

Sphéroïdes 3D pour l'étude de la destruction magnéto-mécanique de cellules cancéreuses

Contact : Robert MOREL DRF//INAC/SPINTEC/ robert.morel@cea.fr 0438785503

Stage pouvant se poursuivre en thèse : Oui

Résumé :

L'objectif de ce stage est de développer modèle sphéroïdal 3D de cellules cancéreuses, en gel, pour étudier la destruction de cellules cancéreuses par application de vibrations magnéto-mécaniques. La mort cellulaire est obtenue en mettant au contact des cellules des nanoparticules magnétiques, qui elles-mêmes seront mises en vibration par l'application d'un champ magnétique tournant. Ces effets ont d'abord été étudiés in vitro, sur des cultures 2D de cellules cancéreuses. Le passage à des études in vivo sur souris a permis de réaliser que les différences de propriétés mécaniques du milieu liquide (in vitro) et du milieu in vivo pouvait entraîner des différences significative sur la mise en vibration des particules. Le stage que nous proposons consiste à mettre au point un modèle sphéroïdal de cellules cancéreuses avec des propriétés mécaniques plus proches de celles d'une véritable tumeur. Il sera ainsi possible d'étudier de façon plus réaliste les mécanismes qui permettent le déclenchement de la mort cellulaire par vibrations mécaniques.

Sujet détaillé :

Les laboratoires CEA INAC / SPINTEC et BIG / Biologie du cancer et de l'infection / Mécanismes d'Invasion en Angiogenèse et dans le Cancer offrent un stage sur le développement d'un modèle sphéroïde 3D pour l'étude de la mort de cellules cancéreuses induite mécaniquement.

L'identification de l'effet anti-tumoral associé à la vibration mécanique de particules magnétiques nanométriques, induites par un champ magnétique, a été réalisée en 2010. Depuis, plusieurs études, tant in vitro qu'in vivo, ont démontré l'attrait de cette approche pour le traitement du cancer. Le laboratoire SPINTEC est activement impliqué dans ces études, notamment par la mise au point (par lithographie ou par des techniques de poudres) de nanoparticules magnétiques appropriées. Nos activités portent également sur le développement d'une thérapie ciblée contre le glioblastome, une forme agressive de cancer du cerveau.

Jusqu'à présent, pour les études in vitro, les particules magnétiques étaient incubées avec des cellules de culture en puit, dans un milieu liquide. Selon les cas, les particules peuvent soit se fixer sur la membrane cellulaire, soit subir une endocytose. L'application d'un champ magnétique externe tournant induit une vibration mécanique des nanoparticules, entraînant la mort cellulaire en quelques minutes. Une observation importante est qu'un taux significatif de mort cellulaire par apoptose est souvent constaté. Les études in vivo, sur souris, sont menées de façon similaire, les particules magnétiques étant injectées dans la tumeur.

D'un point de vue physique, l'un des paramètres clés pour obtenir cet effet est l'efficacité du transfert d'énergie mécanique, de la particule, à la cellule. Cela dépend entre autres de la viscosité du milieu de croissance dans lequel sont plongées les cellules (pour une culture cellulaire 2D) ou de la rigidité du milieu cellulaire (pour des expériences in vivo). Comme ces deux environnement diffèrent de manière significative, il est difficile d'extrapoler à un cas in vivo les observations recueillies lors d'expériences in vitro.

Dans le stage que nous proposons, nous souhaitons mettre au point un modèle sphéroïdal 3D de cellules cancéreuses du sein, avec des propriétés mécaniques plus proches de celles d'une véritable tumeur. Les cultures organoïdes dans les matrices 3D sont des modèles pertinents pour imiter

l'environnement complexe in vivo qui supporte les comportements physiologiques et pathologiques cellulaires. Alors que les cultures 2D traditionnelles ne parviennent pas à reproduire le comportement des cellules in vivo, les matrices 3D deviennent des supports de plus en plus populaires pour les cultures cellulaires car elles offrent la possibilité d'imiter l'environnement complexe qui supporte les fonctions physiologiques cellulaires, permettant ainsi de limiter le recours à des modèles animaux.

Les sphéroïdes que nous développerons pour cette étude seront constitués de cellules MDA-MB-231, une lignée de hautement métastatique cellule de cancer du sein humain. Les sphéroïdes cultivés dans les gels seront incubés avec des nanoparticules magnétiques et l'effet de leurs vibration mécanique, en fonction de l'intensité et de la durée du champ magnétique appliqué, sera évalué par imagerie de fluorescence en utilisant des tests de viabilité cellulaire test et d'apoptose (microscopie confocale en accéléré). Ce travail pourra être suivi d'une Thèse de doctorat au cours de laquelle une étude plus détaillée de l'effet des vibrations magnéto-mécaniques sur les cellules cancéreuses sera menée, notamment par des études in vivo sur souris.

Compétences requises :

Biologie cellulaire, culture cellulaire et tests, microscopies. La vaccination contre l'hépatite B est requise.