



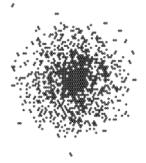
Université Paris Sud, Bat 104, 91406 Orsay cedex, France
aubert@imnc.in2p3.fr

Modélisation des interactions lors de la migration des cellules tumorales

Marine Aubert

JRJC 2007 - Dinard

10 décembre 2007



Plan de l'exposé

Introduction

I. Modélisation de la communication via les jonctions homotypes

Migration sur un substrat passif \Rightarrow migration sur collagène

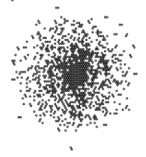
II. Modélisation de la communication hétérotype et homotype

Migration sur un substrat plus "réaliste" \Rightarrow migration sur monocouche d'astrocytes

III. Interactions courte-portée et longue-portée ?

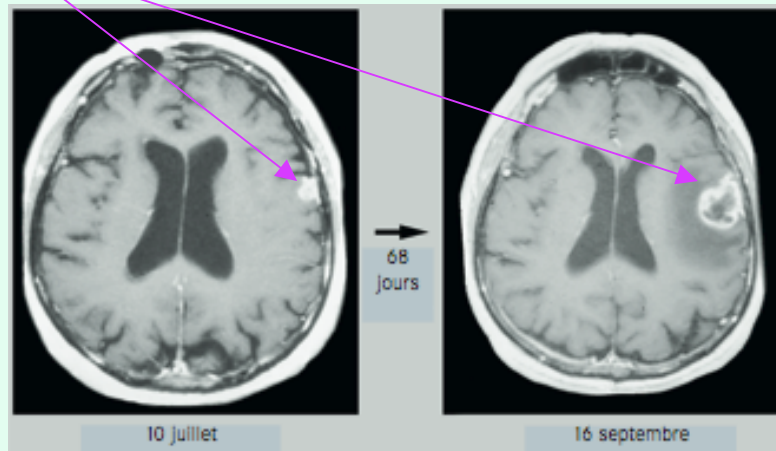
Migration de cellules tumorales issues de sphéroïdes plus larges.

Vérification de l'hypothèse d'une substance répulsive émise par le sphéroïde.



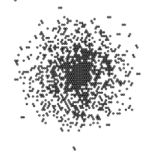
Le glioblastome

- Tumeur cérébrale la plus agressive de par son caractère invasif



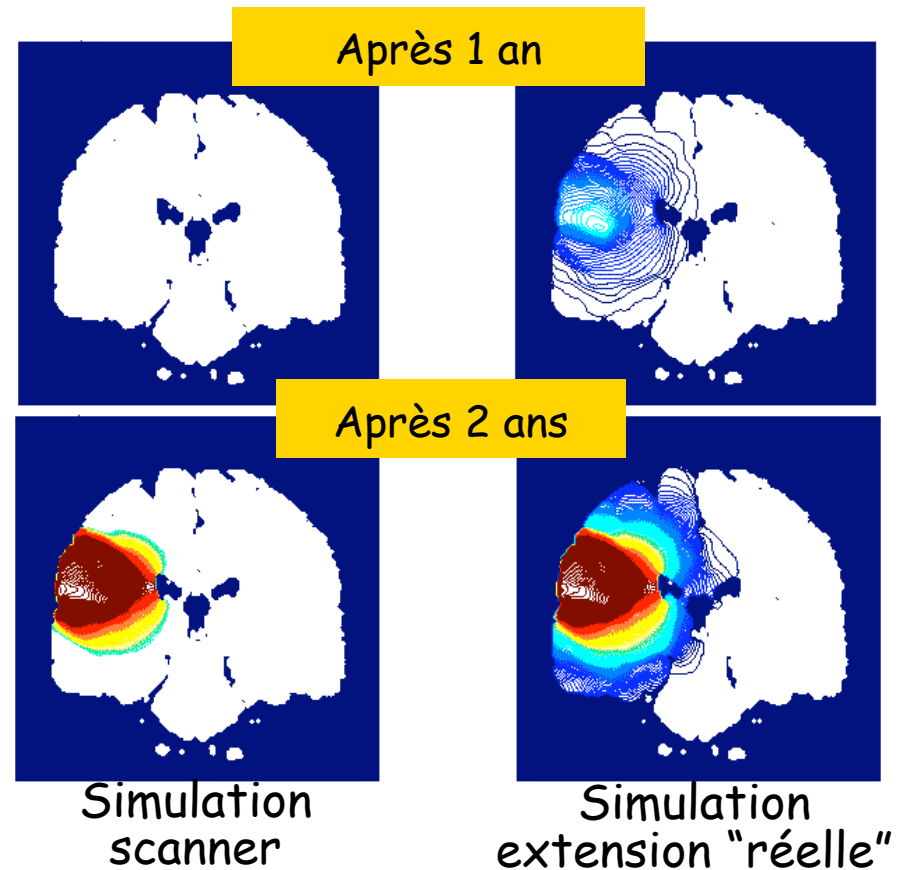
Deux images IRM d'un glioblastome d'un patient de 79 ans à 68 jours d'écart

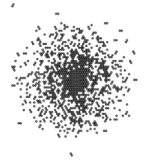
- Intérêts de la modélisation :
 - estimer la vitesse de croissance de la tumeur, la survie du patient et l'étendue réelle de la tumeur,
 - prévoir la stratégie thérapeutique à adopter,
 - comprendre les interactions entre la tumeur et le tissu sain environnant,
 - ...



Les gliomes : intérêt de la modélisation

- Au moment du diagnostic, la tumeur s'étend bien plus loin que l'on peut le voir grâce aux techniques d'imagerie (les cellules gliales envahissent le tissu sain)
 - Explique les récidives après la chirurgie
- ⇒ La migration des cellules tumorales joue un rôle important dans le pronostic pessimiste des patients atteints d'un gliome





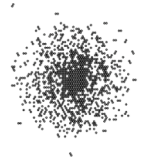
Notre choix de modélisation

Créer un modèle microscopique pour décrire la croissance des tumeurs cérébrales invasives

⇒ Intégrer la **migration** et les **interactions** dans les modèles microscopiques

Questions qui restent en suspens :

- Au niveau microscopique, **comment migrent les cellules**, prises individuellement ?
- Les **interactions** entre cellules influencent-elles la migration ?



Les interactions dans les tumeurs

Pour modéliser la migration des cellules gliales, nous pouvons ajouter
2 types d'interactions : interactions locales ou longue portée.

