

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2022-23

Laboratoire : CRCI²NA, Nantes

Intitulé/N° d'équipe : PETRY, Eq10

Nom-Prénom de l'encadrant : PARIS François

Courriel de l'encadrant : françois.paris@inserm.fr

Titre du stage : Modélisation de la réponse phénotypique des cellules tumorales de glioblastome après radiothérapie

Résumé du projet proposé :

Contexte

La radiothérapie est le traitement de base pour traiter le glioblastome (GBM) qui malheureusement récidive rapidement du fait de la grande radiorésistance des cellules cancéreuses. De nouveaux schémas de radiothérapie pourraient être proposés où la dose par fraction, l'énergie des rayonnements ou les associations pharmacologiques en combinaison. Les essais cellulaires modélisant la radiosensibilité des cellules de GBM sont couramment utilisés pour étayer ces innovations dans les schémas de radiothérapie. Cependant, les résultats de ces tests restent limités car les analyses estiment généralement la radiosensibilité de l'ensemble de la population cellulaire à un moment précis après l'exposition à l'irradiation, sans tenir compte de l'évaluation mécaniste dynamique à l'échelle de la cellule tumorale unique.

L'équipe PETRY a développé un nouveau test radiobiologique intégré capable de quantifier et d'analyser au niveau de la cellule unique la réponse radiobiologique dynamique et complexe des cellules tumorales par vidéomicroscopie. En bref, le suivi manuel des cellules du glioblastome U251 a été effectué directement à partir des films pendant 5 jours après l'exposition à une dose allant jusqu'à 15Gy. Le nombre de cellules, la division cellulaire, les mitoses anormales et la mort cellulaire ont été directement suivis et incorporés dans un logiciel « maison » de calcul C++ permettant de résumer les événements et construire des cladogrammes illustrant le comportement singulier de chaque cellule mère et de ses descendants. Les résultats statistiques de la moyenne de la population et de la cellule unique (qui représentent actuellement 55 paramètres biologiques et indépendants) ont été réalisés et analysés en fonction du temps et de la dose.

Projet

La mise en œuvre d'une analyse intégrative et dynamique de la réponse phénotypique au niveau de la cellule unique permet de déchiffrer la radiobiologie du modèle tumoral et de mieux comprendre la résistance des tumeurs à la radiothérapie. Au cours du stage de Master II, l'étudiant(e) cherchera à :

- 1/ Implémenter la banque de vidéos sur cellules de glioblastomes irradiées en culture 2D et 3D (sphéroïde) selon différents protocoles en utilisant de nouveaux marqueurs de radiosensibilité (relocalisation de la protéine 53BP1-GFP, marqueur de l'apoptose par DVD-GFP, taille des sphéroïdes)
- 2/ Implémenter la procédure permettant l'analyse des événements en réécrivant le logiciel C+ en Python
- 3/ Effectuer l'analyse statistique de tous les nouveaux paramètres
- 4/ Définir et modéliser l'interconnexion nodale des nouveaux événements biologiques en fonction de la dose et du temps définis dans le point 1 avec les 55 paramètres déjà appréhendés

Méthodologie

Les techniques développées seront : Culture cellulaire, vidéomicroscopie, programmation Python, Image J. Ce projet est le prolongement d'un projet structurant de l'équipe portant sur la modélisation computationnelle de la réponse cellulaire de GBM après radiothérapie. Ce travail sera effectué en proche collaboration avec les équipes du Pr. A. Munoz Barrutia (Carlos III Univ, Madrid) et du Pr M Mangin (Ecole Centrale Nantes).