo	1
2	Développement du projet	2
2.1	Choix d'implémentation	2
2.1.1	Activité cellulaire	2
2.1.2	Diffusion des nutriments et énergie cellulaire...	2
2.2	Interface	3
2.3	Documentation	4
3	Déroulement de la simulation	4
3.1	Visualisation	4
3.2	Résultats, utilisation du <i>BehaviourSpace</i>	5
4	Conclusion et perspectives	6
5	Bibliographie et médiagraphie	7

1 Présentation du projet et de NetLogo

1.1 Projet de modélisation

L'objectif de ce projet est la modélisation et la simulation d'une tumeur cancéreuse non vascularisée, sur un ensemble nutritif diffusant vers l'intérieur de la tumeur et renouvelé en dehors de celle-ci. La tumeur en croissance est modélisée par un ensemble de cellules, chacune des cellules possédant trois (3) états différents possibles, liés au niveau d'énergie du métabolisme des cellules, qui utilisent le nutriment présent à leur disposition.

Les trois états cellulaires possibles sont les suivants :

- **Nécrose** : la cellule est morte faute d'énergie.
- **Quiescence** : la cellule se maintient de façon stable.
- **Prolifération** : la cellule a assez d'énergie pour se reproduire.

Lors de la prolifération, l'énergie d'une cellule-mère est répartie également entre les deux cellules-filles. Les cellules se déplacent également de façon à ne pas se superposer complètement, mais peuvent se toucher et «s'interpénétrer» à une distance légèrement inférieure à leur diamètre.

Quelques articles de référence [1, 2, 6] ont été utilisés dans le cadre de ce projet, notamment dans un but d'effectuer une légère revue des différents modèles et travaux similaires.

1.2 NetLogo

Le logiciel NetLogo [4] a été utilisé pour la modélisation de ce projet. Ce logiciel multi-plate-formes (Unix, Mac OS X, Windows) développé en Java dispose de nombreux exemples de simulation et de modélisation, notamment en biologie. Il est disponible à l'adresse suivante :
<<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>>.

Le principe de est notamment de permettre la programmation multi-agents et permet l'exploration de phénomènes émergents, l'utilisation de certains exemples en biologie, physique-chimie, économie ou d'autres fournis avec le logiciels permet de s'en faire un bon aperçu.

La programmation des agents (parfois appelés «tortues») et de leur environnement (composé de «patches») et leur modélisation s'effectue dans un langage simple et robuste, bien documenté et très pédagogique. Chaque modèle créé avec NetLogo dispose de trois éléments internes à composer par l'utilisateur : l'interface, la documentation (*Information*) et le code source (*Procedures*) implémenté pour le comportement de l'ensemble du modèle.

2 Développement du projet

2.1 Choix d'implémentation

Les choix pour cette modélisation ont portés sur :

- L'utilisation de l'environnement comme support du nutriment (simplifié à l'extrême comme une unique source d'énergie) et de sa diffusion dans chacun des *patches*.
- La modélisation de chaque cellule comme un agent du système modélisé, captant le nutriment, convertissant le nutriment en énergie utilisée, pouvant se déplacer, se reproduire...

Les différents paramètres choisis dans ce modèle concernent ces deux éléments, que les paramètres puissent être ou non modifiés. Les *patches* (éléments du partitionnement discret de l'environnement du modèle) sont caractérisés par deux paramètres : la quantité contenue de nutriment et si au moins un agent se trouve dessus. Concernant les cellules, les paramètres sont le niveau d'énergie, la couleur (donnant son état) et un indicateur sur l'état de division.

2.1.1 Activité cellulaire

Les paramètres modifiables par l'utilisateur concernent essentiellement les agents du modèle (les cellules). Il s'agit du niveau d'énergie à partir duquel une cellule est considérée comme proliférante (*division-level*), du niveau d'énergie en dessous duquel une cellule est considérée comme morte par nécrose (*death-level*), le temps de division cellulaire à partir du moment où le niveau d'énergie correspondant est atteint (*division-time*), compté en pas de temps discret de la modélisation) et la quantité de nutriment qu'une cellule peut capturer de son environnement à chaque pas de temps (*nutri-capture*).