1. Locales

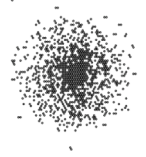
Interactions cellule-cellule ou cellule-MEC, cadhérines, nexus...

⇒ en introduisant des règles locales de migration des cellules dans l'automate cellulaire

2. Longue portée

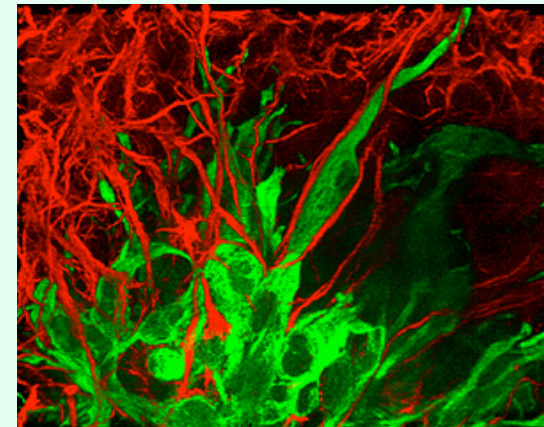
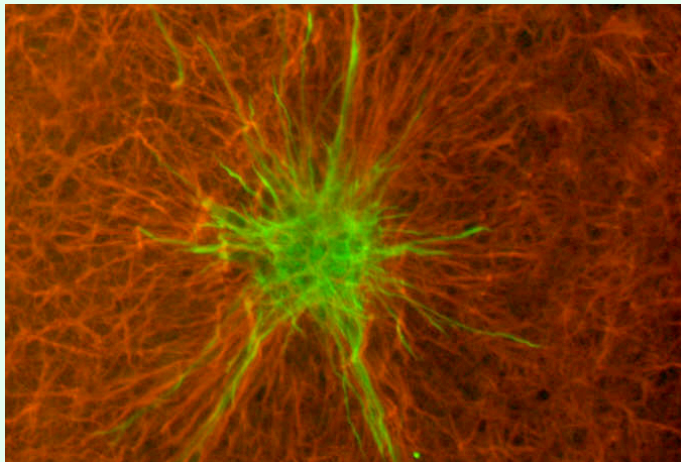
Substances chimiques attractives ou répulsives, chimiotactisme

⇒ en utilisant une substance dont la concentration est régie par une équation de diffusion



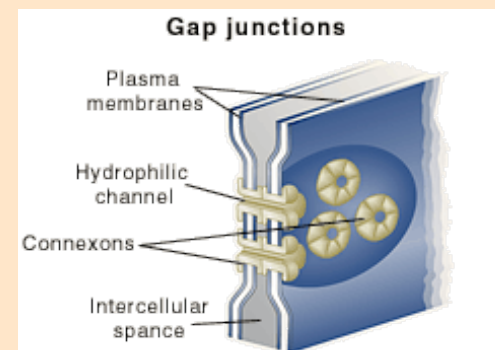
Rôle des interactions locales

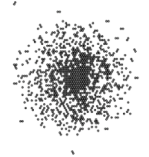
Entre cellules tumorales et astrocytes sains \Rightarrow coopération entre cellules tumorales et astrocytes sains ? Réorientation des astrocytes près du centre du sphéroïde (migration 3D)



Images de C. Christov
 non publiées

Exemple d'interaction locale :
 les nexus ou gap junctions
 (canaux intercellulaires)

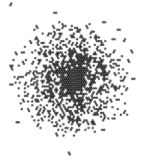




L'hypothèse des interactions répulsives à plus longue portée

Les sphéroïdes «larges» pourraient sécréter une substance chimique appelée chimiorépulsif dont la production augmente avec la taille du sphéroïde et l'existence de parties nécrosées/hypoxiques

Werbowetski et al, Evidence for a secreted chemorepellent that directs glioma cell invasion, J. Neurobiol.. 60 (2004) 71-88.



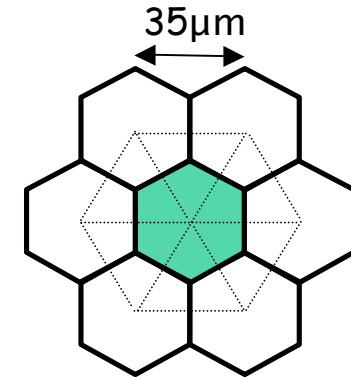
I. Modéliser les interactions homotypes



Le modèle

1. Matrice :

Automate cellulaire basé sur un réseau plus ou moins régulier (ici, une cellule est représentée par un hexagone)



2. Centre (sphéroïde) :

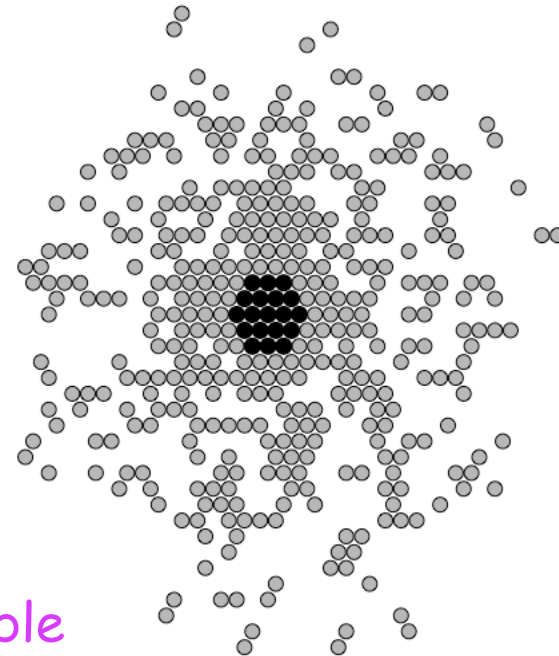
Le centre peut éjecter un nombre infini de cellules

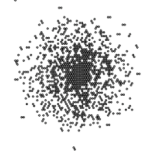
3. Pas de prolifération

4. Règles de migration :

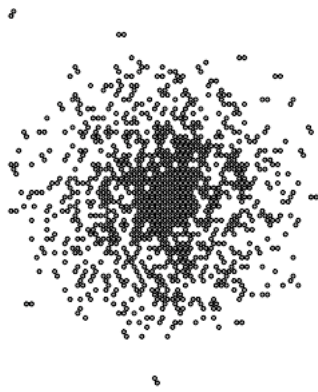
Interactions locales d'intensité variable

entre cellules (répulsion, aucune interaction, attraction)



