

Marseille  
CIRM janvier 2017  
JD70

# Inaccessible étoile

"Eloigne de moi l'idée que je peux tout.

Donne-moi la force, la volonté  
et l'occasion d'élargir de plus en plus mes connaissances."

PRIERE MEDICALE ATTRIBUEE A MAÏMONIDE

- preuve
- apport de la modélisation en biologie expérimentale
- atteindre la simplicité (local / global)

# Maimonide 1135-1204

## 1149 = 1492

- Moïse Maïmon dit Maïmonide naît en 1135 à Cordoue, neuf ans après Averroès, qui y vit alors.

Il passe un temps par Fès, pour aller vivre et mourir en 1204 en Égypte.

Alors qu'Averroès pense en philosophe officiel dans un islam dominant, Maïmonide pense en contrebande dans un judaïsme dominé, menacé, martyrisé.

- En 1149 , les juifs sont massacrés, convertis ou chassés de Cordoue par les Almohades, qui viennent d'occuper la ville ; c'est donc une date aussi désastreuse pour les Juifs en Islam andalou que le sera 1492 en chrétienté castillane.

C'est l'époque de la première croisade qui a donné le signal d'une gigantesque chasse aux Juifs ; accusés de meurtres rituels, ils sont massacrés ou chassés des royaumes de France et d'Allemagne.

Ils restent bien reçus dans l'Espagne chrétienne, de Tolède à Salamanque, et dans tout l'Orient musulman.

# Maimonide    Le rôle des penseurs

- Le rôle des penseurs juifs n'est pas de réfléchir librement, gratuitement, sur la philosophie, mais d'aider les communautés à vivre en Juifs, dans un monde qui leur est de plus en plus hostile ; ils ont donc bien d'autre chose à faire que de parler théorie !
- En particulier pour éviter que des Juifs soient tentés de fuir la foi pour la raison, des rabbins - sans mettre en doute les Écritures - tentent de prouver logiquement leur véracité.

# Maimonide : la preuve !

- *Traité du calendrier* et d'un *Traité de logique* *Lettre sur l'astrologie*,
- Puis parait, *Commentaire de la Mishnah*\*
- *L'Épître sur la persécution* ou *Épître aux juifs du Yemen*
- le *Traité des poisons*,
- le *Traité sur l'asthme*
- la *Guérison par l'esprit*
- le *Traité des Pères*
- le *Traité des huit chapitres*, ou *Traité d'éthique*
- Le *Guide des égarés* ou plutôt dans celui des « *perplexes* », « au-dessus des intelligences vulgaires », sont ceux qui, tentés par la science, réfléchissent au sens de l'existence, à l'éthique, à l'essence des choses, et qui se sentent attirés par des systèmes de pensée étrangers au judaïsme (la science, la pensée grecque, l'Islam, la chrétienté).

\*Pour l'écrire, il a utilisé toutes les sources accessibles ! Ainsi s'accorde t' il le droit de ne pas citer ses sources....

- David de Posquière (Vauvert) qui a beaucoup attaqué Maimonide (ambitieux et ne citant pas ses sources), tente de réfuter les arguments de Maimonide sur l'existence de Dieu et n'y arrive pas
- On en conclut que Maimonide avait raison :

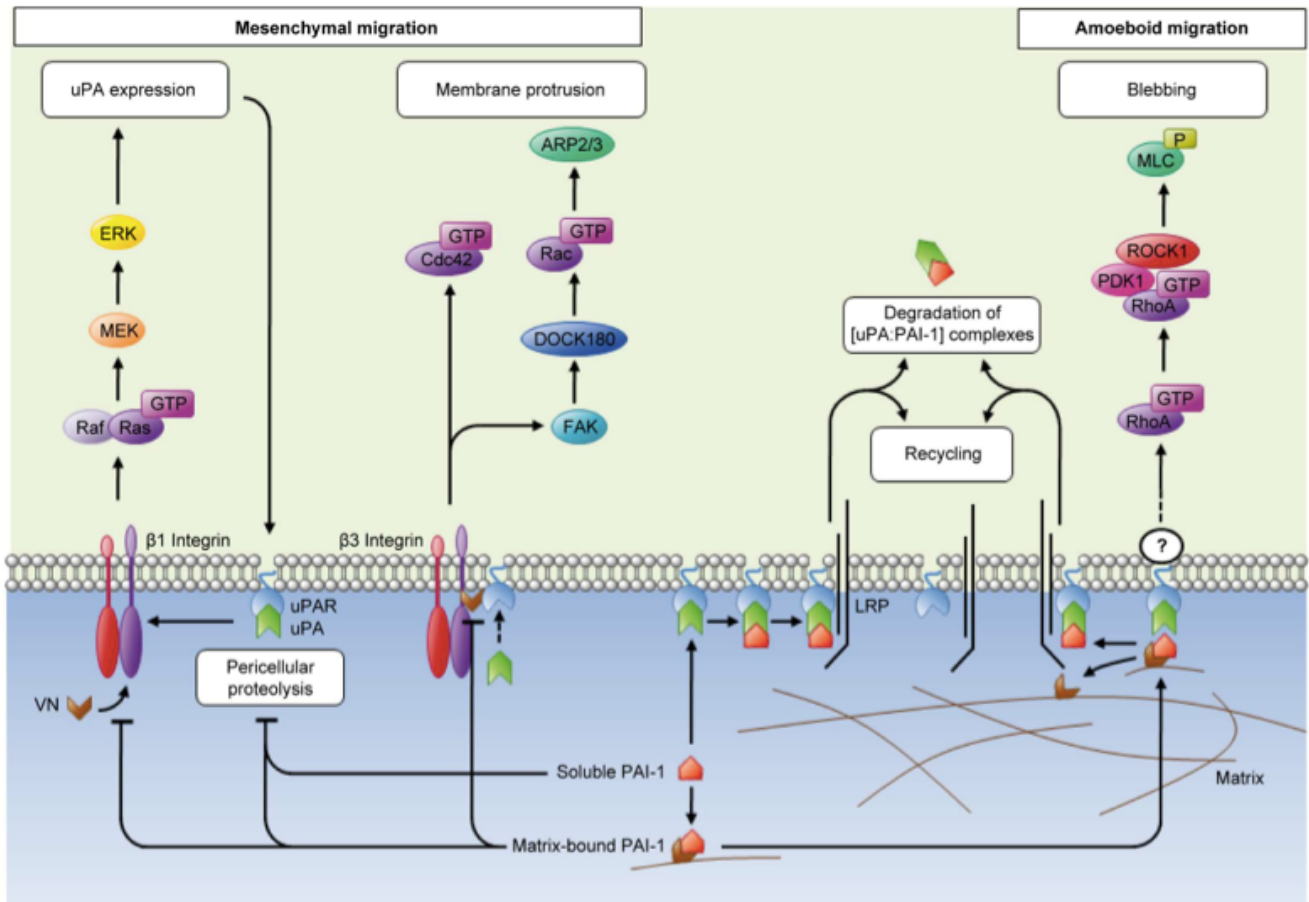


là est la preuve de l'existence de Dieu.

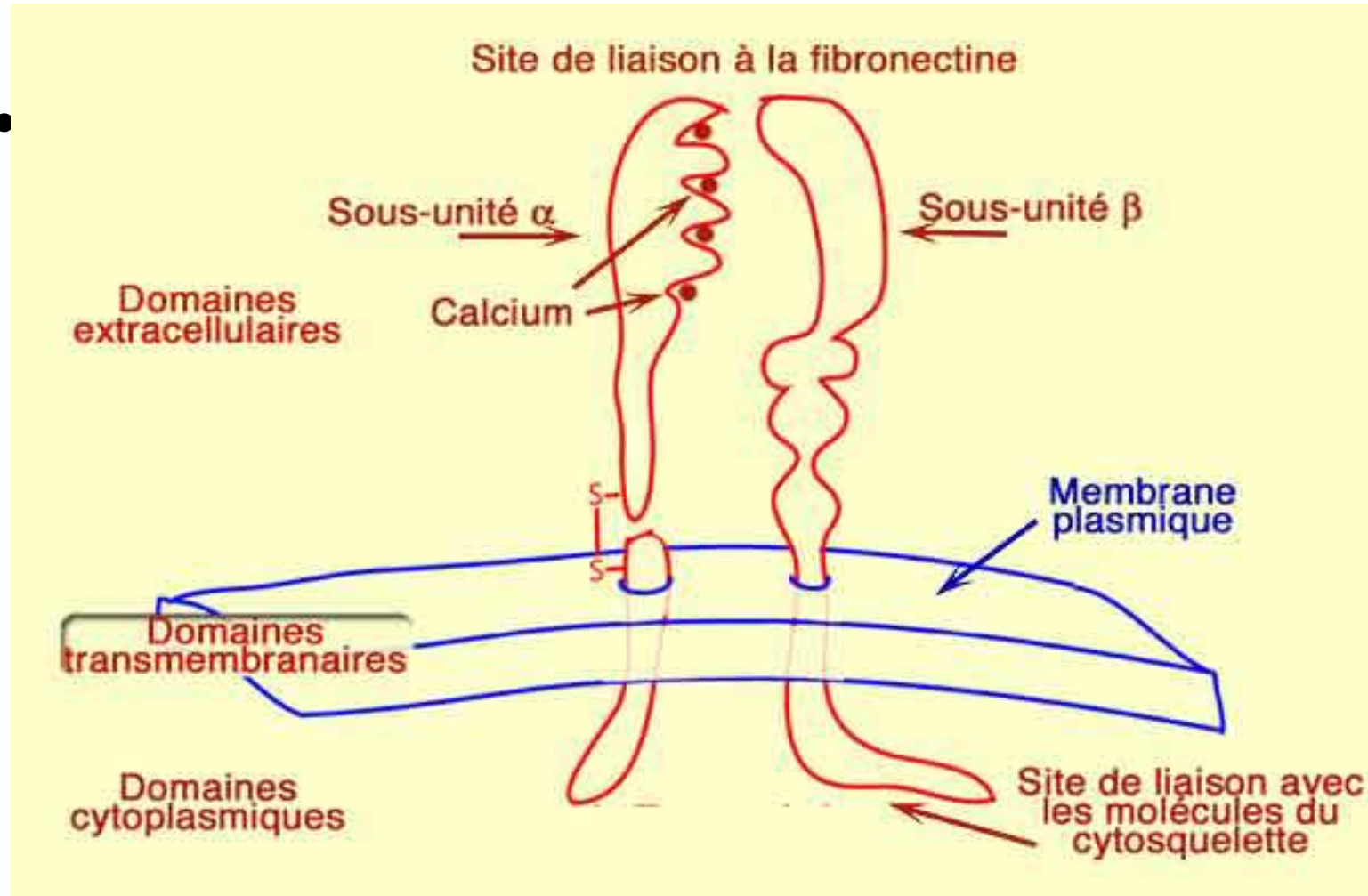
# ... en Biologie cellulaire

- On part de faits connus (sources bibliographiques)
- Conviction
- Voies moléculaires potentielles
- Rôle d'une molécule
  - blocage systématique de l'expression
  - sur exprimer
  - inhiber la surexpression
  - Souris -/-, +/+
- « Modèle »
- Lien avec autres niveaux de connaissances
- Ou d'autres disciplines..

# • Modèle en biologie un exemple



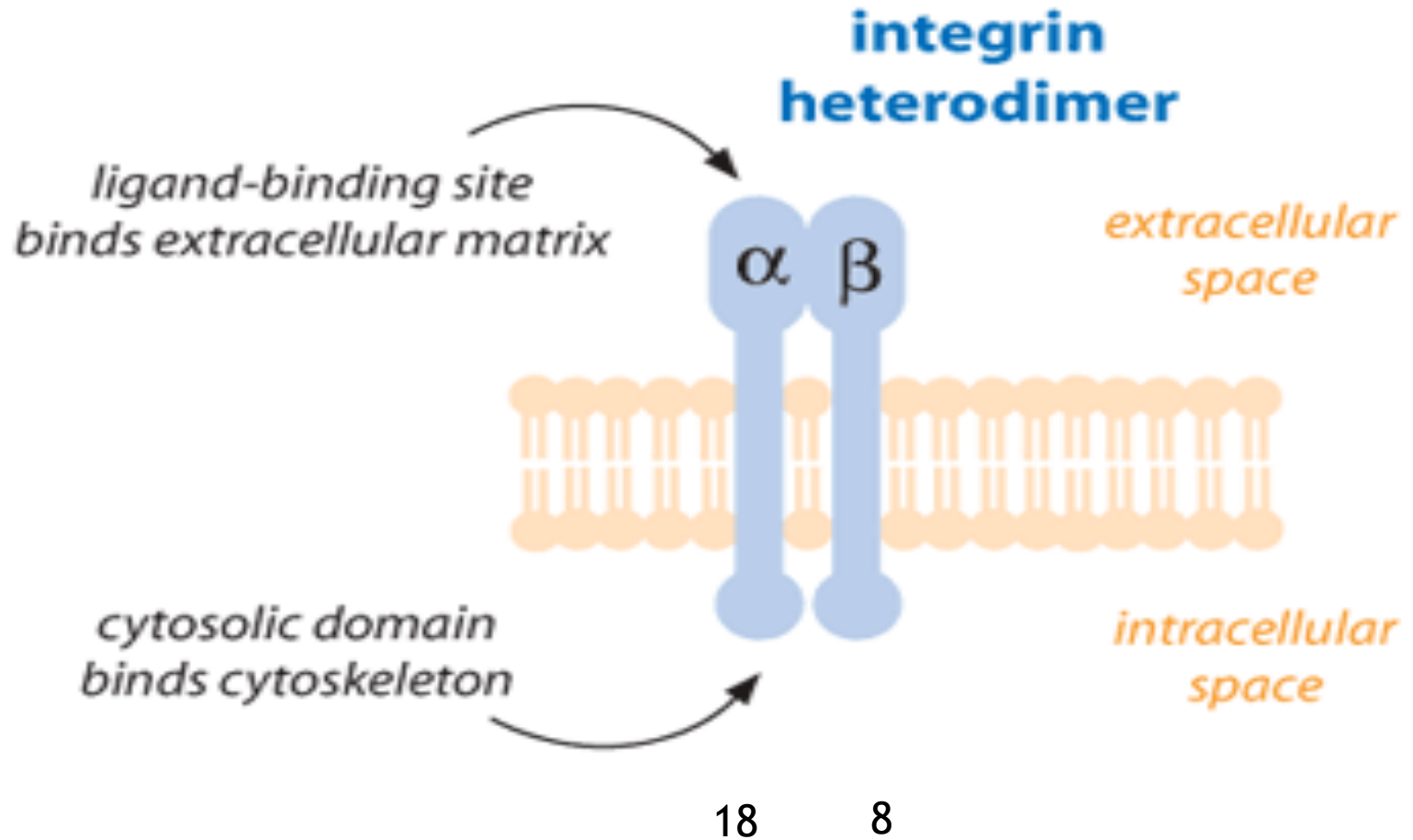
## Un autre exemple, les intégrines



Représentation très schématisée d'une molécule d'intégrine impliquée dans l'adhérence cellulaire ; ici 2 chaînes associées dans la reconnaissance de la fibronectine



