

## **Jean Clairambault (INRIA)**

### **Drug resistance in cancer cell populations: mathematical and biological assessment**

### **Résistance au médicament des populations de cellules cancéreuses : évaluation mathématique et biologique**

**Rebecca Chisholm (1,2), Jean Clairambault (1,2), Alexandre Escargueil (3), Tommaso Lorenzi (1,2), Alexander Lorz (1,2), Benoît Perthame (1,2), Emmanuel Trélat (2)**

(1) Jacques-Louis Lions Laboratory, INRIA Mamba Team & UPMC, 4 place Jussieu, Paris

(2) Jacques-Louis Lions Laboratory, UPMC, 4 place Jussieu, Paris

(3) Cancer Biology and Therapeutics Lab, INSERM & UPMC, St Antoine Hospital, Paris

Le cancer est une maladie évolutive. Nous nous proposons de comprendre les moyens par lesquels les populations de cellules cancéreuses développent des mécanismes de résistance aux traitements médicamenteux, afin de les contrecarrer par l'usage d'associations thérapeutiques optimisées. Plutôt que de nous focaliser sur des mécanismes moléculaires tels que la surexpression d'enzymes de traitement intracellulaire des médicaments ou sur les transporteurs ABC qui sont responsables d'une grande partie de la résistance au niveau de la cellule individuelle, nous proposons d'introduire des phénotypes abstraits de résistance comme variables structurant les populations de cellules cancéreuses. Les modèles proposés sont des modèles de dynamique adaptative de populations cellulaires, qui sont susceptibles de prédire l'évolution asymptotique de ces populations suivant ces traits phénotypiques d'intérêt.

La question de la résistance aux médicaments induite par les médicaments eux-mêmes, que nous traitons d'un point de vue théorique et expérimental, a pour origine des mécanismes de nature différente, simple régulation locale, modifications épigénétiques (réversibles, même si elles peuvent être héritées) ou mutations génétiques (irréversibles), suivant l'étendue de l'atteinte du génome de ces cellules dans la population qu'elles constituent. A cet égard, les modèles que nous développons correspondent plus vraisemblablement sur le plan biologique à des modifications épigénétiques, bien que l'induction éventuelle de l'émergence de clones cellulaires résistants due à des mutations ne puisse être totalement exclue. Du point de vue du biologiste, nous étudions des populations de cellules cancéreuses

phénotypiquement hétérogènes, mais génétiquement homogènes, soumises à des stress médicamenteux.

En fonction des populations cellulaires concernées et de la pression de médicament exercée, peut-on dire que la résistance aux traitements médicamenteux du cancer est un trait phénotypique acquis de façon permanente, ou bien qu'elle est réversible ? Cette résistance peut-elle être évitée ou contrôlée par l'administration d'associations de médicaments rationnellement planifiées (sur la base de modèles), susceptibles d'optimisation ? Ce sont quelques-unes des questions auxquelles nous tenterons de répondre dans le cadre d'une collaboration entre une équipe de mathématiciens et une autre de biologistes, toutes deux s'intéressant au cancer et à l'évolution darwinienne des populations de cellules.

Considering cancer as an evolutionary disease, we aim at understanding the

Means by which cancer cell populations develop resistance mechanisms to drug therapies, in order to circumvent them by using optimised therapeutic combinations. Rather than focusing on molecular mechanisms such as overexpression of intracellular drug processing enzymes or ABC transporters that are responsible for resistance at the individual cell level, we propose to introduce abstract phenotypes of resistance structuring cancer cell populations. The models we propose rely on continuous adaptive dynamics of cell populations, and are amenable to predict asymptotic evolution of these populations with respect to the phenotypic traits of interest.

Drug-induced drug resistance, the question we are tackling from a theoretical and experimental point of view, may be due to biological mechanisms of different natures, mere local regulation, epigenetic modifications (reversible, nevertheless heritable) or genetic mutations (irreversible), according to the extent to which the genome of the cells in the population is affected. In this respect, the models we develop are more likely to be biologically corresponding to epigenetic modifications, although eventual induction of emergent resistant cell clones due to mutations under drug pressure is not to be completely excluded. From the biologist's point of view, we study phenotypically heterogeneous, but genetically homogeneous, cancer cell populations Under stress by drugs.

According to the cell populations at stake and to the exerted drug pressure, is drug resistance in cancer a permanently acquired phenotypic trait or is it reversible? Can it be avoided or overcome by

rationally (model-guided) designed combinations of drugs (to be optimised)? These are some of the questions we will try to answer in a collaboration between a team of mathematicians and another one of biologists, both dealing with cancer and Darwinian evolution of cell populations.