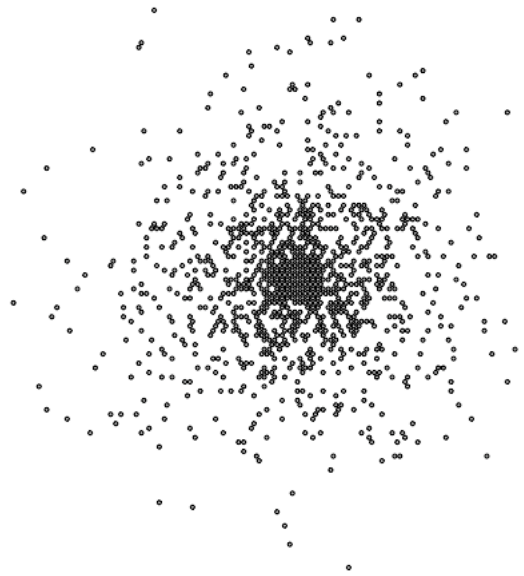


Exemples de migrations obtenues avec le modèle



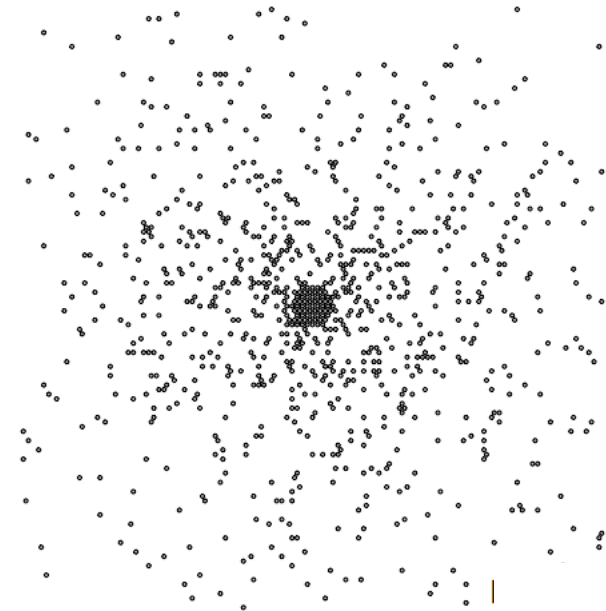
$p=1$

Attraction maximale



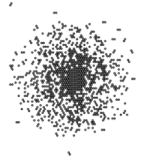
$p=0.5$

Marche aléatoire



$p=0$

Répulsion maximale



Expériences

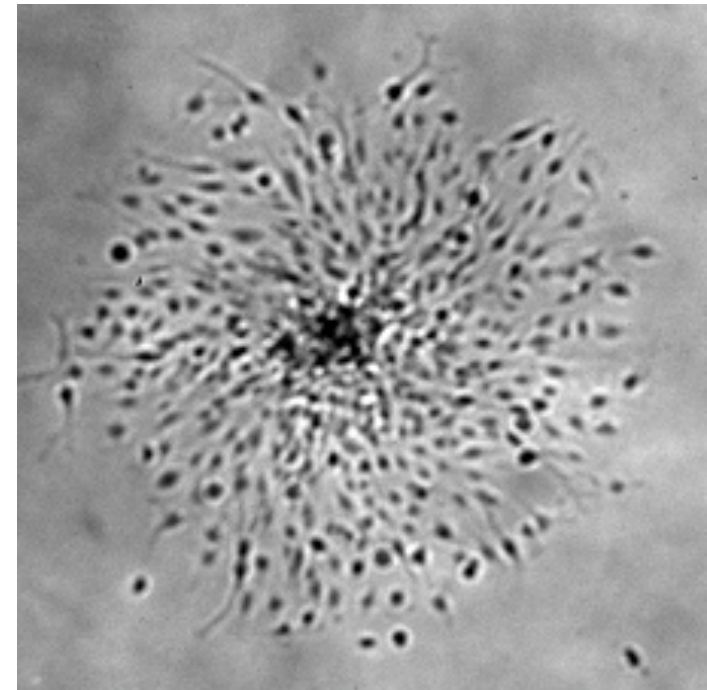
Christo Christov, Hôpital Henri Mondor (Créteil, France)

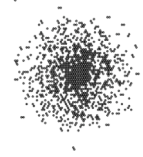
Migration de cellules tumorales (GL15) sur un substrat de collagène

⇒ Des sphéroïdes sont déposés au centre de boîtes de Pétri.