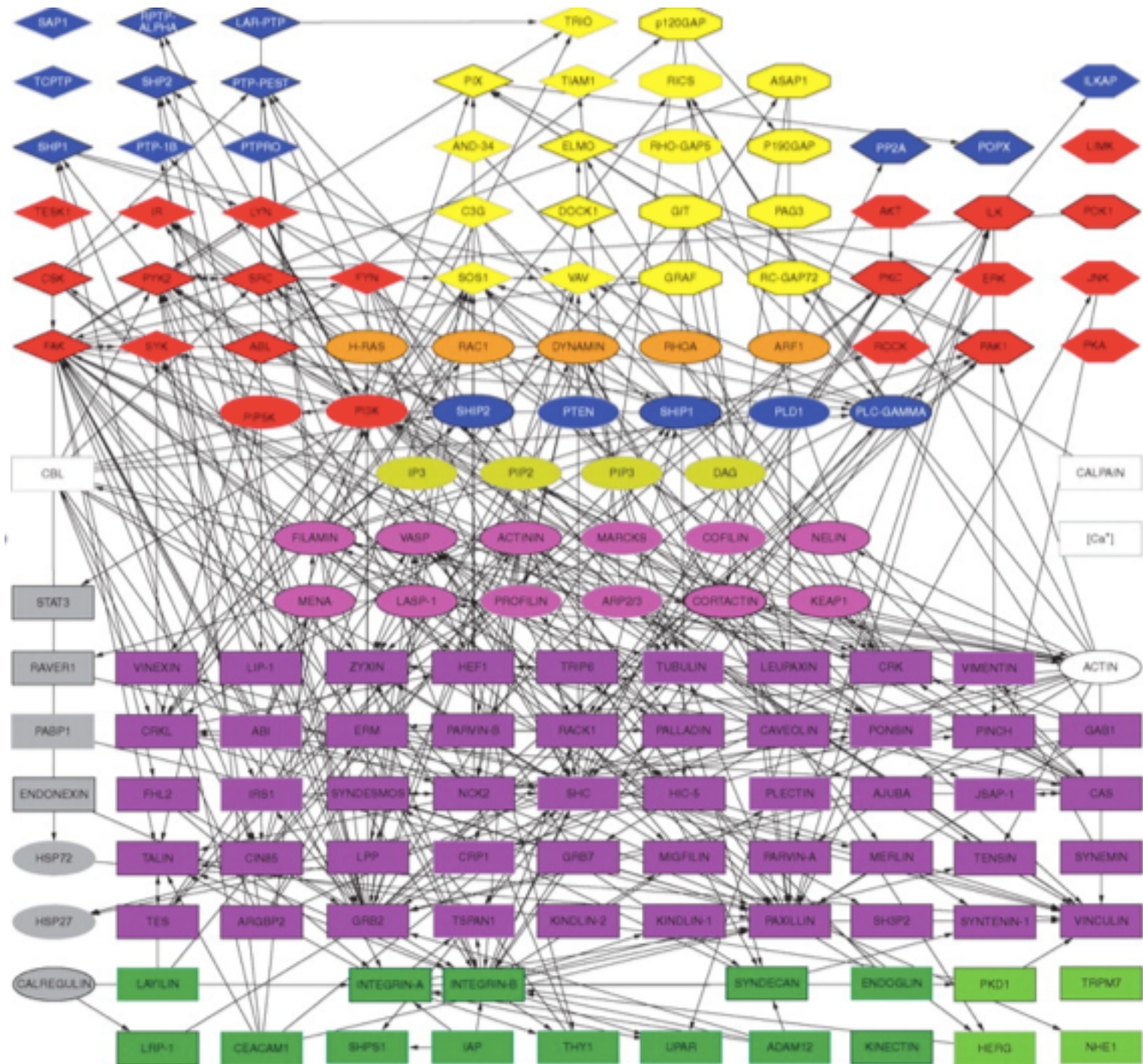
# structure



24 heterodimères connus  
chez l'Homme

## l' exemple des intégrines

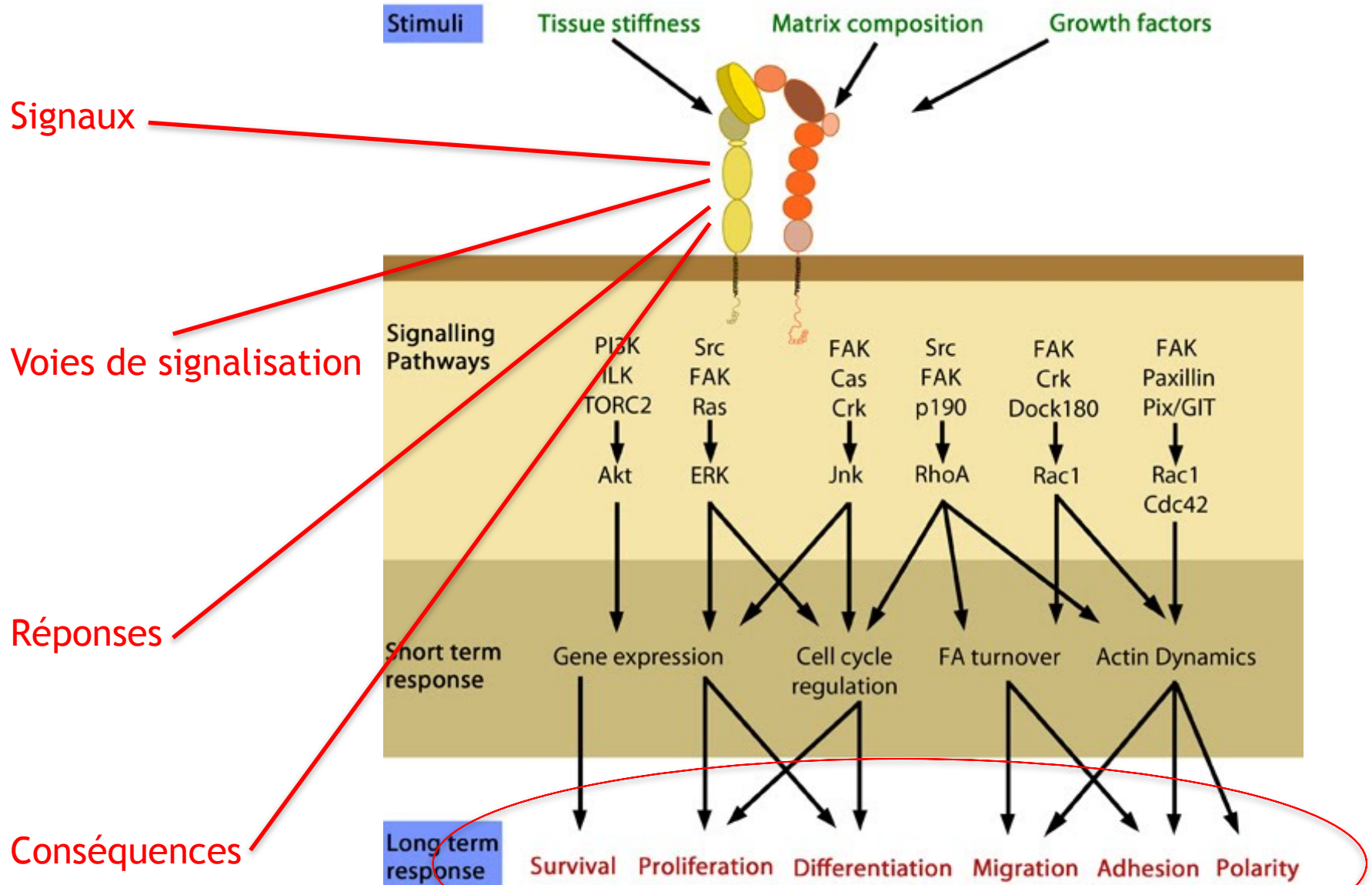
- **Intégrines : super connaissances**
  - Environ 13 000 résultats pour 2016 !
  - Adhésome
  - Très peu de synthèse pluridisciplinaire (la biomécanique est rarement prise en compte)







# Echelles

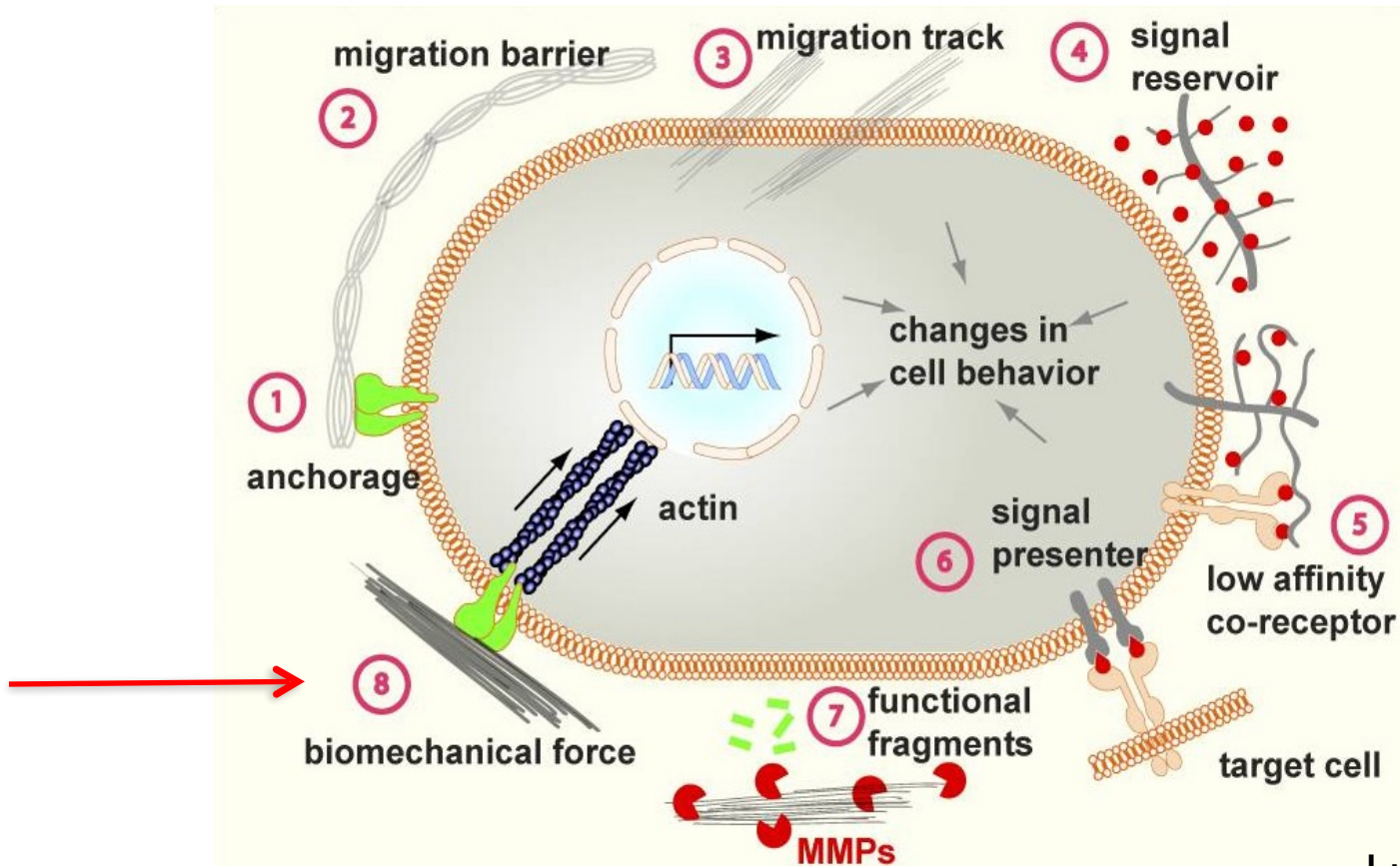


## l' exemple des intégrines

- **Intégrines : super connaissances**
  - Environ 13000 résultats pour 2016 !
  - Adhésome
  - Réseau ; carte fonctionnelle
  - Peu de synthèse pluridisciplinaire



