



# MSBfolliculo: vers un modèle multi-échelle de la folliculogénèse ovarienne

Guillaume BALLIF<sup>1,2</sup>, Frédérique ROBIN<sup>2</sup>, Francesco De Pascali<sup>1</sup>, Marie POSTEL<sup>3</sup>, Anne POUPON<sup>1,2</sup>, Pascale CREPIEUX<sup>1,2</sup>, Eric REITER<sup>1,2</sup>, Frédéric JEAN-ALPHONSE<sup>1,2</sup>, Frédérique CLEMENT<sup>2</sup>, Romain YVINEC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Biologie et Bioinformatique des systèmes de signalisation (BIOS) Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC), INRAE UMR85, CNRS UMR7247, Université de Tours, IFCE.

<sup>2</sup>Musca, INRIA Saclay Ile de France

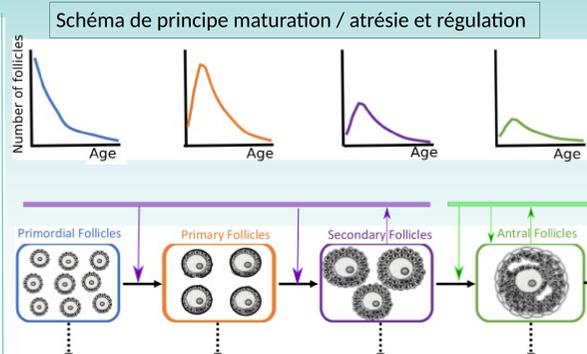
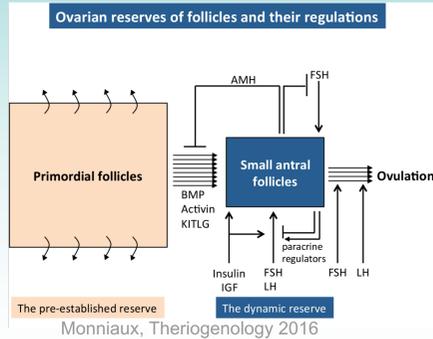
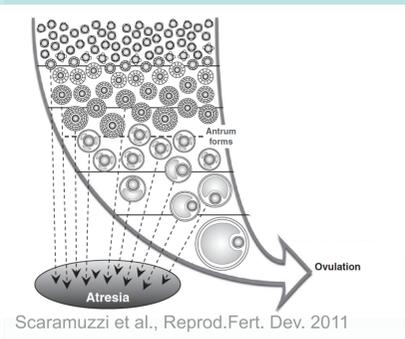
<sup>3</sup>LJLL, Sorbonne Université

## Problématique

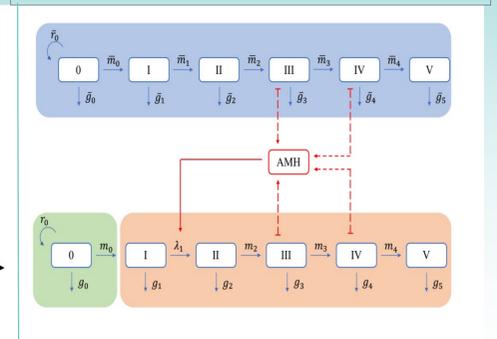
Nous développons un nouveau formalisme de modélisation multi-échelle permettant de suivre et prédire l'ensemble de la population de follicules ovariens au cours de la vie des individus. Ce modèle intègre les différentes échelles de temps d'activation, de croissance et de maturation des follicules, ainsi que les différentes échelles anatomiques via l'intégration des rétro-action hormonales.

Nous montrons qu'un tel modèle peut-être calibré à l'aide de données de suivi populationnels à différents âges et stages physiologiques, et de condition de perturbations (e.g. KO), sur le modèle souris. En parallèle, au niveau moléculaire, nous caractérisons la réponse AMPc du réseau de signalisation du récepteur à l'hormone FSH, qui est un des principaux marqueurs de la maturité folliculaire en phase terminale. Nous cherchons à établir des mécanismes d'augmentation d'efficacité de cette réponse, qui pourront à terme être injectés dans le modèle multi-échelle.

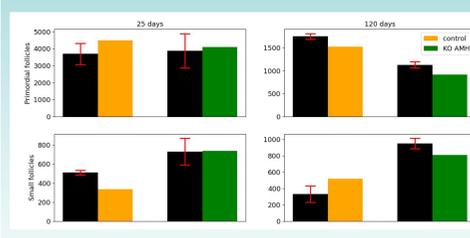
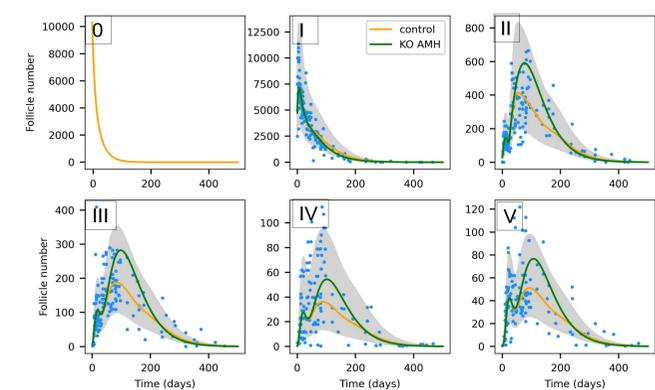
## Échelle tissulaire : modèle compartimental et régulation