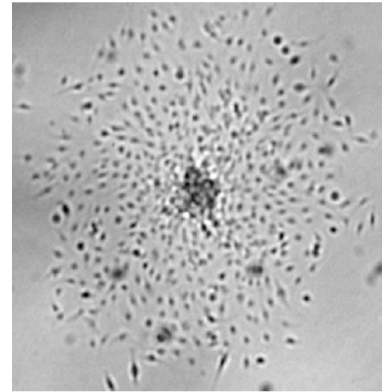
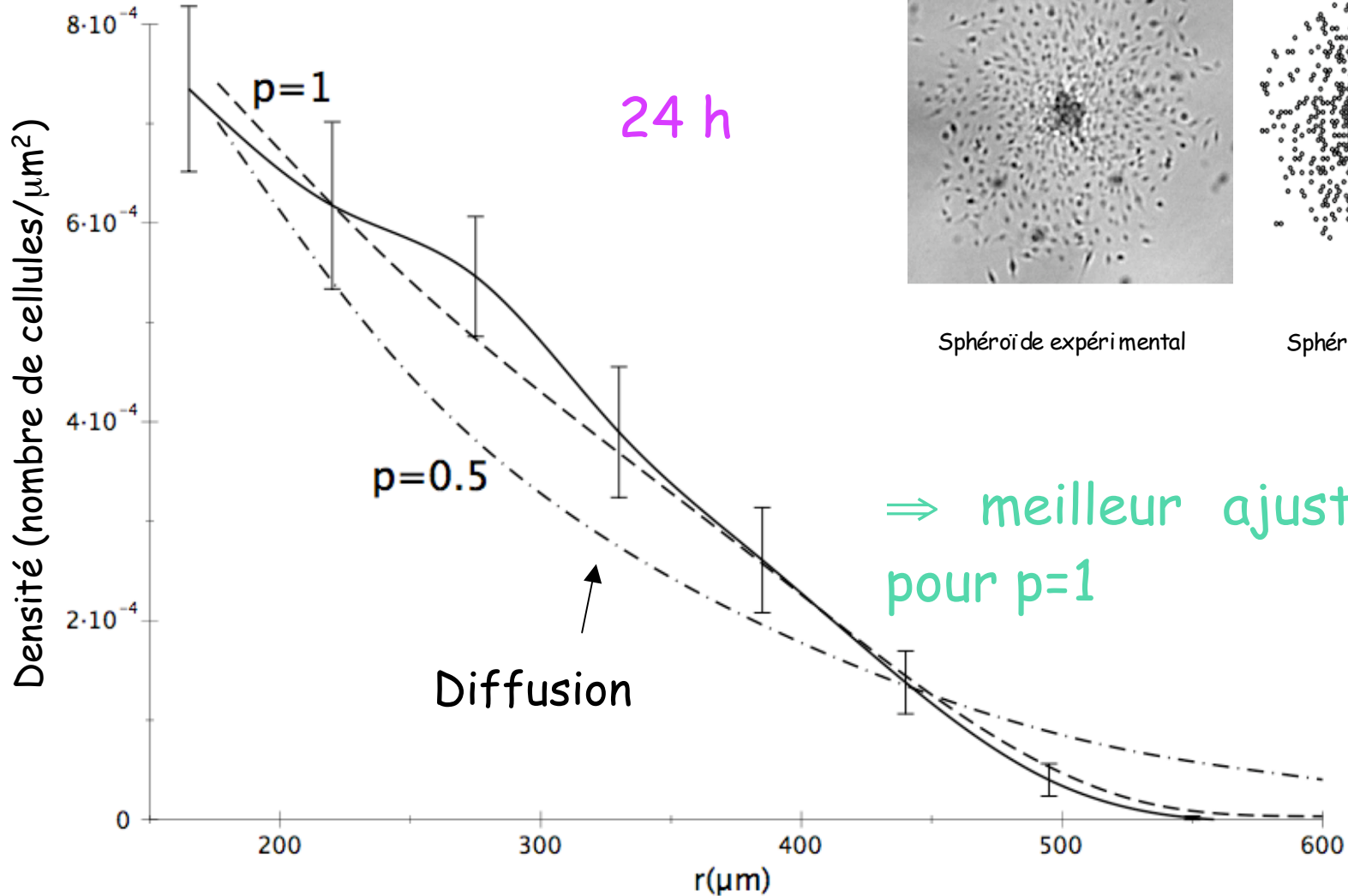
⇒ Les cellules migrent en se détachant des sphéroïdes.

⇒ Pas de prolifération nette (5% de prolifération, 3% d'apoptose)

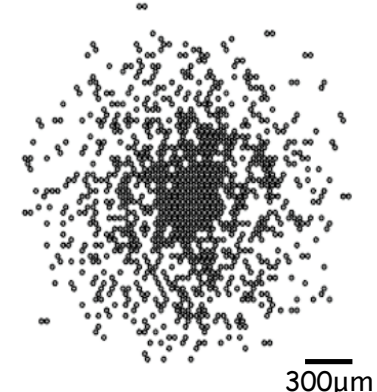




Comparaison simulation/expérience

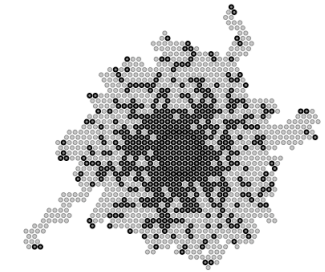


Sphéroïde expérimental



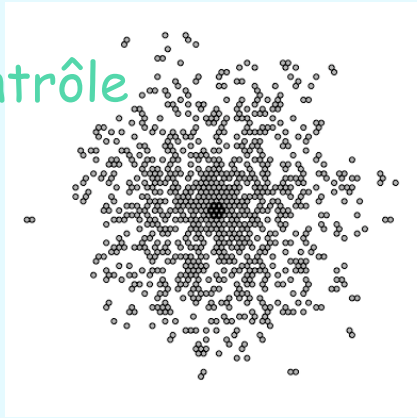
Sphéroïde simulé, $p=1$

Effet de l'inhibition des GJ

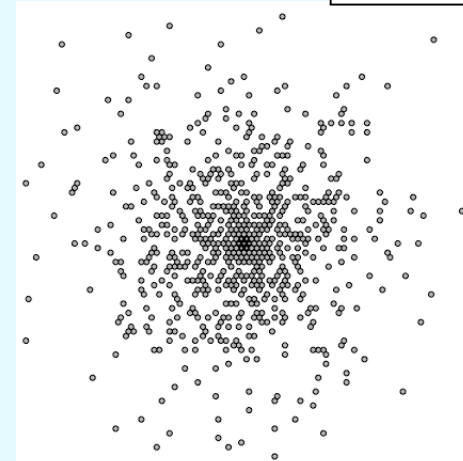


Surface occupée par les cellules

$p=1 \Leftrightarrow$ contrôle



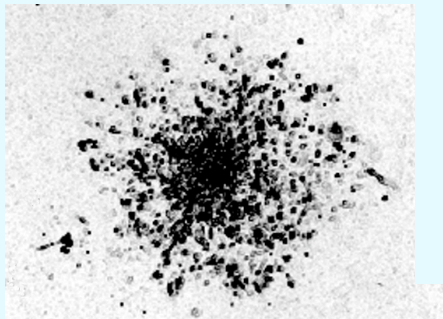
$p=0.5$



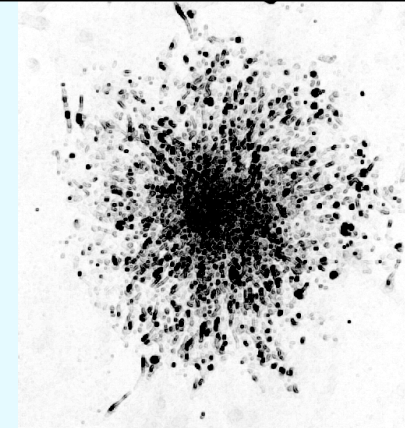
Simulations

Si p décroît \Rightarrow l'interaction décroît \Rightarrow La migration augmente
 $\text{Surface_GJ_inhibées} / \text{surface_temoin} > 1$