# Implications des intégrines



Lu, Weaver et al. 201

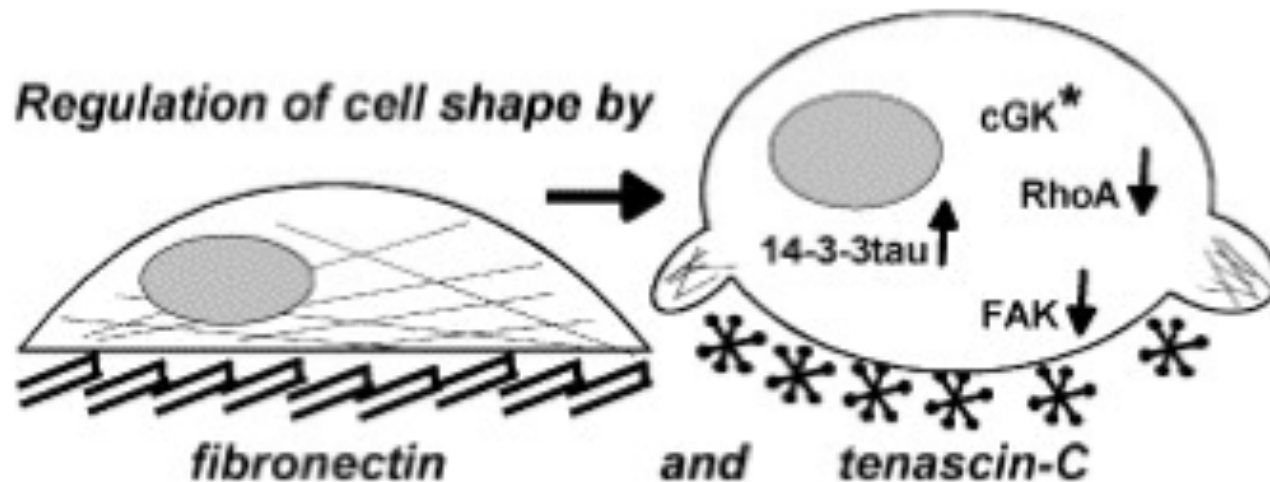
# Au delà des intégrines : le microenvironnement

## régulateur de morphologie cellulaire

Structure de réseaux (collagène, élastine, fibronectine) formant un

ensemble complexe au rôle pléiotropique (plusieurs  
phénotypes.) L'extracellulaire comprend en particulier des protéines auxquelles se lient  
des récepteurs divers.

L'adhésion cellulaire, et ses conséquences sur le devenir de la cellule, sa morphologie  
en premier lieu, devient un véritable objet d'étude..





Les intégrines, fin..  
Microenvironnement 1ère

- **Intégrines : essentielles et suffisantes ?**
  - Migration intégrine indépendante...
- **Local/global**

# Histoire des sciences biologiques

- Histoire des découvertes
- Histoire des outils...
  - » Les yeux
  - » Le microscope
  - » Les séquenceurs d'ADN
- Les limites expérimentales
- Les modes (les exemples de l'embryologie, retrovirus, etc)
- Les chercheurs : le hasard ou la nécessité....

# Biologie expérimentale : le coût !

video

# Histoire des sciences biologiques

- Histoire des découvertes
- Histoire des outils...
  - » Les yeux
  - » Le microscope
  - » Les séquenceurs d'ADN
- Les limites expérimentales
- Les modes (les exemples de l'embryologie, retrovirus, etc)
- Les chercheurs : le hasard ou la nécessité....
- Les publications en bio exigent l'utilisation de plusieurs techniques ou approches !

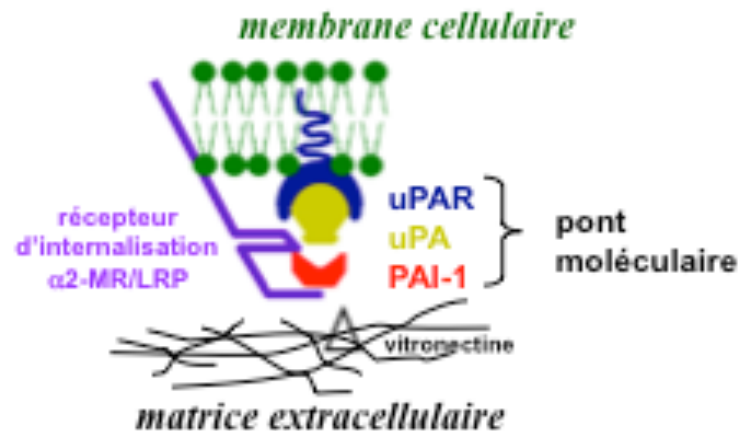
# PAI 1 protéine matricielle

Complexe moléculaire  
de force faible  
comparé aux  
intégrines

Intimement lié au processus cancéreux car  
inhibiteur d'un acteur essentiel de la migration  
par protéolyse

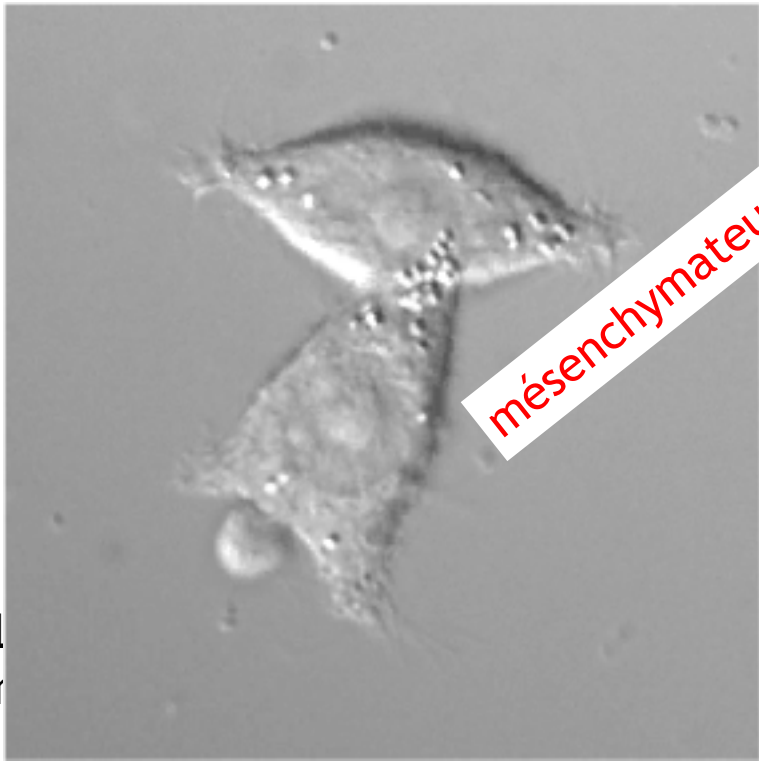
Protéine matricielle

Impliqué dans la migration *per se*  
(i )

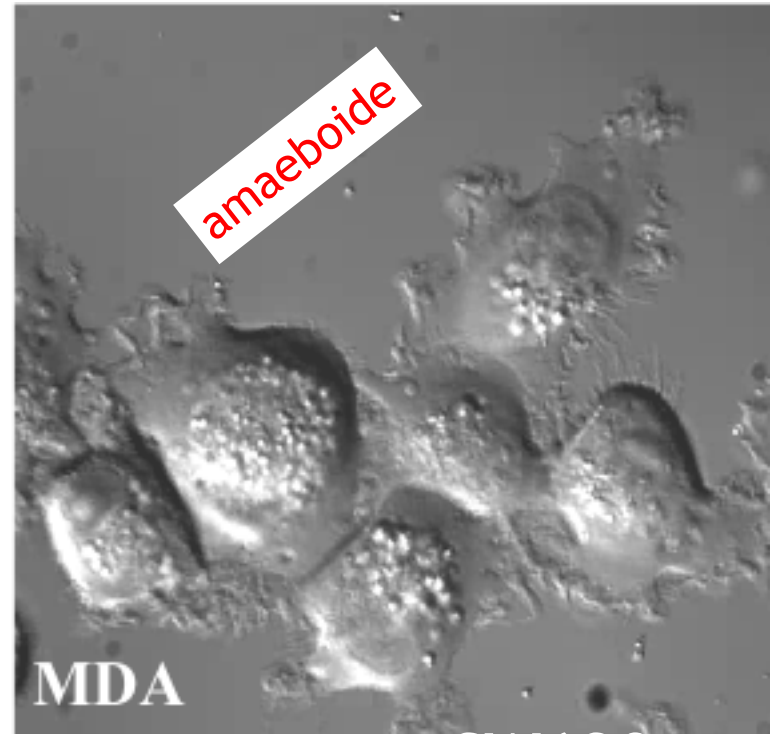


# Selon le microenvironnement

La morphologie de cellules cancéreuses épithéliales  
sur collagène sur PAI1



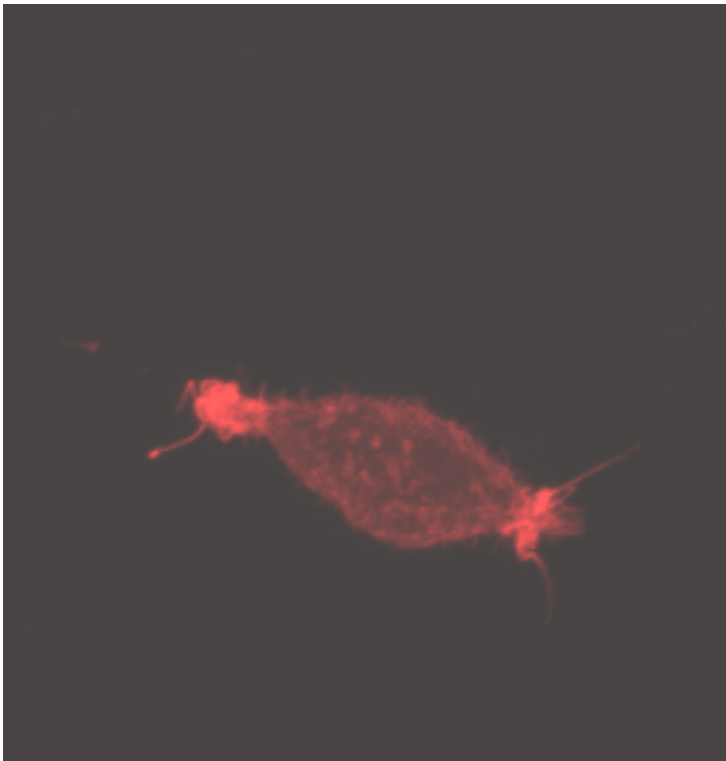
Sur collagène les cellules s'étalent en 3h. Initialement arrondies, elles développent des filopodes, des lamellipodes, s'allongent et forment des câbles de stress.



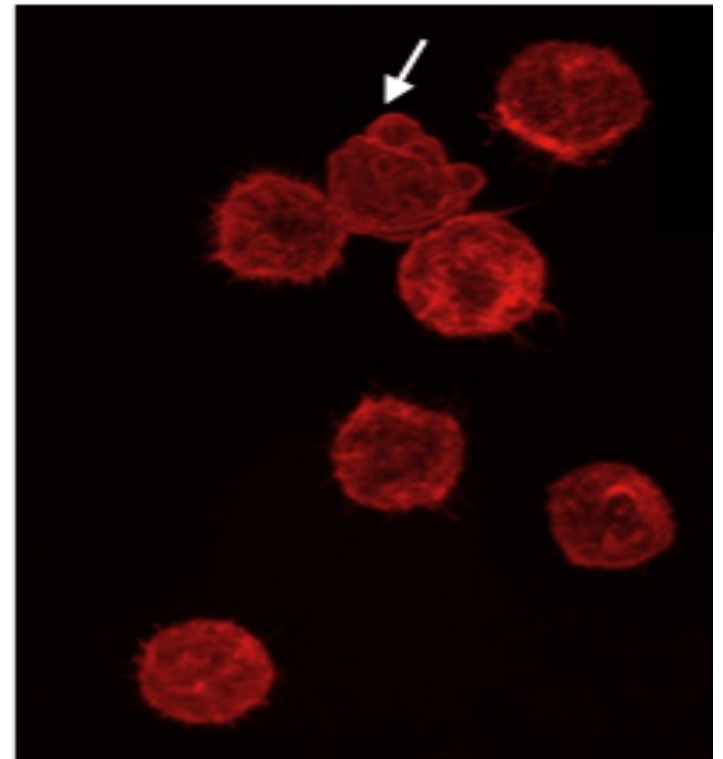
Sur PAI-1 les cellules conservent leur forme ronde initiale et présentent des bourgeonnements membranaires (blebs).

