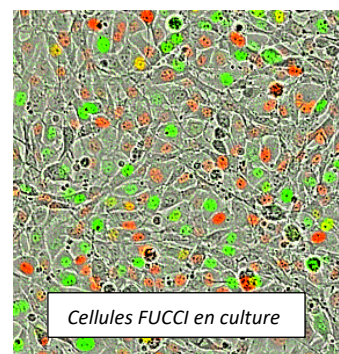




Modélisation de l'effet d'une irradiation sur des cellules hypoxiques

Autour de 50% des patients avec un cancer subiront une radiothérapie au cours de leur traitement. Mais des phénomènes de radiorésistance, notamment dus à l'existence de zones hypoxiques dans la tumeur en limite l'efficacité : en effet, dans une tumeur, les vaisseaux sanguins ont tendance à se développer de façon anarchique, ce qui donne lieu à l'apparition de zones mal ou pas oxygénées (hypoxiques). Cette absence d'oxygène limite les effets des irradiations et rend les cellules résistantes. Le modèle mathématique utilisé en clinique pour estimer la fraction de cellules survivantes après irradiation est le modèle linéaire-quadratique qui ne prend en compte ni l'effet des fortes doses (c'est pourtant le cas dans les pics lors d'une irradiation spatialement structurée), ni celui des interactions cellulaires (qui modulent l'effet de l'irradiation via l'effet bystander notamment), ni celui de la migration des cellules tumorales qui provoque le mélange cellules normales/tumorales irradiées/non irradiées, ni l'influence du microenvironnement tumoral comme l'hypoxie.

L'objectif du stage est de développer un nouveau modèle, de type agent-centré, afin de reproduire et comprendre les effets de l'irradiation sur les différentes phases du cycle cellulaire, ainsi que l'effet de l'hypoxie. Ce modèle sera développé à partir des résultats d'expériences déjà effectuées au laboratoire. Ces expériences comprennent des suivis de populations de cellules FUCCI (dont le noyau fluoresce alternativement dans le rouge ou dans le vert en fonction des phases du cycle), mais également de suivi de cellules uniques. Si possible, la limite continue de ce modèle sera calculée.



Ce projet associe expériences (avec le service de biologie expérimentale du Pôle Physique Santé), analyse d'images et modélisation :

- Aspect expérimental : culture de cellules, utilisation d'un vidéomicroscope de façon à pouvoir suivre les cellules individuellement pendant quatre jours. Les cellules seront mises sous différents degrés d'hypoxie, puis irradiées avec différentes doses. Des résultats expérimentaux existent déjà (ce qui permet de commencer le modèle rapidement) mais ils devront être complétés par de nouvelles expériences [1].
- L'analyse d'images permettra de produire des données quantitatives sur les trajectoires, le nombre de mitoses, la survie, la vitesse de migration, les contacts cellules-cellules, les nombres de cellules dans chaque phase du cycle (dans le cas des cellules FUCCI) etc.
- Finalement, à partir des données, un modèle discret stochastique des effets de l'irradiation de type agents-centré sera ensuite développé, de façon à tester des scénarii, expliquer et reproduire les données obtenues, dans les différentes conditions d'hypoxie et de doses d'irradiation.

Ce stage pourra être prolongé par une thèse. Dans ce cas, d'autres systèmes seront étudiés et modélisés : évolution de populations de cellules (co-cultures cellules tumorales/saines avec irradiation uniforme ou structurée, co-cultures avec des macrophages, nouvelles lignées cellulaires) en 2D, évolutions de sphéroïdes (3D) après irradiation...

Le/la candidat(e) devra avoir validé un master de physique. Il/elle devra avoir le goût des expériences de biophysique, mais également de la modélisation mathématique, des simulations numériques, du traitement de données biologiques et de l'analyse d'images. Un intérêt pour les problématiques tournant autour du cancer sera également apprécié.