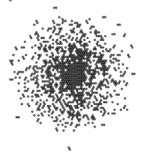
Témoin



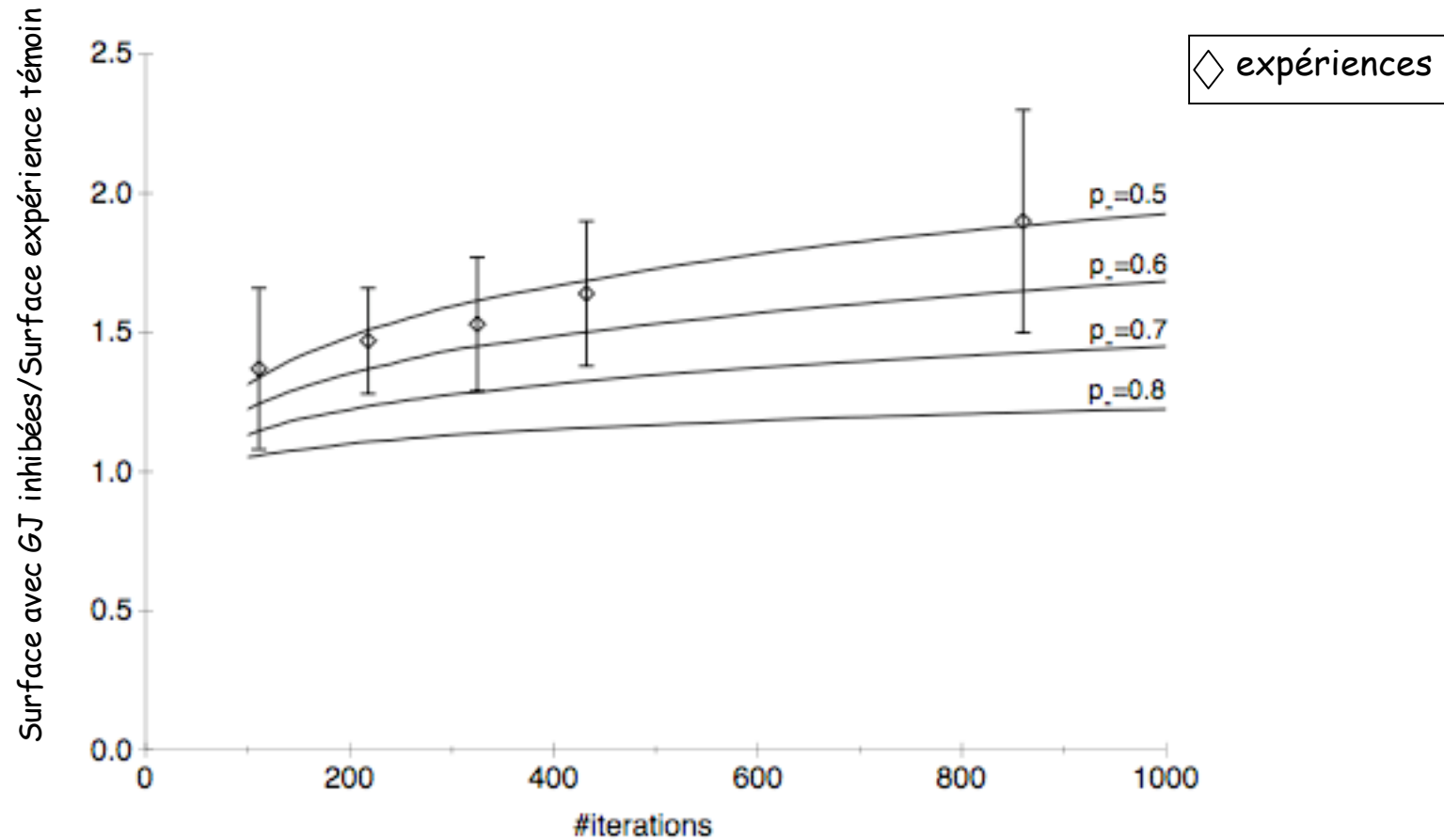
CBX

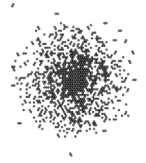


Expériences



Comparaison simulations/expériences





Conclusions (I)

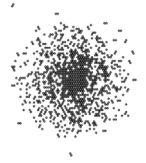
⇒ GJ homotypes correctement modélisées par une interaction de contact entre cellules.

Pas de nécessité d'introduire des interactions longue-portée.

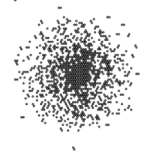
⇒ 1 seul paramètre dans le modèle : p (=intensité de la communication homotype).

⇒ Communication jonctionnelle \Leftrightarrow attraction de contact maximale dans notre modèle.

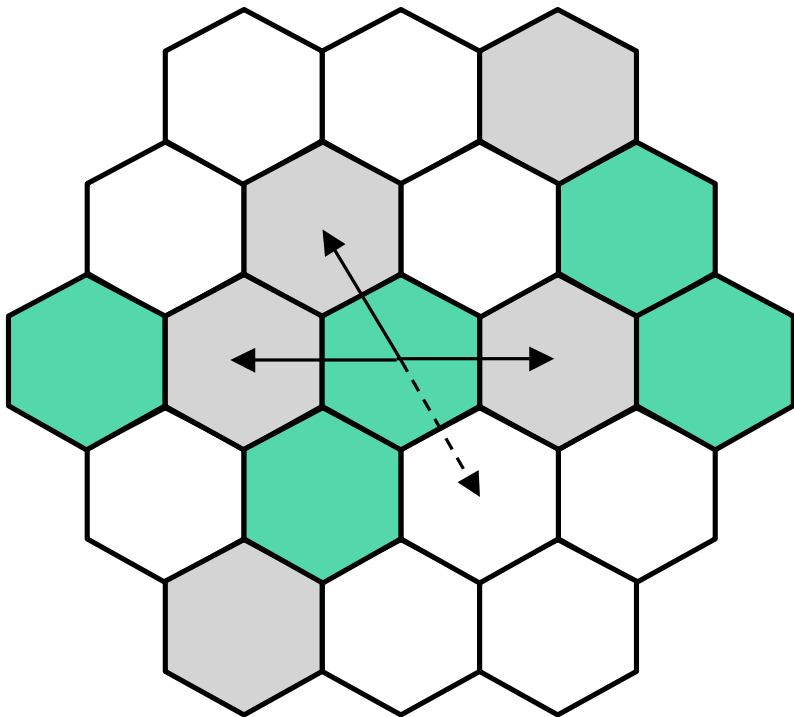
⇒ Inhibition des GJ \Leftrightarrow décroissance de p \Leftrightarrow migration plus importante.



II. Modéliser les interactions homotypes et hétérotypes



Les GJ hétérotypes dans le modèle

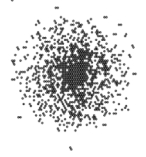


Comme auparavant, la cellule a une probabilité p d'avancer à côté d'une cellule tumorale.