L'organisation des **filaments d'actine** du cytosquelette peut être mise en évidence à l'aide d'un marquage à la phalloïdine rhodaminée •

**collagène 5 mg/cm<sup>2</sup>**

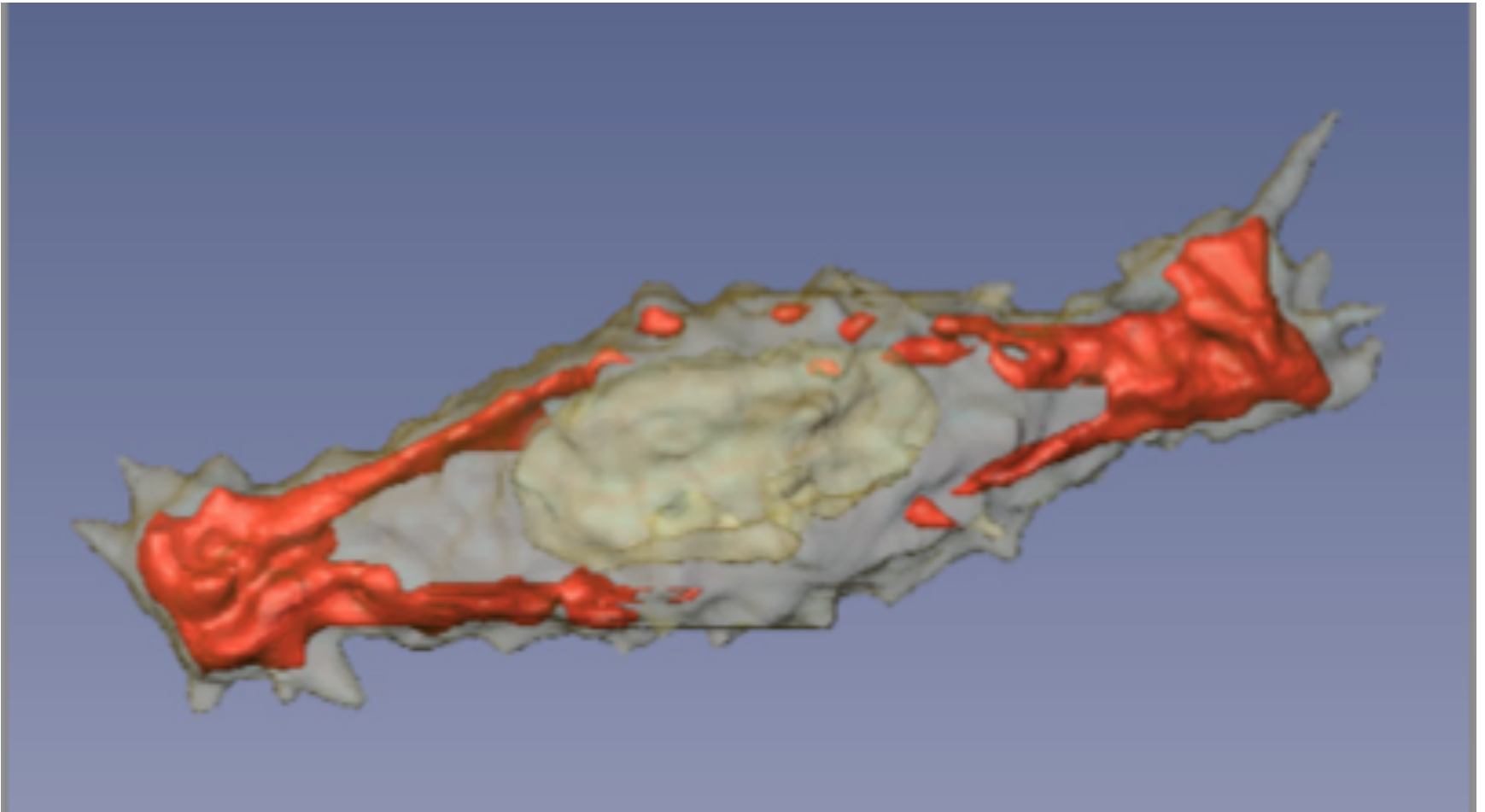


**PAI-1 20 mg/cm<sup>2</sup>**



# Reconstruction 3D

## Seuillage à 20%

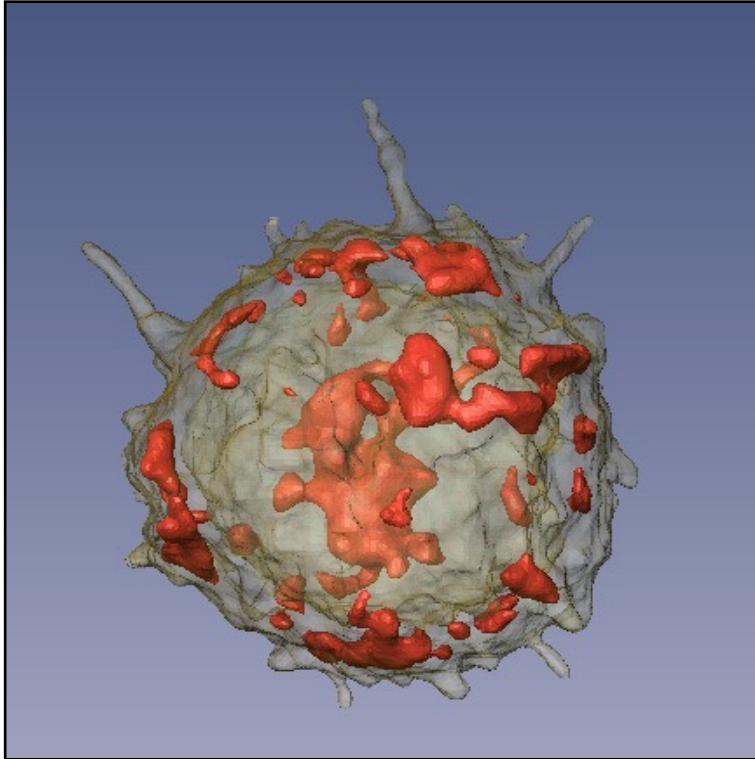


➤ Structure actinique en câble de stress caractéristique d'un étalement durable



# Reconstruction 3D

## Seuillage à 20%

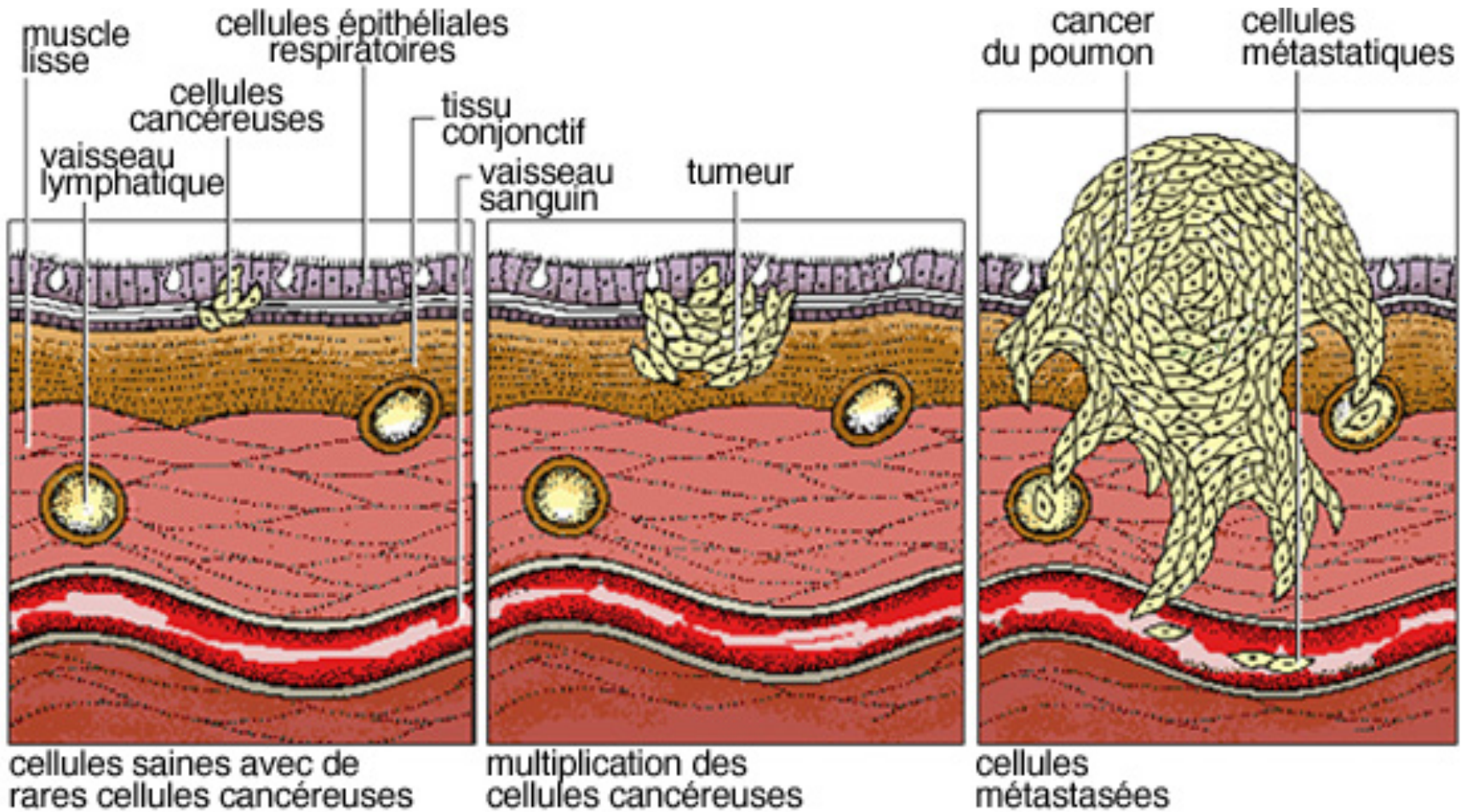


Plus l'intensité de marquage éliminée lors du seuillage est importante, plus le cytosquelette dense de la cellule devient observable

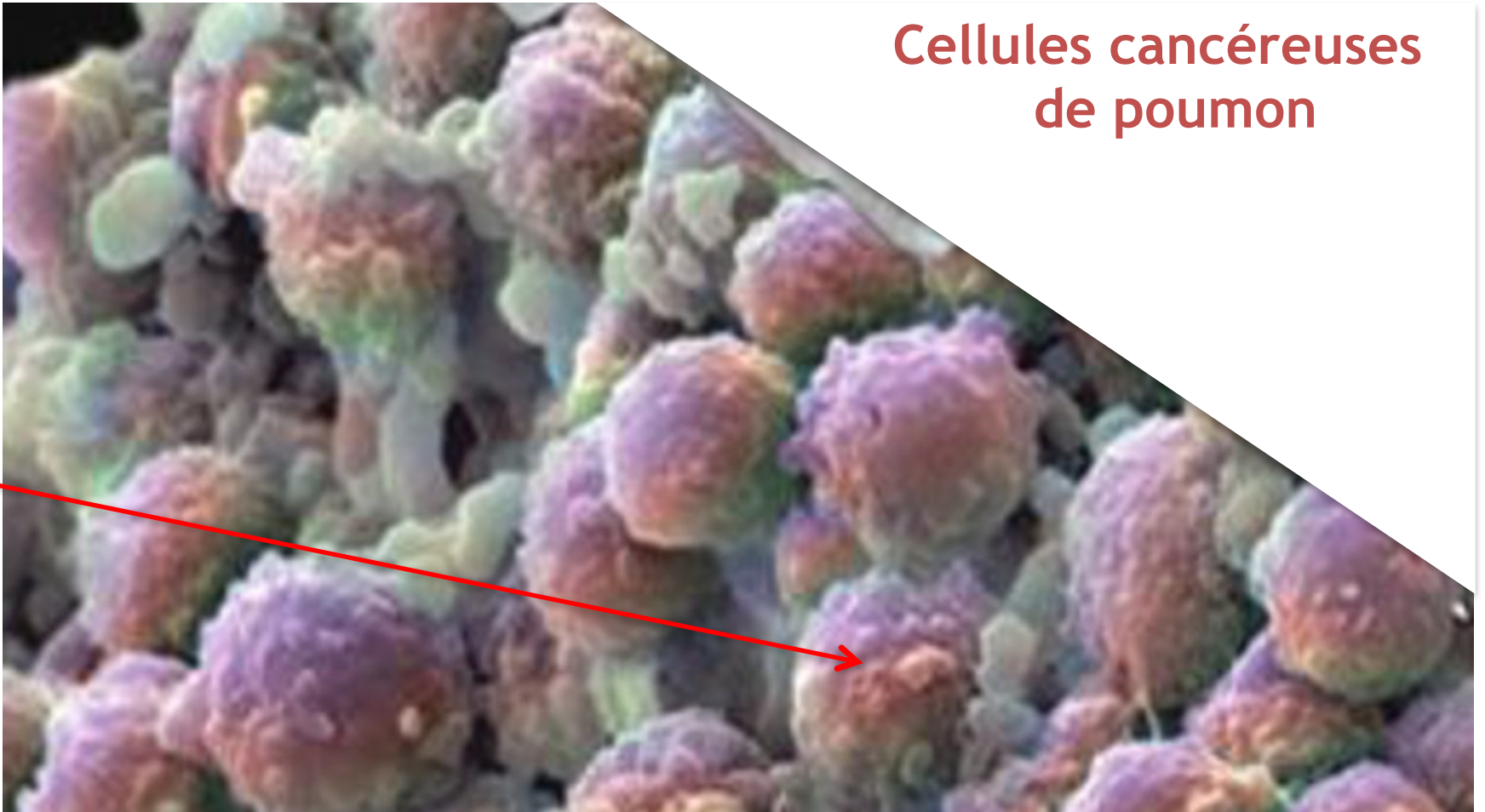
# Donc PAI 1 protéine matricellulaire

- Est susceptible de modifier le comportement cellulaire (morphologie, et donc adhérence et donc migration....)
- Est impliqué dans des modifications morphologiques majeures (concentrations !)
- Même si cela ne concerne que certaines cellules...
- Pourrait être lié à la formation de métastase par échappement non canonique..

