



<b>Titre Thèse</b>	<b>Modélisation de sphéroïdes de cellules souches par une méthode génétique <i>agent-based</i></b>	
<b>(Co)-Directeur</b>	Fabrizio Cleri	E-mail : fabrizio.cleri@univ-lille.fr
<b>(Co)-Directeur</b>	Chann Lagadec	E-mail : chann.lagadec@univ-lille.fr
<b>(Co)-Encadrant</b>		E-mail :
<b>Laboratoire</b>	IEMN	Web :
<b>Equipe</b>	Physique/Namaste	Web :
	Contrat Doctoral Etablissement	Lille 1 <input type="checkbox"/> UVHC <input type="checkbox"/> ECL <input type="checkbox"/> ISEN <input type="checkbox"/>
<b>Financement prévu</b>	Président-Région <input type="checkbox"/>	Région – Autre <input type="checkbox"/> Préciser :
<b>Acquis</b> <input type="checkbox"/>	Président- Autre <input type="checkbox"/> Préciser	DGA – Autre <input type="checkbox"/> Préciser
	Contrat de recherche <input checked="" type="checkbox"/> Type ISITE ULILLE	Autre <input type="checkbox"/>

### Résumé du sujet :

Les voies responsables du cancer se superposent souvent à des voies responsables de la radio-résistance. Dans des travaux récents, nous avons trouvé des preuves que la réponse des cellules souches cancéreuses (CSCs) et des cellules cancéreuses non tumorigènes, peut aller bien au delà des mécanismes *passifs* de réparation, mais semblerait plutôt lié à la capacité de certaines cellules de *reprogrammer* leurs fonctions après l'irradiation.

Les modèles mathématiques et informatiques décrivant l'évolution spatio-temporelle des cellules cancéreuses ont fait preuve de grande utilité en support du développement et test d'hypothèses biologiques. Sur la base de nos travaux récents, dans le projet **ISITE GeneSphere** nous allons développer un modèle mathématique biophysique à base d'agents (ABM), capable de suivre en 3D jusqu'à des millions de cellules en interaction, sur des échelles de temps allant de quelques secondes à plusieurs années. La dynamique cellulaire est pilotée par un moteur de Monte Carlo, incorporant des équations aux dérivées partielles (PDE) pour décrire l'activation/répression de « gènes », conduisant à la régulation à la hausse ou à la baisse de marqueurs cellulaires spécifiques. Chaque « agent » représente une cellule (souche, cancer, stromale, etc.) fait son cycle, subit les divisions, peut sortir dans un état dormant, sénescence, nécrotique ou apoptose, selon les inputs et outputs de son réseau systémique, qui sera ensuite étendu aux marqueurs spécifiques aux cellules cancéreuses. L'accumulation de défauts d'irradiation sera décrite par une chaîne de Markov d'états internes de la cellule, couplée aux PDEs pour les cycles de réparation des défauts.

En parallèle, nous effectuerons des expériences biologiques sur la croissance des sphéroïdes tumoraux à partir de cellules souches, soumis à l'irradiation RX, afin d'étudier la reprogrammation complexe des CSCs. Par le biais de la comparaison directe avec les expériences, le modèle ABM permettra d'étudier de manière *quantitative* le rôle des facteurs de transcription impliqués dans la radio-résistance et la reprogrammation des cellules ; on pourra étudier dans une simulation réaliste, en échelle 1-à-1, le sphéroïde en croissance et suivre les principaux marqueurs cellulaires.

Le doctorant sera impliqué notamment dans le développement et la mise en œuvre du modèle biophysique mathématique, et du logiciel informatique de simulation, mais il pourra assister et collaborer aussi aux expériences de biologie, dans l'environnement de recherche très dynamique et hautement pédagogique de laboratoires IEMN et INSERM U908.