### Modèle de l'activation folliculaire, AMH-dépendante

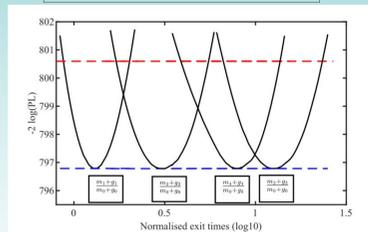


## Estimation de paramètres et prédiction

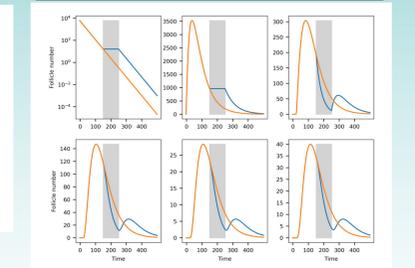


Calibration du modèle sur des données populationnelles en condition contrôlée et KO AMH  
Faddy et al. 83,87 ; Durlinger et al. 99 ; Zheng et al. 2014

### Identifiabilité des paramètres

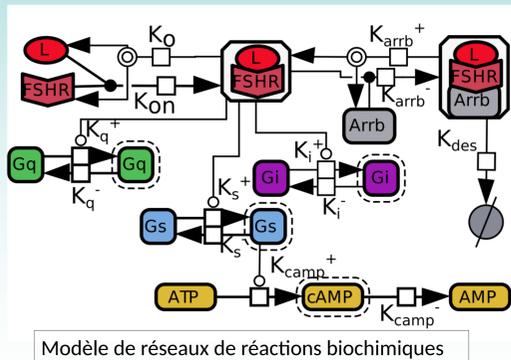


### Prédiction (sur-expression AMH)

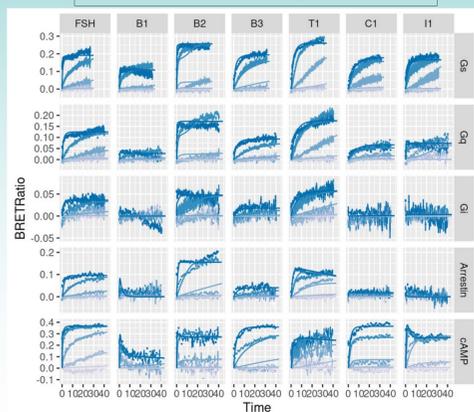


Le modèle est cohérent avec une séparation d'échelle de temps activation / maturation folliculaire, et peut prédire des scénarios de perturbation physiologique (e.g. sur-expression AMH)

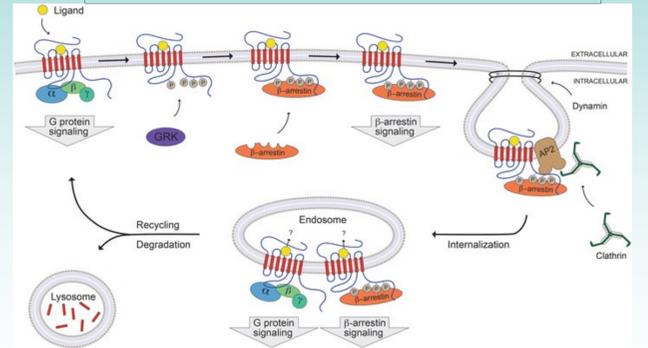
## Échelle Moléculaire



### Données cinétiques et ligands biaisés



### Modèle spatio-temporel pour mieux caractériser la réponse AMPc



## Conclusion

- ✓ Les rétro-actions hormonales ont un impact important sur la dynamique de population folliculaire, et peuvent être quantifiées à l'aide de la modélisation
- ✓ Les réponses aux signaux hormonaux sont détectables au niveau intra-cellulaire, et peuvent être modulés pour intervenir sur le système.

## Perspectives

- ✓ Evolution des réseaux de signalisation cellulaires au cours de la maturation folliculaire
- ✓ Couplage échelle intra-cellulaire / tissulaire
- ✓ Prédiction de l'impact d'évènements moléculaires sur la fonction de reproduction

## Remerciements

Nous remercions chaleureusement Danielle Monniaux pour les nombreuses discussions stimulantes, le Département PHASE, le métaprogramme DIGIT-BIO et l'INRIA pour avoir soutenu ce projet.