Les différents états cellulaires sont indiqués au cours de la simulation par un jeu de couleur : les cellules nécrosées apparaissent de couleur grise (un niveau d'énergie en-deçà du seuil *death-level*), les cellules quiescentes vertes (entre *death-level* et *division-level*) et les cellules proliférantes rouges (au-delà de *division-level*). L'énergie contenue est utilisée à chaque étape de la simulation et lorsqu'une cellule se déplace, lors d'une division cellulaire son énergie est divisée par deux.

2.1.2 Diffusion des nutriments et énergie cellulaire...

Le taux de diffusion du nutriment d'un *patche* à l'autre peut être modifié par *diffusion-level*, sachant qu'à chaque cycle (ou pas de temps) de la simulation, un *patche* ne comportant pas de cellule est considéré comme produisant du nutriment et remis au niveau de référence maximal de nutriment (100). Le choix du niveau d'énergie maximal d'énergie d'une cellule a également été fait dans

l'implémentation (100) : une fois ce niveau atteint, une cellule ne capte pas de nutriment pour le convertir en énergie pour son métabolisme, cette conversion étant ici de 1 pour 1.

Les cellules «capturant» le nutriment au fur et à mesure, et généralement plus vite qu'il ne diffuse, lorsque la tumeur est suffisamment développée, les cellules situées à l'intérieur de la tumeur ne peuvent renouveler leur énergie, ne peuvent plus se reproduire et meurent. C'est pourquoi on s'attend à obtenir une structure de tumeur en «pelure d'oignon» lors de la simulation, car le nutriment n'arrive plus au centre de la tumeur où l'on trouve des cellules nécrosées, entourées de cellules quiescentes ayant quelque peu accès au nutriment, puis de cellules proliférantes qui ont accès au maximum de nutriments.

2.2 Interface

L'interface utilisée pour la simulation (Figure 1) reprend l'ensemble des paramètres modifiables et également des éléments permettant d'analyser l'évolution du modèle au cours des pas de temps successifs avec des indications comme le nombre de cellules dans chacun des états possibles et un tracé de graphe représentant cette information.

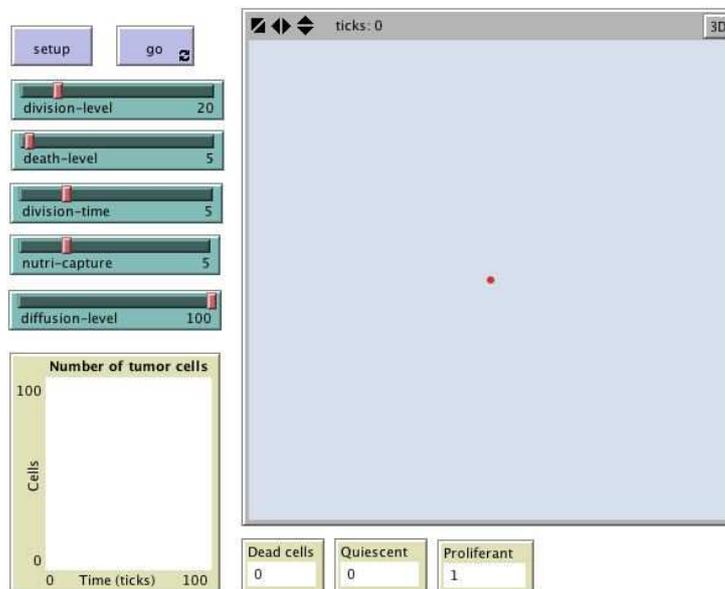


FIG. 1 – Interface à l'initialisation avec les paramètres par défaut

2.3 Documentation

La documentation interne du projet NetLogo a été réalisé en anglais avec des indications concernant les valeurs des paramètres par défaut et les possibilités de variation de ces paramètres par l'utilisateur. La façon d'utiliser le modèle et de le tester est indiquée, ainsi que les possibilités d'amélioration du modèle dans les restriction ou l'extension à un modèle plus élaboré ou légèrement différent (vascularisation de la tumeur par exemple).

3 Déroulement de la simulation

3.1 Visualisation

L'évolution de la simulation est directement visible par l'utilisateur, la modification des paramètres cités plus haut permet de distinguer quelques évolutions légèrement différentes, notamment au départ. Les paramètres par défaut étant les suivants : 20 pour le niveau d'énergie de division, 5 pour le niveau d'énergie de mort cellulaire, 5 pour le temps de division cellulaire et 5 pour la capture du nutriment.