On y ajoute une probabilité q d'avancer sur un astrocyte.

On choisit :

- pour la situation témoin : $p=q=1$
- quand les GJ sont inhibées : $p=q=0.5$



Modéliser les GJ hétérotypes

Témoin

CBX

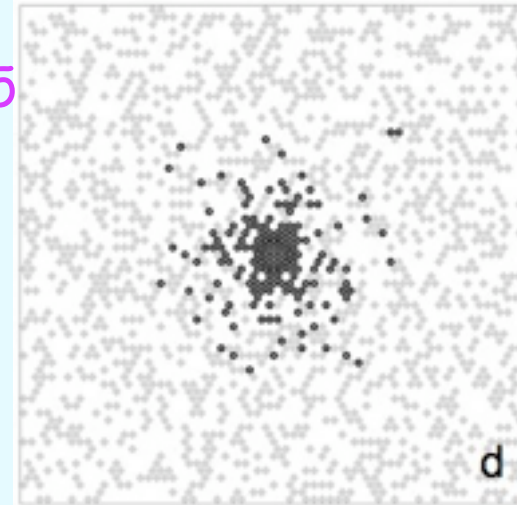
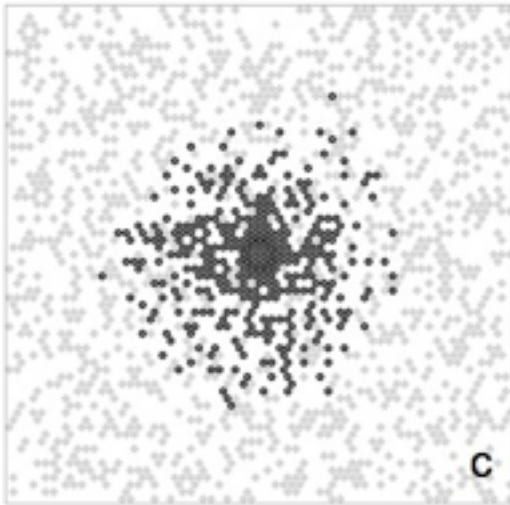
$p=q=1$

$p=q=0.5$

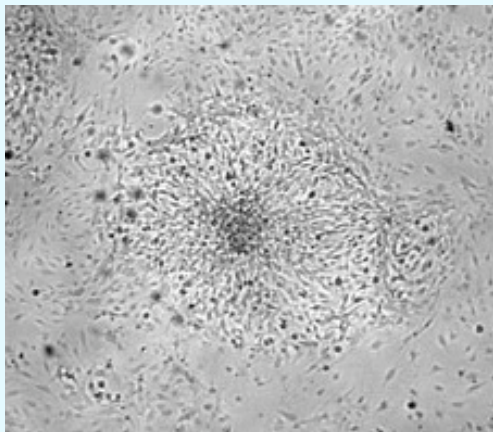
Simulations

40%

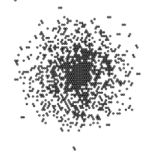
d'astrocytes



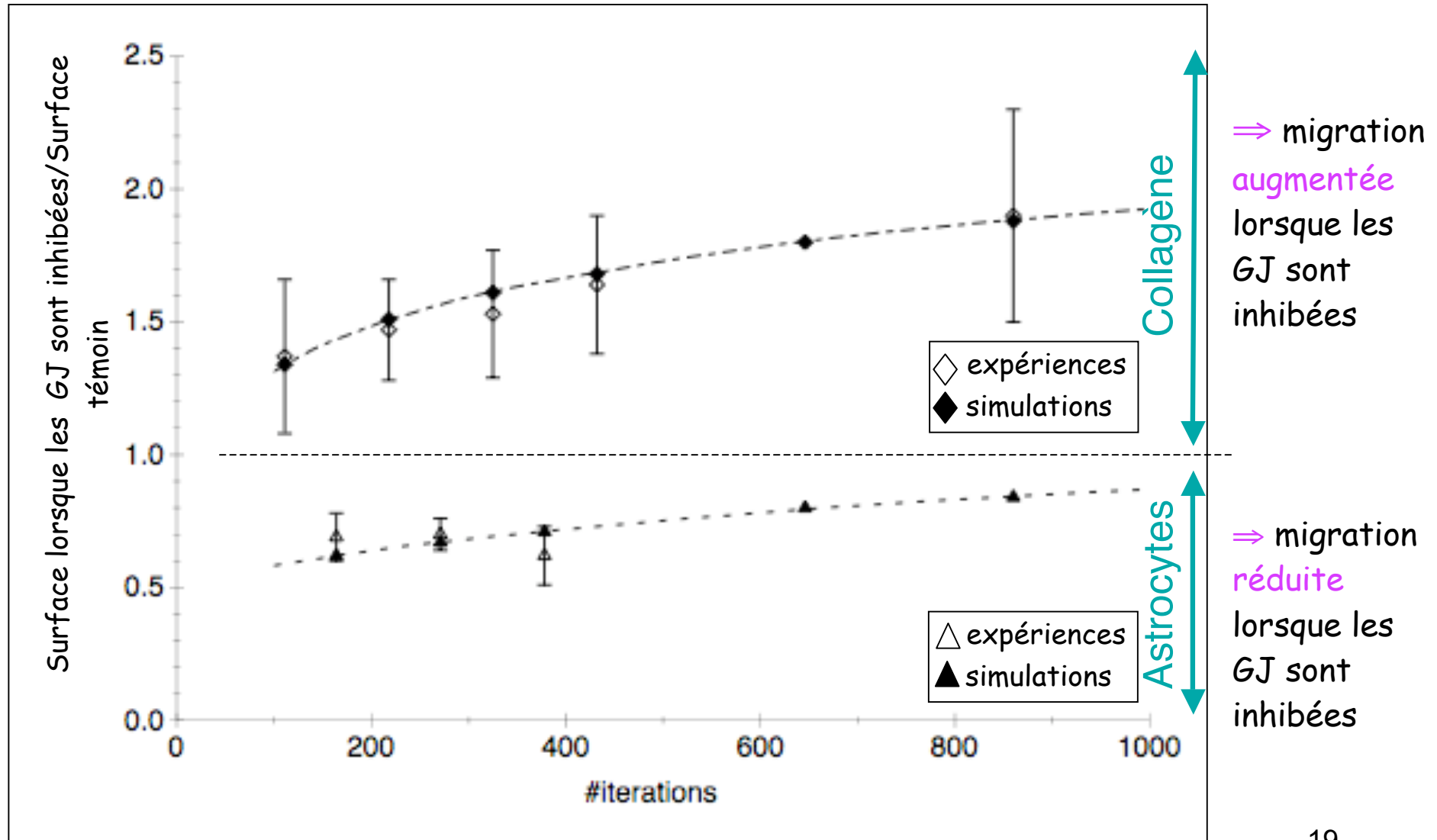
Expérience

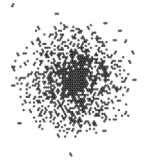


$\text{Surface_CBX} / \text{surface_témoin} < 1$
⇒ la migration des cellules avec les GJ inhibées est réduite.