# Invasion tumorale

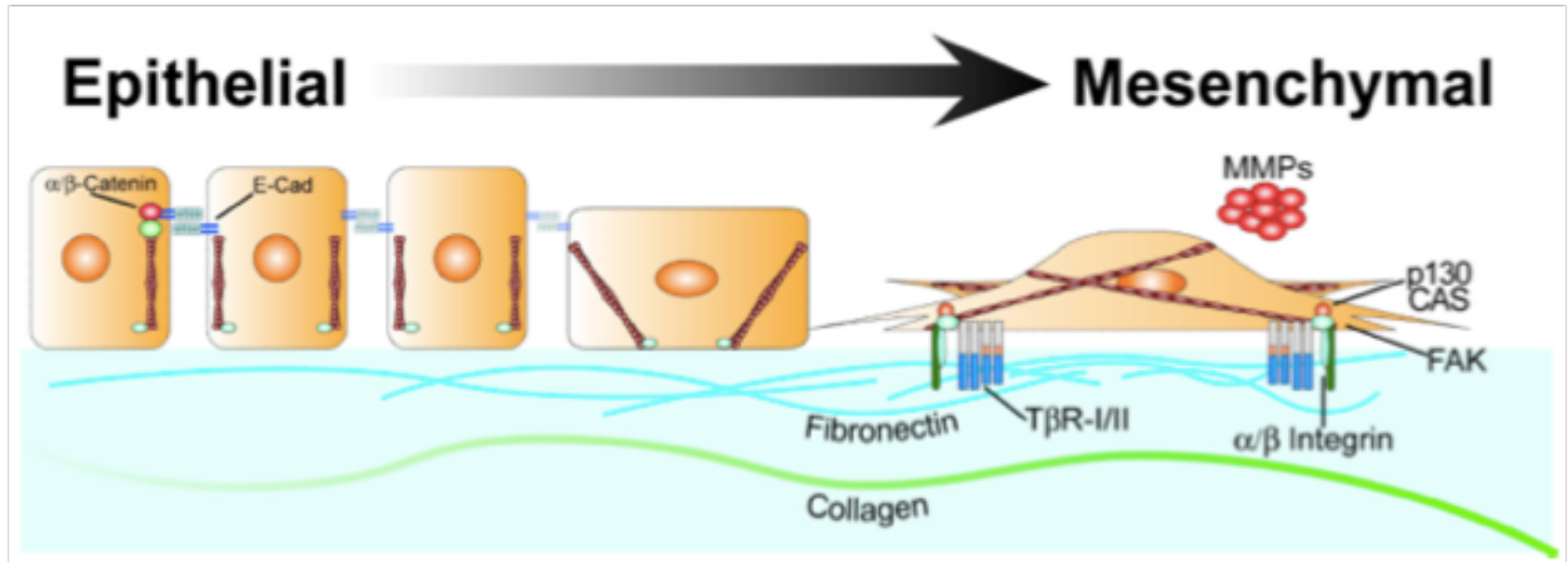


## Cellules cancéreuses de poumon



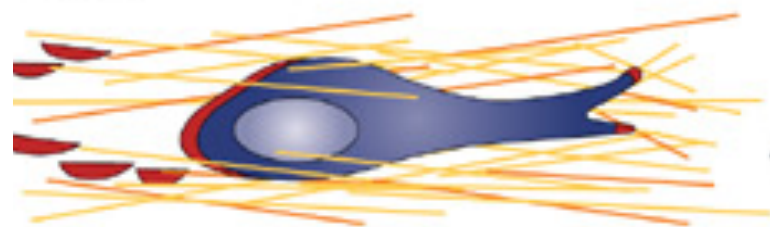
Blebbs... donc morphologie amaeboide donc transition cellulaire.

# Transition épithélio-mésenchymateuse





Mesenchymal



Mesenchymal–amoeboid transition



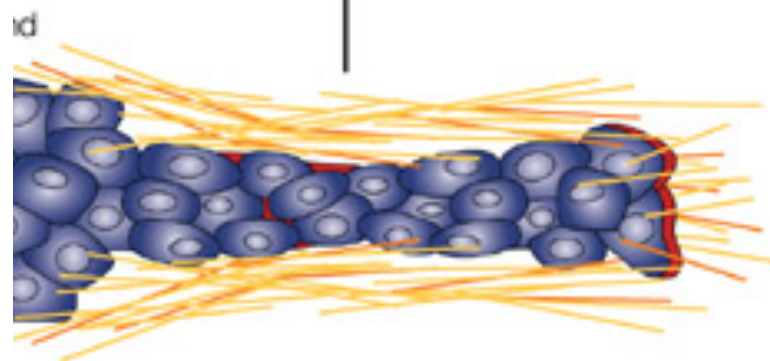
~~Processes~~

Amoeboid



Epithelial–mesenchymal transition

~~Cadherins~~

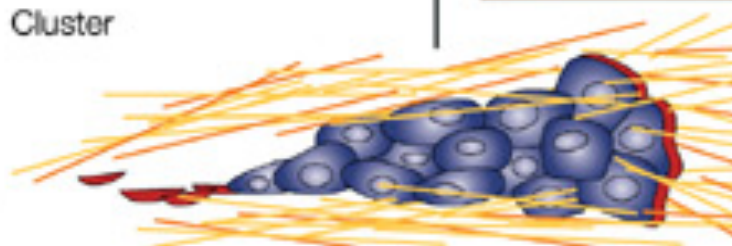


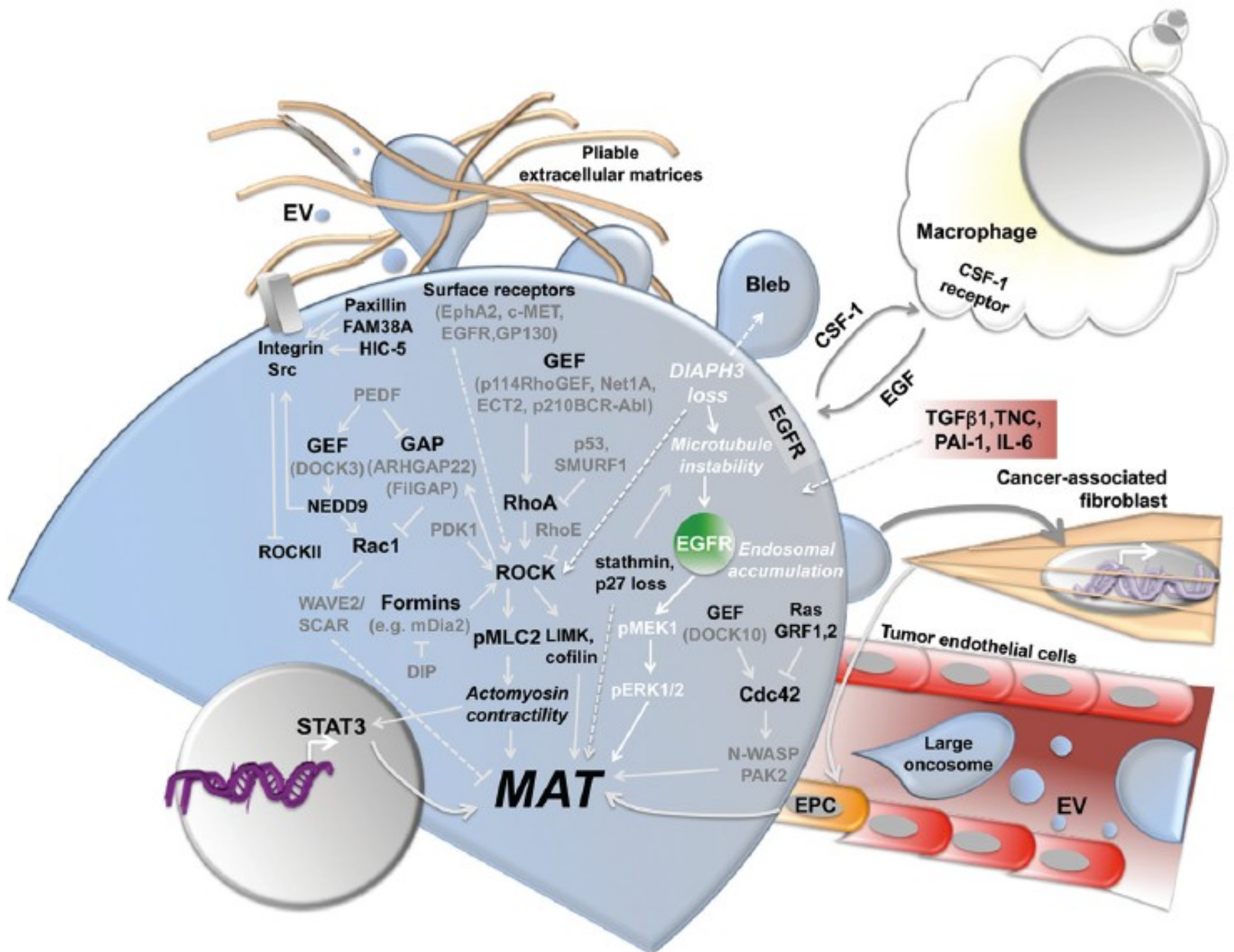
Cluster



~~$\beta$ 1 integrins~~

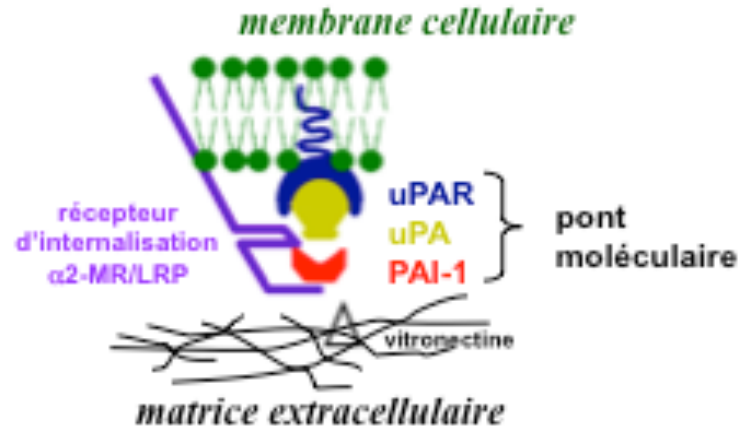
Collective–amoeboid transition





# PAI 1 protéine matricellulaire

Complexe moléculaire  
de force faible  
comparé aux  
intégrines



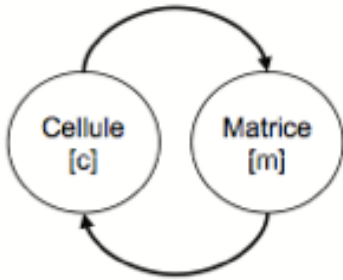
Intimement lié au processus cancéreux car  
inhibiteur d'un acteur essentiel de la migration  
par protéolyse

Protéine matricellulaire

Impliqué dans la migration cellulaire :  
peut il intervenir dans la transition mésoenchymo  
amaeboide ?