Avec ces paramètres par défaut on obtient après 50 pas de temps successifs un ensemble contenant une grande majorité de cellules proliférantes (Figure 2). Un temps de division deux fois plus long (10) entrîne une tumeur plus petite (Figure 3), tandis qu'un niveau d'énergie de mort cellulaire deux fois plus élevé (10, moitié de celui de prolifération) amène à une répartition plus équilibrée des cellules proliférantes et quiescentes (Figure 4).

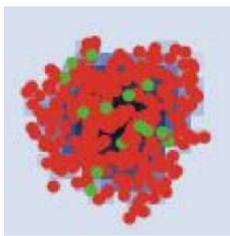


FIG. 2 – État à 50 pas de temps avec les paramètres par défaut

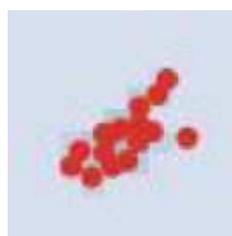


FIG. 3 – État à 50 pas de temps avec un temps de division double

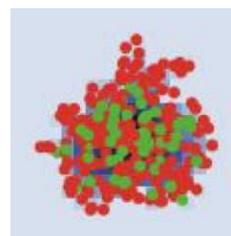


FIG. 4 – État à 50 pas de temps avec death-level à 10

3.2 Résultats, utilisation du *BehaviourSpace*

Des résultats ne sont vraiment visualisables et analysables que sur un temps de simulation plus long afin de pouvoir analyser le comportement résultant du paramétrage du modèle. Par exemple à 100 pas de temps, on retrouve effectivement la forme attendue en pelure d'oignon avec les paramètres par défaut (Figure 5), l'apparition de cette structure étant différente voire plus lente avec d'autres paramètres (Figure 6).

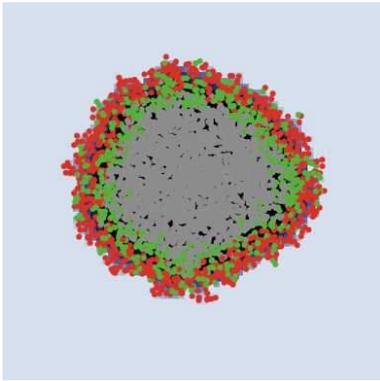


FIG. 5 – État à 100 pas de temps avec les paramètres par défaut

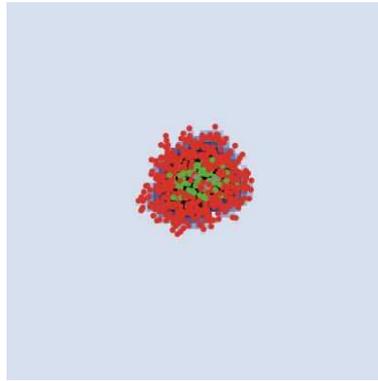


FIG. 6 – État à 50 pas de temps avec un temps de division double

Un mode de visualisation légèrement différent, mais plus informatif, est le tracé de courbes de données rendu possible dans NetLogo avec le comptage de certaines variables : ici le dénombrement des cellules selon leur état (Figure 7), de plus cela permet de voir l'apparition d'un effet d'alternances de populations cellulaires comme lors de l'«extension» de certains paramètres comme l'élévation du niveau d'énergie nécessaire pour commencer la division (Figure 8).