Le lieu du stage est le Pôle Physique Santé du laboratoire IJCLab (CNRS/Université Paris Saclay/ Université Paris Cité), situé à Orsay (91).

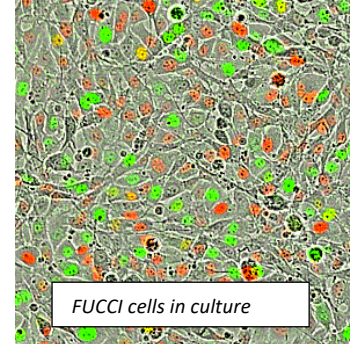
Contact: Mathilde Badoual mathilde.badoual@ijclab.in2p3.fr

[1] M Billoir, D Crepin, S Plaszczynski, B Grammaticos, O Seksek, M Badoual (2025) *The temporal response of a glioma cell population to irradiation: modelling the effect of dose and cell density*, Royal Society Open Science 12 (4), 241917

Modeling the effect of irradiation on hypoxic cells

Around 50% of cancer patients will undergo radiotherapy during their treatment. However, radioresistance, particularly due to the presence of hypoxic areas within the tumor, limits its effectiveness. Indeed, in a tumor, blood vessels tend to grow uncontrollably, leading to the appearance of poorly or unoxygenated (hypoxic) areas. This lack of oxygen limits the effects of radiation and makes the cells resistant. The mathematical model used in clinics to estimate the fraction of surviving cells after irradiation is the linear-quadratic model, which does not take into account the effect of high doses (although this is the case in the peaks during spatially structured irradiation), nor that of cell interactions (which modulate the effect of irradiation via the bystander effect, in particular), nor that of tumor cell migration, which causes the mixing of normal/irradiated/non-irradiated tumor cells, nor the influence of the tumor microenvironment, such as hypoxia.

The aim of this internship is to develop a new agent-based model to reproduce and understand the effects of irradiation on the different phases of the cell cycle, as well as the effect of hypoxia. This model will be developed based on the results of experiments already conducted in the laboratory. These experiments include monitoring populations of FUCCI cells (whose nuclei fluoresce alternately in red or green depending on the phase of the cell cycle), as well as monitoring single cells. If possible, the continuous limit of this model will be calculated.



This project combines experiments (with the Experimental Biology Service of the Physics and Health Department), image analysis, and modeling:

- Experimental aspect: cell culture, use of a videomicroscope to track individual cells for four days. The cells will be subjected to varying degrees of hypoxia and then irradiated with different doses. Experimental results already exist (allowing the model to be started quickly), but they will need to be supplemented by new experiments [1].
- Image analysis will generate quantitative data on trajectories, mitotic count, survival, migration speed, cell-cell contacts, cell counts in each phase of the cell cycle (in the case of FUCCI cells), etc.
- Finally, based on this data, a discrete stochastic agent-centered model of the effects of irradiation will be developed to test scenarios, explain and reproduce the obtained data under different stages of hypoxia and irradiation doses.

This internship may be extended into a PhD. In this case, other systems will be studied and modeled: evolution of cell populations (co-cultures of tumor/healthy cells with uniform or structured irradiation, co-cultures with macrophages, new cell lines) in 2D, evolution of spheroids (3D) after irradiation, etc.

The candidate must have completed a Master's degree in Physics. The candidate should have an aptitude for biophysics experiments, as well as mathematical modeling, numerical simulations, biological data processing, and image analysis. An interest in cancer-related issues will also be valued.

The internship will take place at the Physics & Health Department of the IJCLab laboratory (CNRS/Université Paris-Saclay/Université Paris-Cité), located in Orsay (91).

Contact: Mathilde Badoual mathilde.badoual@ijclab.in2p3.fr

[1] M Billoir, D Crepin, S Plaszczyński, B Grammaticos, O Seksek, M Badoual (2025) *The temporal response of a glioma cell population to irradiation: modelling the effect of dose and cell density*, Royal Society Open Science 12 (4), 241917