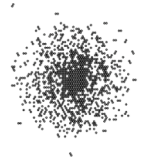
Comparaison simulations/expériences





Conclusions (II)

- ⇒ Modèle consistant : interactions homotypes et hétérotypes décrites de la même manière (interactions locales attractives)
- ⇒ Inhibition de l'interaction ⇒ diminution de l'intensité de l'attraction
- ⇒ Pour la migration sur monocouche d'astrocytes : même conséquence de l'inhibition de l'interaction dans les simulations et dans les expériences : migration réduite
- ⇒ Questions en suspens :
 - Quel est l'effet de l'inhibition des GJ *in vivo* ?
 - Quelles pourraient être les applications cliniques ?



III. Interactions courte ou longue portée?



Introduction des effets longue portée

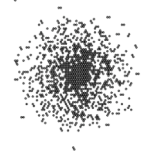
⇒ Pour des **sphéroïdes larges** seulement ($>500\mu\text{m}$)

⇒ Nous introduisons une **substance répulsive** sécrétée par le centre du sphéroïde.

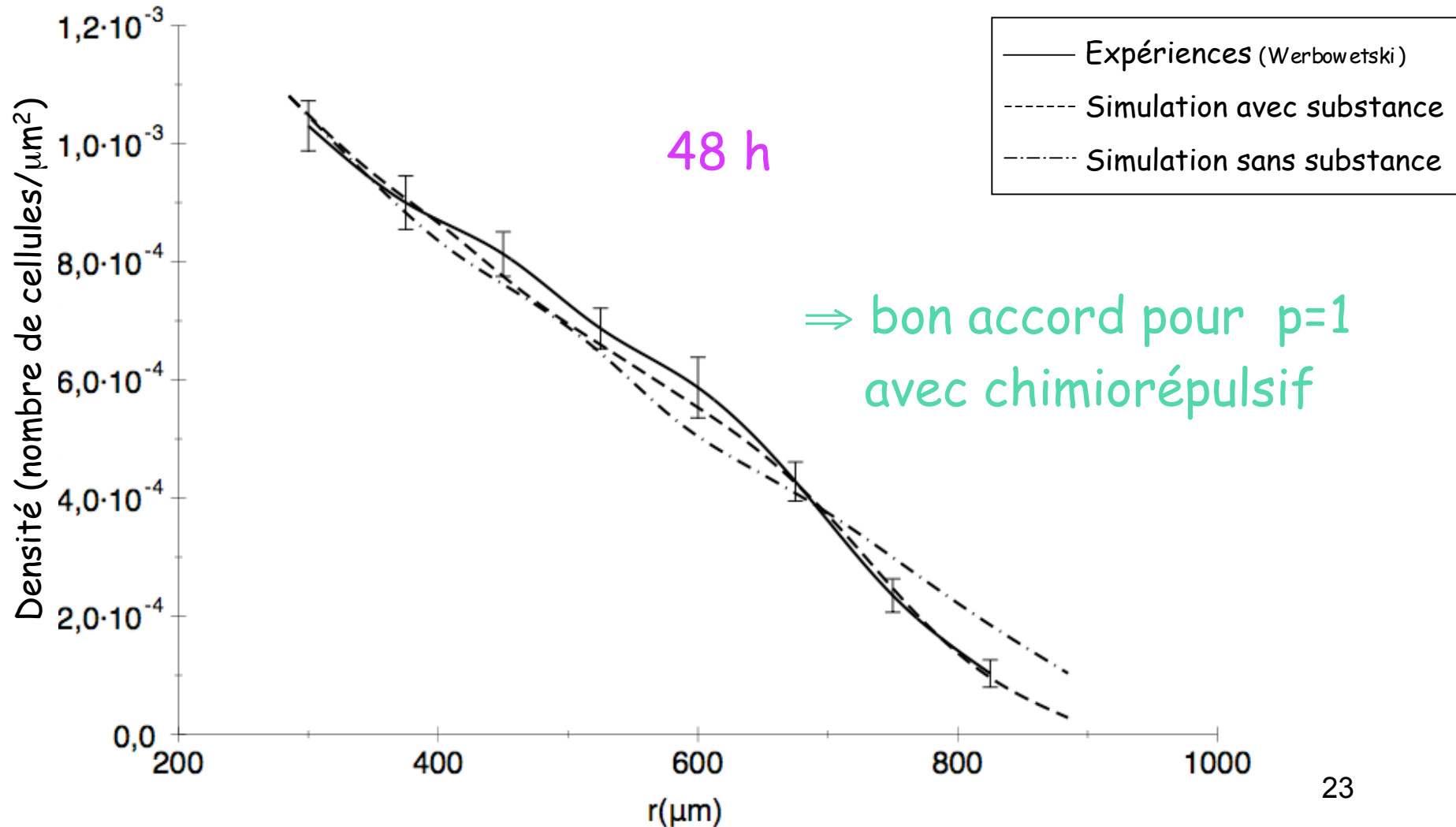
$$c(r, t) = A.e^{-\frac{r^2}{4Dt}}$$

Nous choisissons la valeur du coefficient de diffusion afin d'obtenir une substance avec un **effet maximum** :

- à **70 μm** de la surface du spheroïde à 24h et
- à **500 μm** de la surface à 48h (comme décrit dans Werbowetski et al.).



Comparaison simulation/expérience interactions courte portée

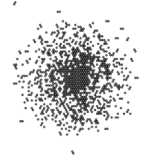




Conclusions (III)

⇒ Les interaction courte portée ou longue portée (diffusion d'un chimiorépulsif sécrété par le centre du sphéroïde) seules ne permettent pas de reproduire les résultats

⇒ Les 2 types d'interactions sont nécessaires pour reproduire les résultats expérimentaux.