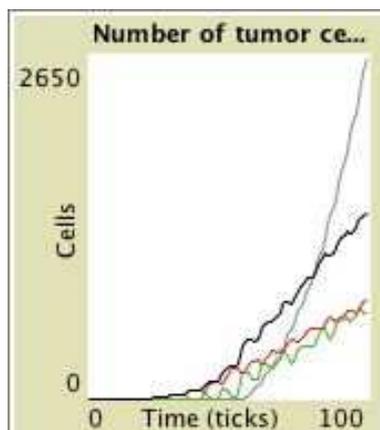


FIG. 7 – Courbe à 100 pas de temps avec les paramètres par défaut

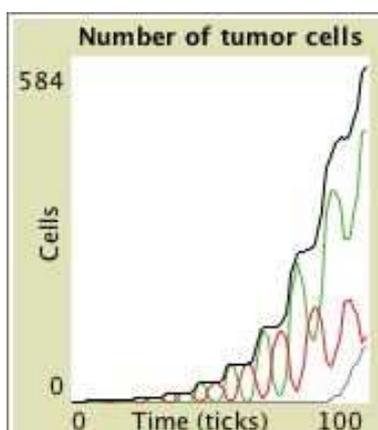


FIG. 8 – Courbe à 100 pas de temps avec niveau de division 50 et death-level 10

Le BehaviorSpace. Il est également possible avec NetLogo d'utiliser un espace d'enregistrement automatique des données de simulation et d'évolution de la modélisation au fur et à mesure des pas de temps, et de lancer plusieurs fois la simulation (le modèle) avec différents paramètres : ainsi, différents paramétrages peuvent être comparés dans leurs impacts sur l'évolution de la simulation. Ces différentes données de résultats sur les simulations avec différents paramétrages sont enregistrées dans des fichiers tabulés et dont le contenu permet une analyse plus approfondie des évolutions du modèle, avec des méthodologies d'analyses statistiques de données.

L'expérimentation via le BehaviorSpace amène à étudier le comportement du modèle de façon systématique en faisant varier les différents paramètres et à connaître leur influence sur le début du déroulement de la simulation (un ensemble de 200 pas de temps) afin de limiter le temps de calcul dédié à l'expérimentation sur le BehaviorSpace :

- Les paramètres *division-level* et *death-level* sont tout «naturellement» corrélés à la reproduction des cellules tumorales et à leur survie, les cas où le second paramètre est supérieur au premier ne sont bien sûr pas à considérer.
- Le paramètre *division-time* influe sur le développement progressif de la tumeur, la tumeur restant de petite taille avant de connaître une croissance exponentielle.
- Le paramètre *nutri-capture* a une influence positivement corrélée sur le développement de la tumeur, dans la limite de l'utilisation de l'énergie dans le métabolisme cellulaire.
- Le paramètre *diffusion-level* a très peu d'influence sur l'évolution du modèle et pourrait ne pas être pris en considération dans la modélisation autrement que par une diffusion du nutriment : seul un cas extrême de diffusion nulle du nutriment¹ donne une structure différente au développement de la tumeur, une croissance interstitielle au lieu d'une croissance en cercles concentriques.

4 Conclusion et perspectives

Le projet réalisé correspond aux éléments décrits au départ et selon les contraintes liées à la programmation dans le logiciel NetLogo. Un aspect intéressant peut effectivement être une analyse précise des effets du paramétrage dans l'évolution du modèle.

¹Ceci semble très peu probable du point de vue biologique, d'où l'intérêt de conserver l'idée d'une diffusion constante non nulle au sein du modèle...

Quelques éléments peuvent être ajoutés au modèle pour le modifier et permettre de l’approfondir. Premier point à ajuster est la conversion du nutriment en énergie par la cellule à un taux différent de 1 pour 1, à mettre en paramètre réglable par l’utilisateur pour la simulation (sur une échelle de 0 à 100 similaire à celle pour la diffusion du nutriment). Le modèle ayant été volontairement limité aux tumeurs non vascularisées, un autre élément intéressant serait le développement d’un modèle similaire avec l’intégration d’une vascularisation, pour étudier le développement de la tumeur autour du vaisseau sanguin ou le développement conjoint du vaisseau sanguin et de la tumeur.

5 Bibliographie et médiagraphie

Références

- [1] S. CHAN, S. GANGULI et C. A. HUNT : An agent-based computational approach for representing aspects of in vitro multi-cellular tumor spheroid growth. *Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1:691–694, 2004.
- [2] Tiina ROOSE, Johnatan S. CHAPMAN et Philip K. MAINI : Mathematical models of avascular tumor growth. *Society for Industrial and Applied Mathematic Review*, 49(2):179–208, April 2007.
- [3] J. A. SHERRAT et M. A. CHAPLAIN : A new mathematical model for avascular tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 43(4):291–312, October 2001.
- [4] Elisabeth SKLAR : Netlogo, a multi-agent simulation environment. *Artificial Life*, 13(3):303–311, June 2007.
- [5] M. J. TINDALL et C. P. PLEASE : Modelling the cell cycle and cell movement in multicellular tumour spheroids. *Bulletin of mathematical biology*, 69(4): 1147–1165, May 2007.
- [6] M. J. TINDALL, C. P. PLEASE et M. J. PEDDIE : Modelling the formation of necrotic regions in avascular tumours. *Mathematical Biosciences*, 211(1):34–55, January 2008.
- [7] J. P. WARD et J. R. KING : Mathematical modelling of avascular-tumour growth. *IMA journal of mathematics applied in medicine and biology*, 14(1): 39–69, March 1997.