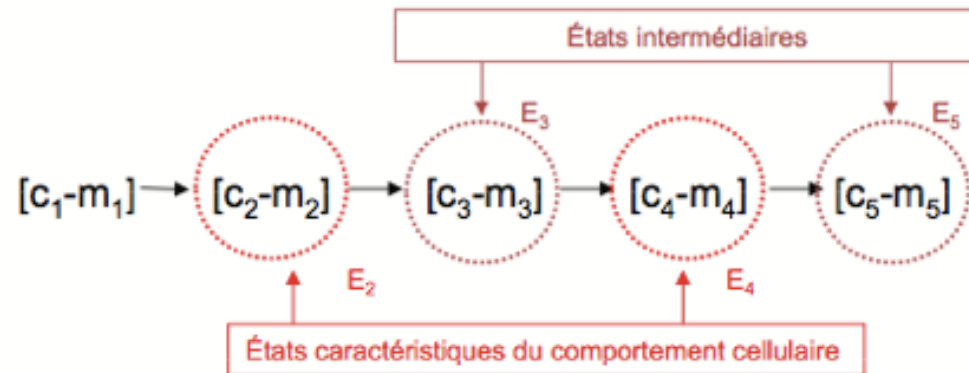


# Dynamique du microenvironnement



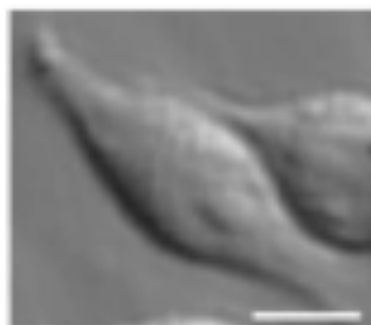
Un « équilibre » cellule / matrice en constant remaniement

- Modifications des propriétés d'adhérence des cellules
- Régulation des voies de signalisation intracellulaires
- Modifications du comportement cellulaire

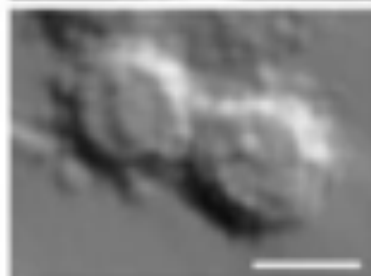


**A**

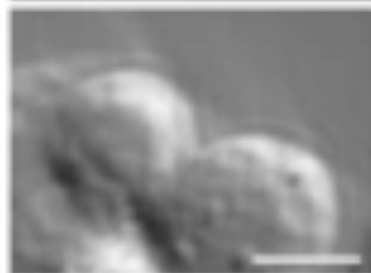
**Spindle-shaped  
morphology**

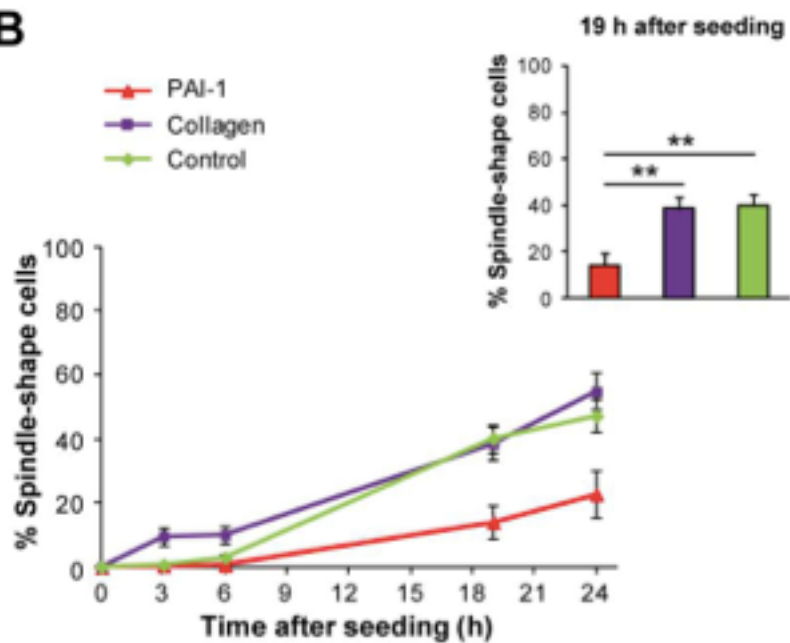
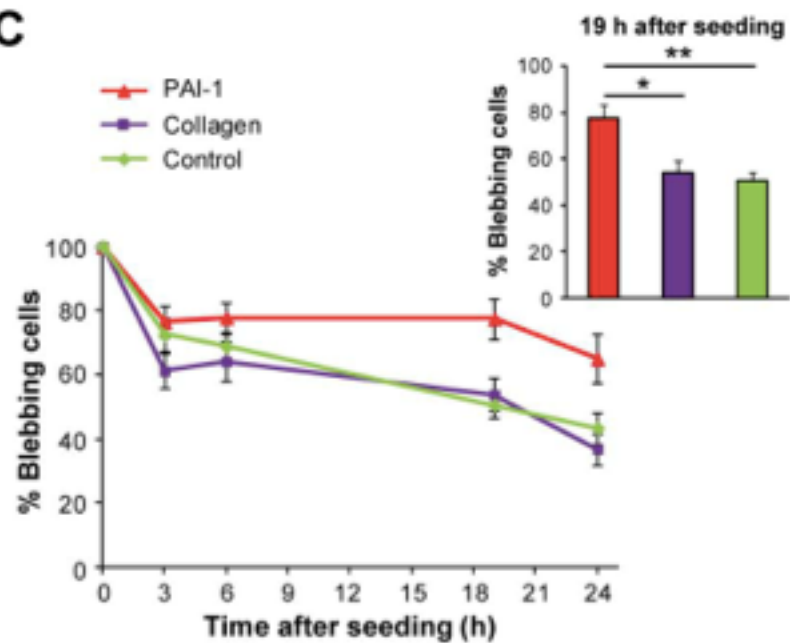


**Blebbing  
morphology**



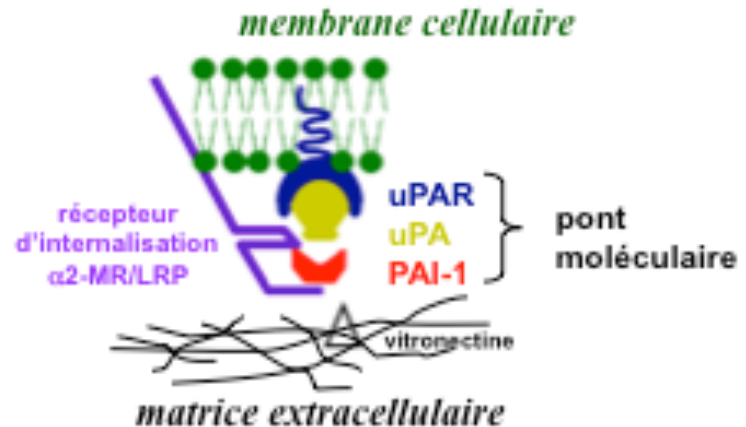
**Round  
morphology**



**B****C**

# Complexe tripartite

Développant des forces faibles comparé aux intégrines

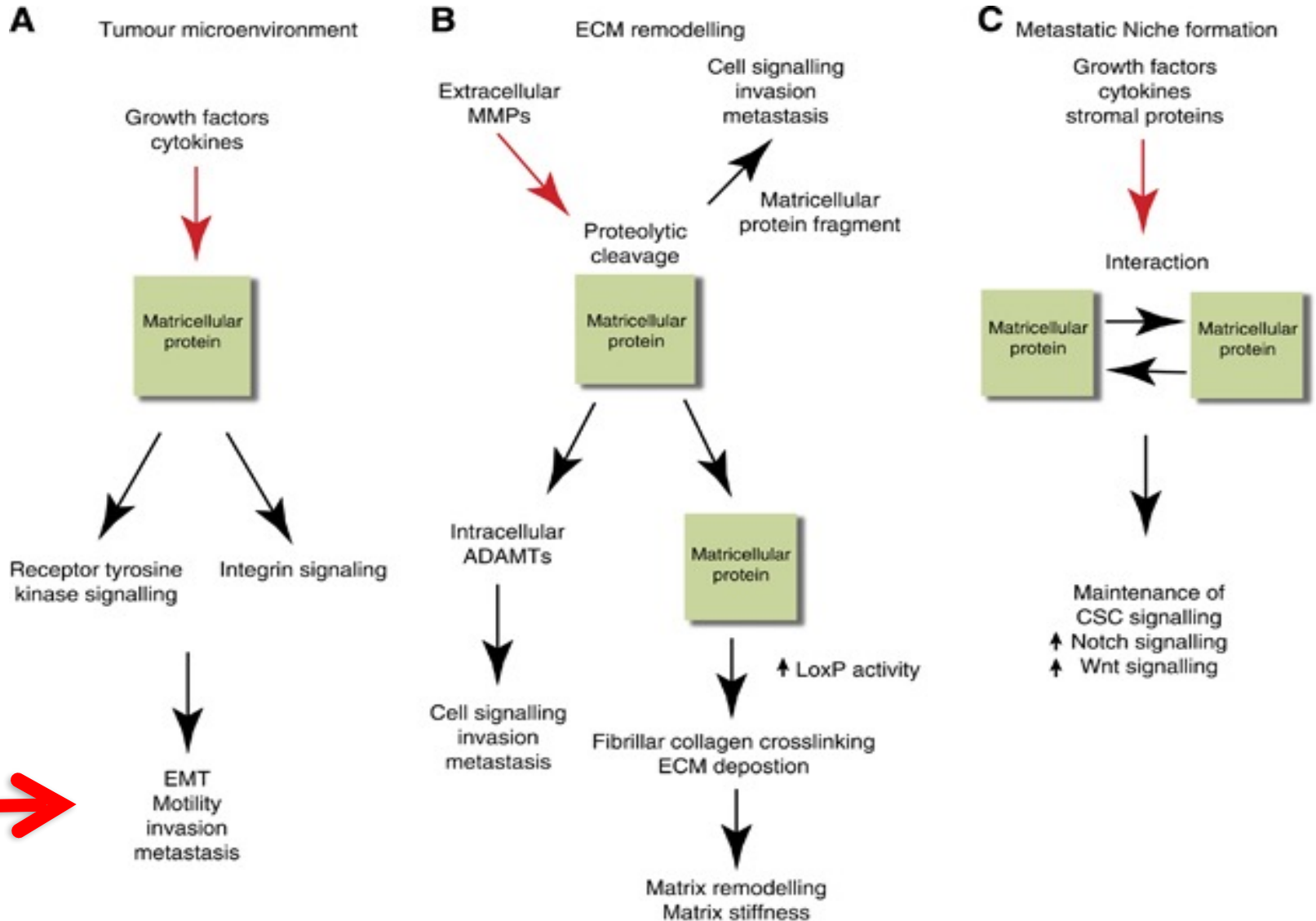


Intimement lié au processus cancéreux car inhibiteur d'un acteur essentiel de la migration par protéolyse

Impliqué dans la migration (i)

**PAI-1 est une protéine matricellulaire : impliquée dans la transition mésenchymo amaeboide**

# Assemblages moléculaires



Rôles des protéines matricellulaires dans le microenvironnement tumoral et la niche métastatique (Wong and Rustgi 2013)

# PAI 1

- « L'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son micro-environnement.
- La valeur pronostique de ces biomarqueurs est acquise avec un niveau de preuve élevé de type 1 dans le rapport d'expertise de l'Institut national du cancer (INCa) permettant d'identifier des sous groupes de patientes ayant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (N-) en fonction du risque de récurrence et permettant ainsi d'affiner nos indications de chimiothérapie adjuvante (CTA).

<<

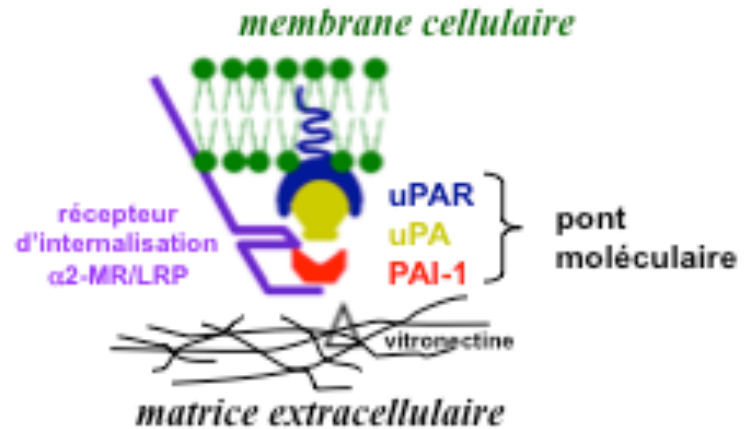
- [Cancer du sein : surdiagnostic, surtraitement](#)
- pp 264-265
- Utilisation de uPA-PAI-1 dans les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire pour indiquer ou pas une chimiothérapie adjuvante, à propos de 120 cas
- L. Vénat-Bouvet, V. Fermeaux, N. Saidi, J. Monteil, J. Mollard, Y. Aubard, I. Jammet, N. Tubiana-Mathieu

**Le niveau de preuve en médecine**  
**Le "niveau de preuve" en épidémiologie**  
*Françoise Jauzein, INRP, octobre 2005*

<p>Essais comparatifs randomisés          (ECR) de forte puissance          Méta-analyses d'essais          randomisés</p>	<p>Etude          d'intervention          Etude          d'intervention</p>	<p>1</p>	<p><b>A</b>          Preuve          scientifique          établie</p>
<p>Essais comparatifs randomisés          (ECR) de faible puissance          Etudes comparatives non          randomisées          Etudes de cohortes</p>	<p>Etude          d'intervention          Etude          d'intervention          Etude          d'observation</p>	<p>2</p>	<p><b>B</b>          Présomption          scientifique</p>

# PAI 1 protéine matricielle

Marqueur indépendant  
de mauvais pronostic !