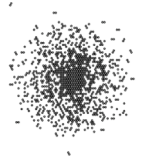
Conclusions et Perspectives

Conclusions

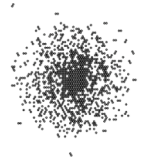
- ⇒ 1er modèle de migration avec interactions validé
- ⇒ Notre automate cellulaire est capable de reproduire les résultats expérimentaux de migration de cellules tumorales sur différents substrats
- ⇒ Pour obtenir un bon accord avec les données expérimentales, nous devons introduire les 2 types d'interactions pour de larges sphéroïdes ($>500\mu\text{m}$).

Perspectives

Introduire un modèle plus "macroscopique" incorporant des interactions locales entre cellules. Ceci rendrait possible l'étude de la migration à 3D sans la limitation d'un petit nombre de cellules.

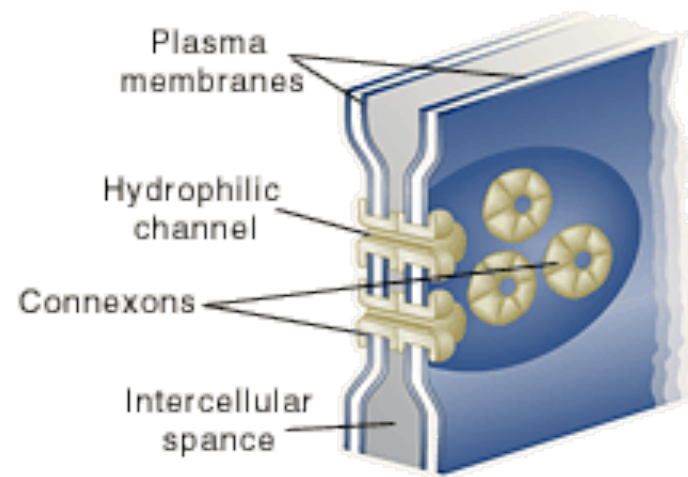


Back up



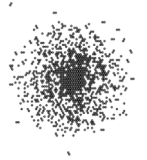
Nexus ou gap junction (GJ)

Les cellules échangent de petites molécules à travers les gap junctions.

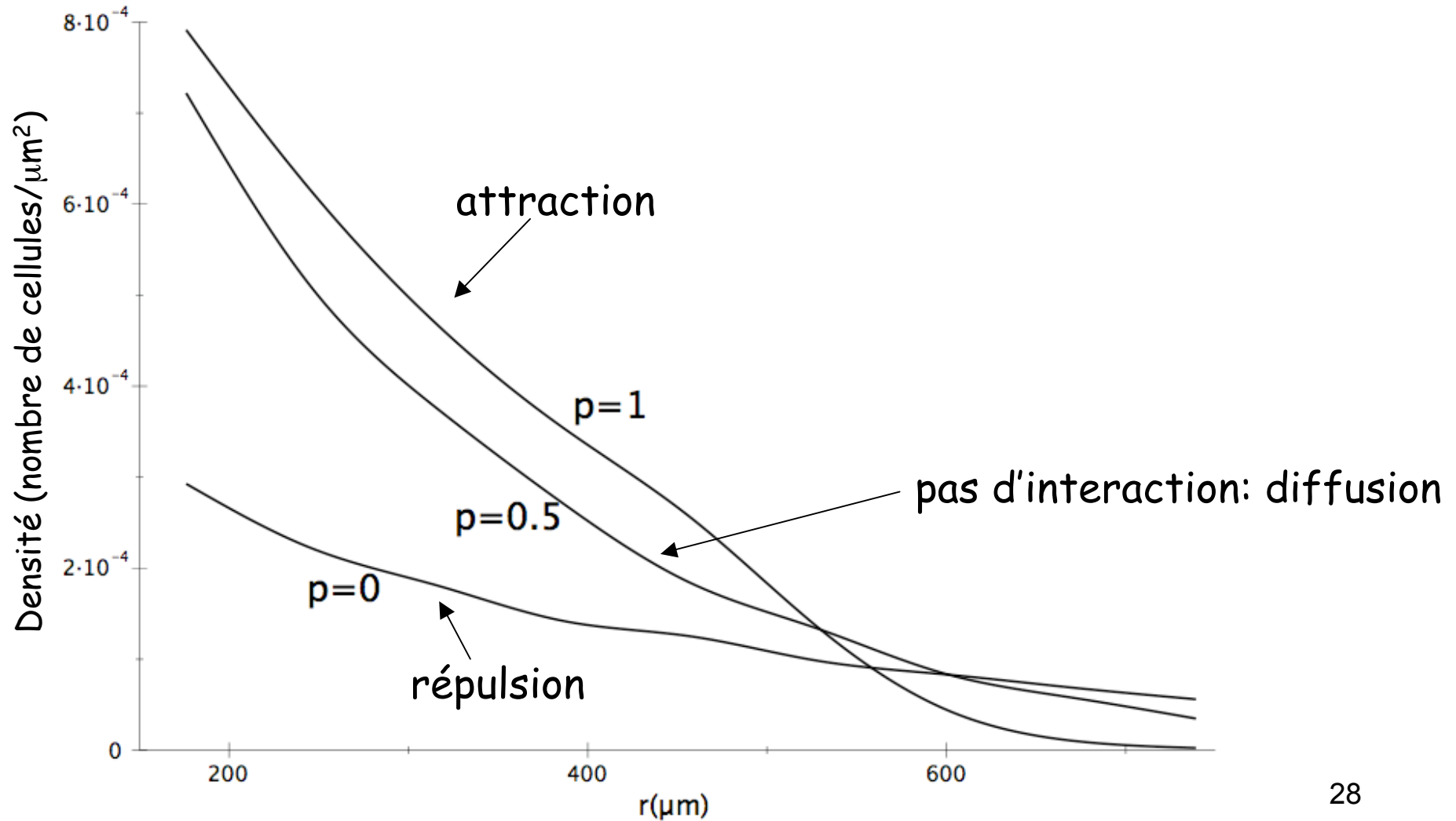


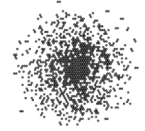
GJ = canaux intercellulaires entre cellules

Dans les gliomes, ces GJ existent entre cellules gliales (interaction homotype) et entre cellules gliales et astrocytes (interaction hétérotype).



Courbes de densité cellulaire





Simulations : sphéroïdes adjacents

Nous avons choisi un réseau basé sur un diagramme de Voronoi au lieu d'une grille hexagonale (moins symétrique, plus réaliste).