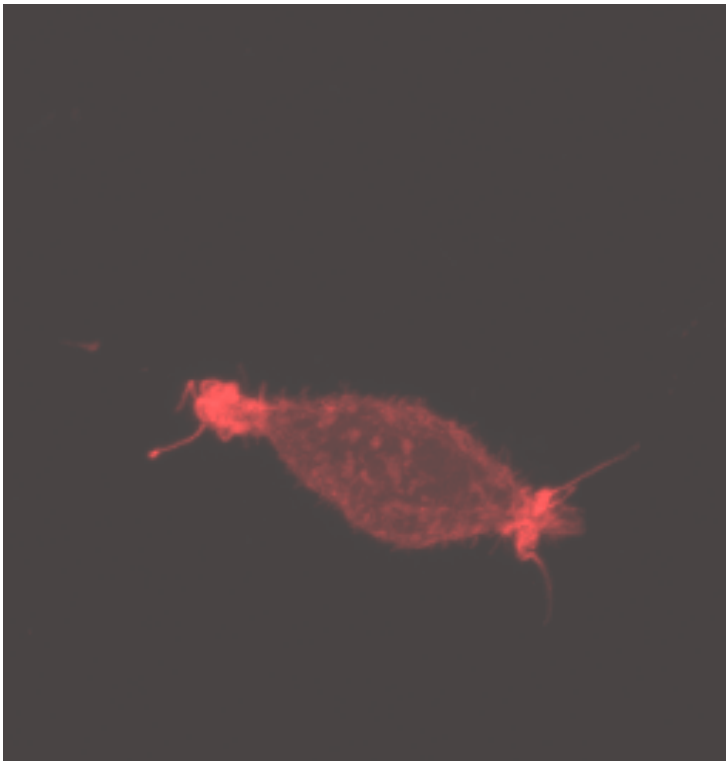


# PAI 1

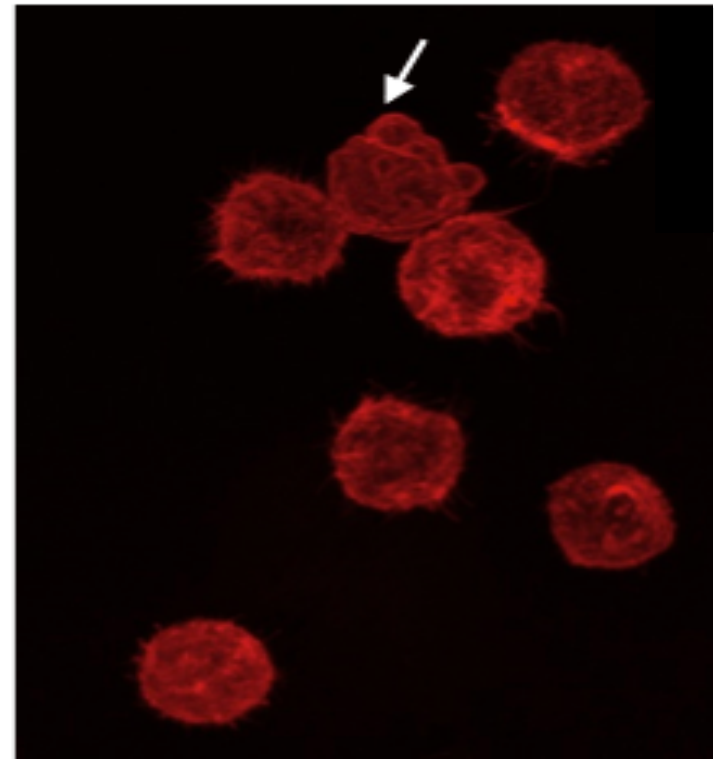
- Protéine matricellulaire
- Approche biomécanique calcul de forces attachement cellules/microenvironnement
- Forces + faibles que pour une intégrine, donc sans doute faut il beaucoup de molécules pour qu'une cellule s'attache...
- Combien de molécules disponibles autour d'une cellule cancéreuse ? qui bouge !
- Par définition elle se multiplie vite et donc tout change autour.

L'organisation des **filaments d'actine** du cytosquelette peut être mise en évidence à l'aide d'un marquage à la phalloïdine rhodaminée •

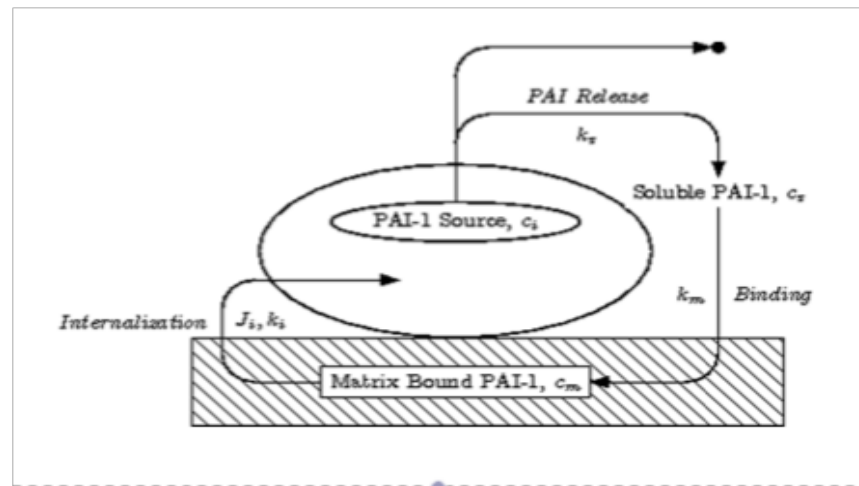
**collagène 5 mg/cm<sup>2</sup>**



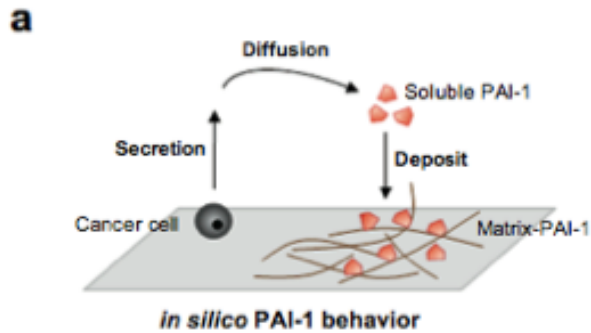
**PAI-1 20 mg/cm<sup>2</sup>**



Flux et évolution de trois conformères de PAI 1 :  
produit dans la cellule, il est secrété sous forme soluble inactive ;  
s'il se lie à la matrice (via la Vitronectine) il devient PAI 1 matriciel actif, puis, s'il est «  
utilisé » par la cellule, il est internalisé et détruit  
image issue de (Malo, Cartier-Michaud, et al. 2010).

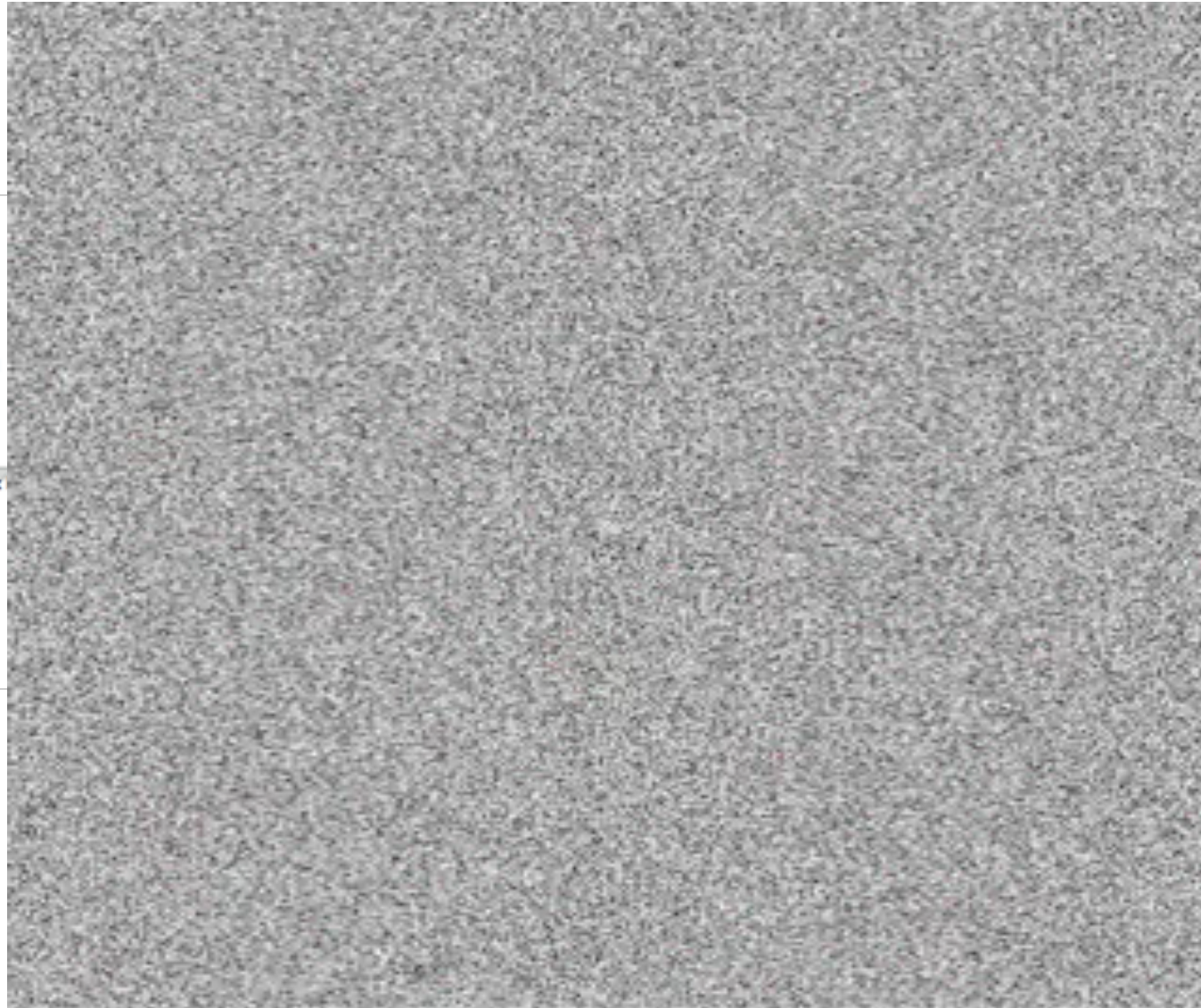
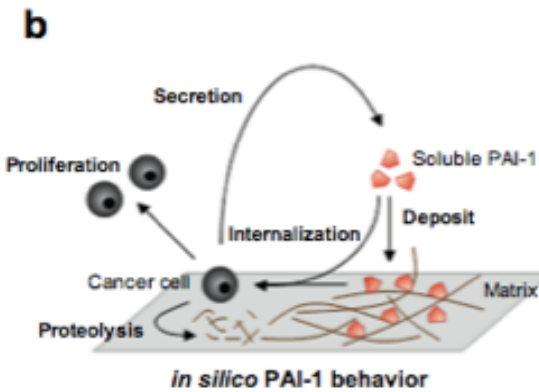


Résultats de simulations du modèle de réaction-diffusion obtenus à partir du simulateur fondé sur la théorie des automates cellulaires.  
Image issue de (Cartier-Michaud, Malo et al., 2012).

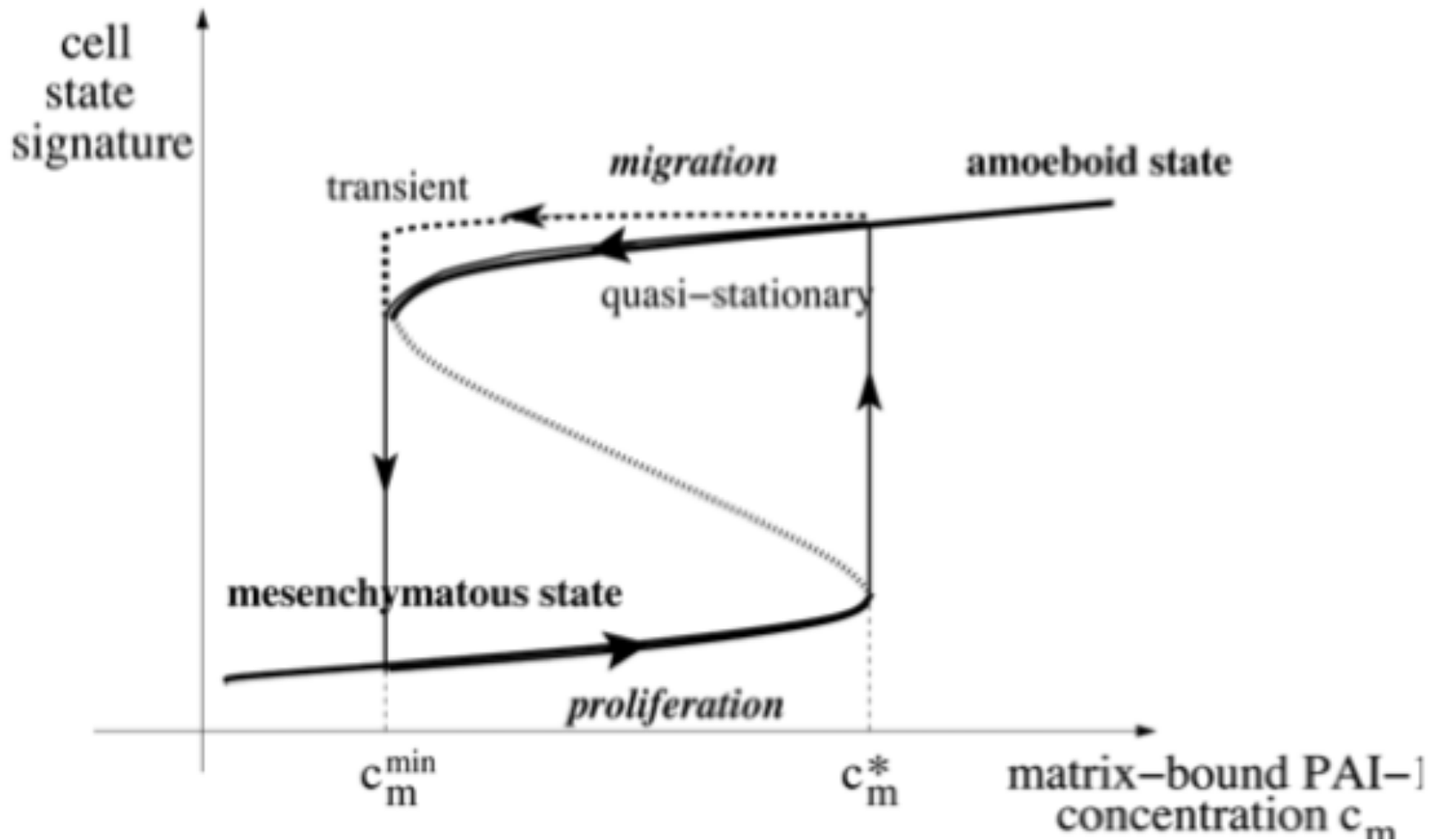


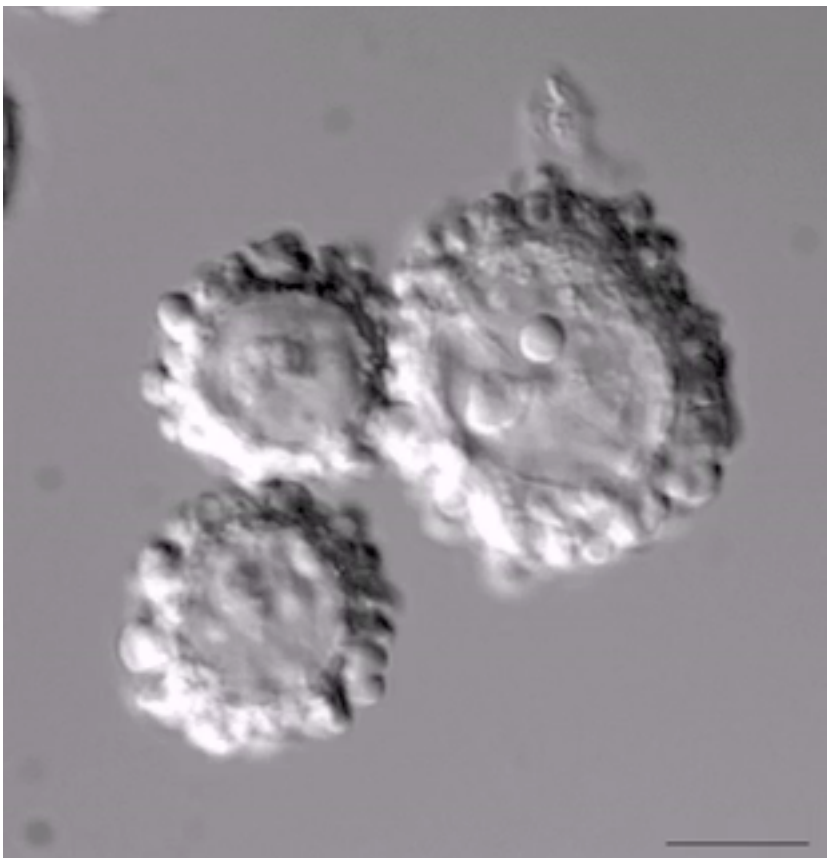
Plausibilité du scénario hypothétique illustré par blebbing in vitro

# Autre simulation multi agents prenant en compte tous les rôles de PAI 1 la multiplication cellulaire, etc

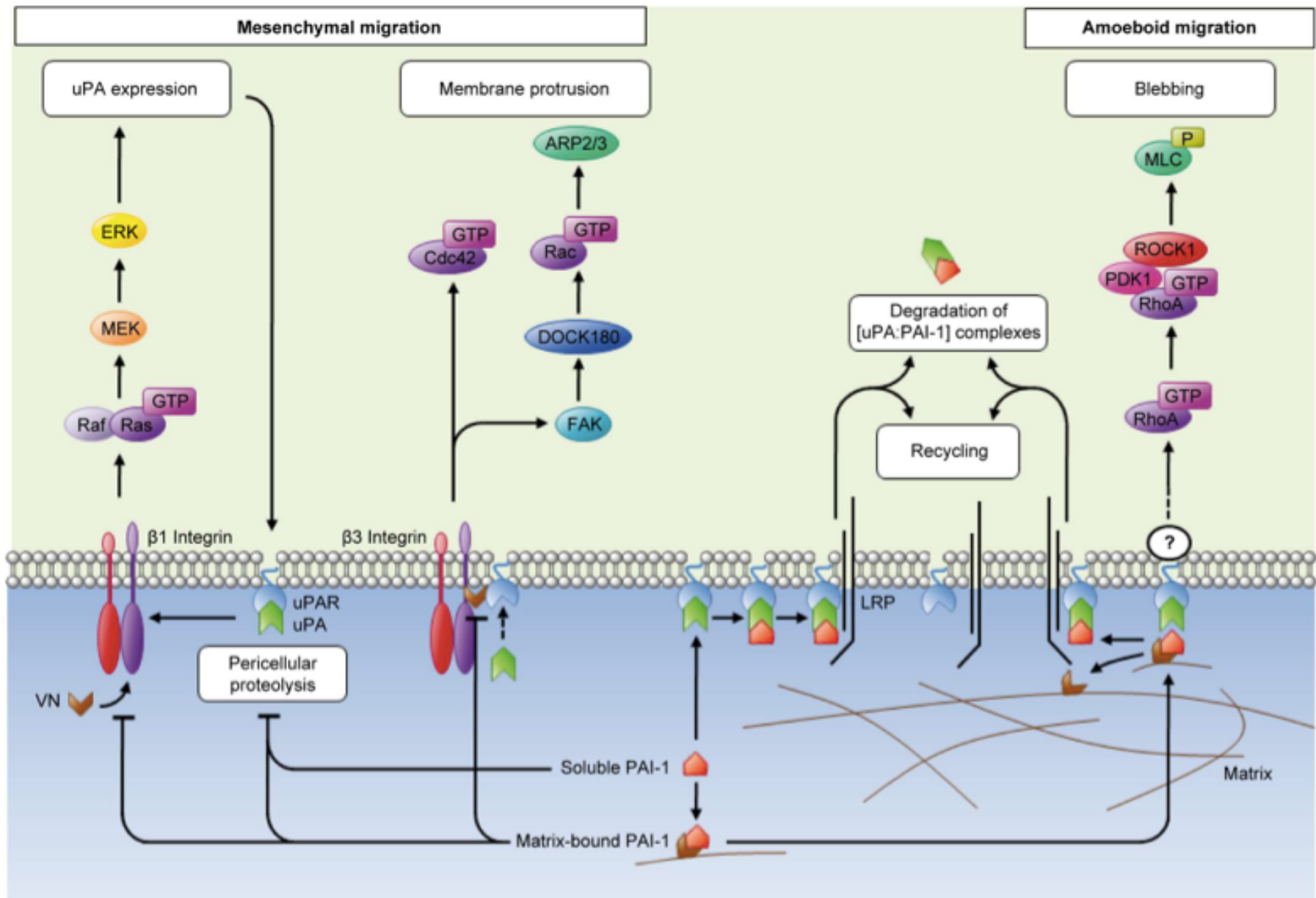


Ainsi, si une cellule mésenchymateuse rencontre du PAI 1....

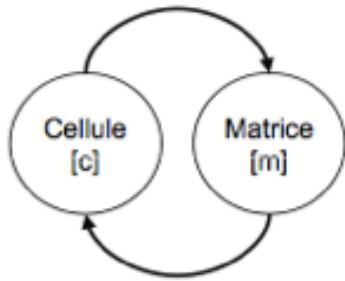






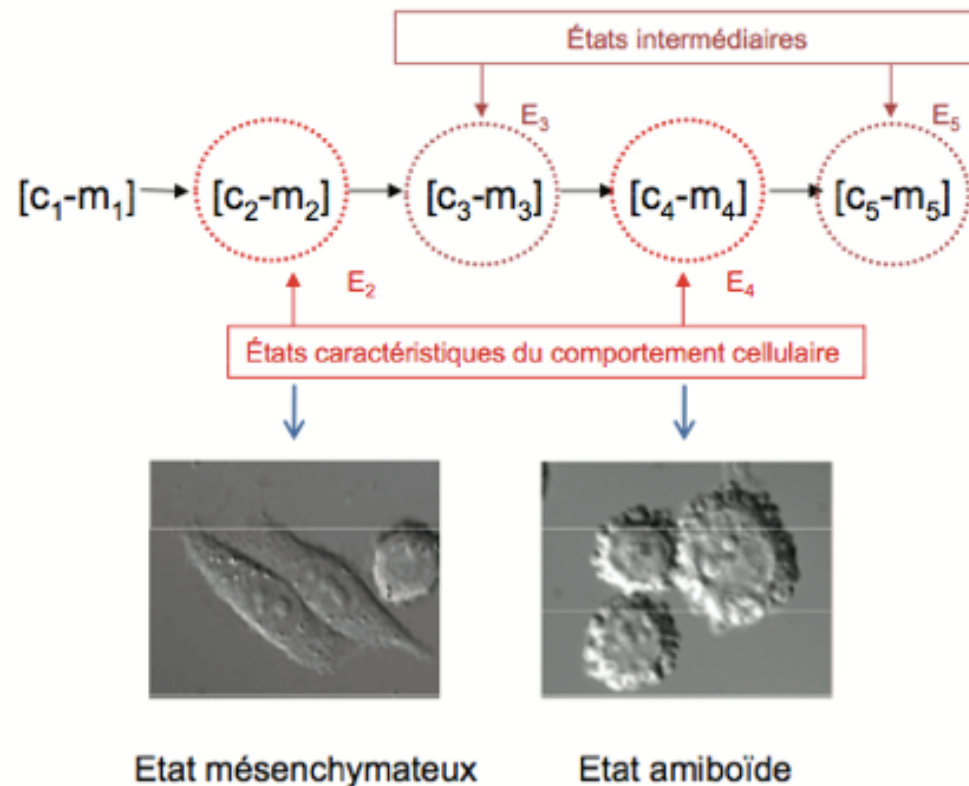


# Dynamique du microenvironnement

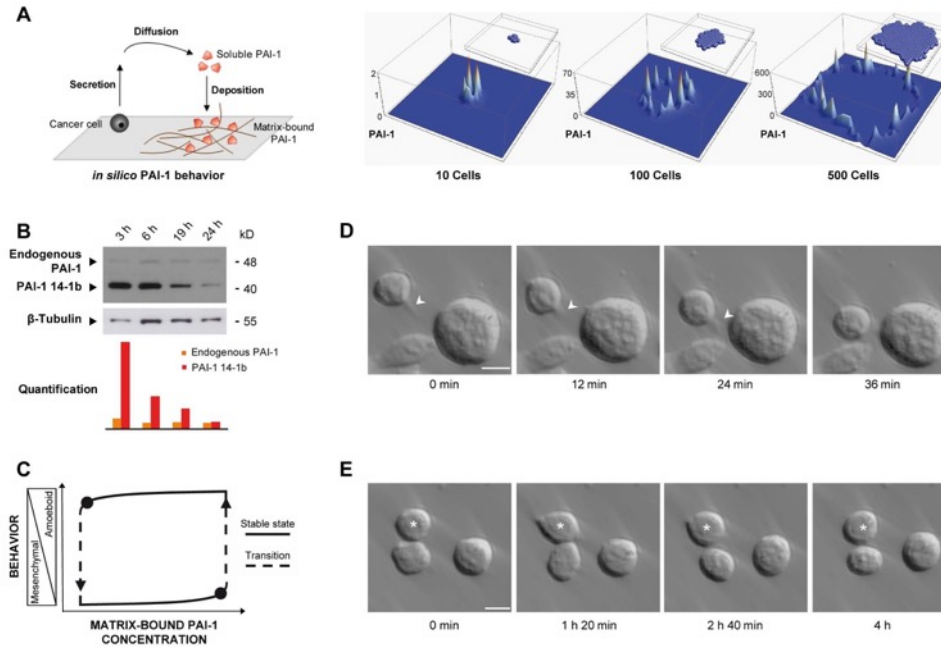


Un « équilibre » cellule / matrice en constant remaniement

- Modifications des propriétés d'adhérence des cellules
- Régulation des voies de signalisation intracellulaires
- Modifications du comportement cellulaire



# Modification rapide morphologie



# Global versus Local

- Ou l'inverse ?
- PAI 1 « marqueur » d'état cellulaire dosé pour diagnostic
- Son rôle local n'a que peu à voir avec la quantité circulante
- Approche de la complexité.. Mais pas encore de la « simplicité ».

# Lien avec Maïmonide ?

- Après avoir longtemps fasciné les historiens, la micro-histoire a perdu de son attrait. C'est aujourd'hui l'histoire globale avec ses vastes horizons qui est à la mode
- Francesca Trivellato, professeure à l'université Yale (Connecticut), propose au contraire dans son livre « **Une exploration des liens commerciaux au XVIII<sup>e</sup> siècle entre marchands juifs de Toscane et comptoirs indiens** »
- de « *faire une histoire globale à échelle réduite* », démarche indispensable si l'on veut décrypter certains mécanismes historiques sans recourir à de fragiles généralisations.
- En l'occurrence, elle s'intéresse aux marchands sépharades du port toscan de Livourne afin de comprendre par une approche micro-historique comment fonctionne au XVIII<sup>e</sup> siècle un **réseau marchand opérant à très longue distance**, problème crucial à une époque où les échanges au long cours sont au cœur de la croissance économique.

# That's all folk !

- N'y aurait il pas un parallèle entre l'approche du microenvironnement cellulaire cancéreux comme un système complexe, et la démarche historique de F. Trivellato ?

Merci