

Dynamique des interactions cellule-matrice dans le contexte de l'angiogénèse

Cette étude s'inscrit dans le cadre du projet ANR «MoDyMécA» qui propose d'étudier le rôle de l'environnement mécanique et biochimique sur la migration des cellules endothéliales sur des substrats 2D ou au sein de gels fibreux complexes. L'objectif est de comprendre la dynamique de formation des néo-vaisseaux nécessaires à la création d'un réseau alimentant une tumeur.

Il a été démontré que la présence de facteurs biochimiques n'est pas suffisante pour expliquer les mécanismes de migration des cellules endothéliales isolées, ou de populations cellulaires. C'est pourquoi nous proposons de prendre en compte le rôle de la mécanique de l'environnement. Dans un premier temps, des cellules endothéliales placées sur des substrats 2D recouverts de collagène [1] seront observées afin de caractériser leur mouvement et les forces en présence (TFM, Traction Force Microscopy, Figure 1a). Les propriétés rhéologiques des gels seront finement contrôlées. Ensuite, on étudiera le mouvement de ces cellules dans une matrice fibreuse 3D, et l'observation microscopique des fibres de collagène en fluorescence (technique de la réflectance) permettra de calculer le champ de déplacement et les forces associées [2,3], comme sur la Figure 1b. Dans les deux cas, la dégradation de la matrice par les cellules sera quantifiée.

Cette partie expérimentale, proposée dans ce sujet, servira de calibration au modèle mathématique développé par nos partenaires grenoblois (TIMC). Le but est d'élaborer un modèle de prédiction de la dynamique cellulaire, tenant compte de la complexité du substrat (milieu fibreux, propriétés viscoélastiques), des interactions cellules-matrice et de la capacité des cellules à remodeler cette matrice. A terme, le modèle pourra décrire le mouvement d'une ou plusieurs cellules en interaction avec la matrice.

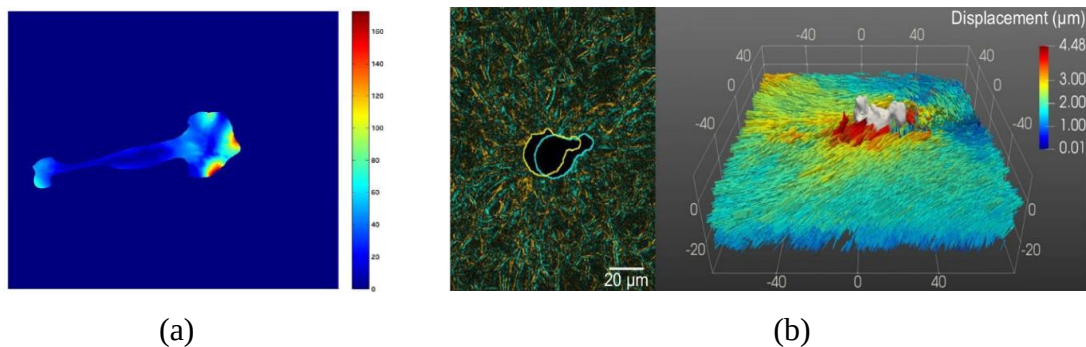


Figure 1. (a) Contraintes (en Pa) exercées par une cellule sur un substrat 2D. (b) Positions successives d'une cellule migrant dans un gel de collagène 3D et champ de déplacement associé

Candidats : Nous recherchons un.e candidat.e motivé.e (Ingénieur.e ou Master) ayant du goût pour l'expérimentation. Profil mécanique/physique, avec expérience en microscopie et/ou biologie.

Contact : C. Verdier (claude.verdier@univ-grenoble-alpes.fr), V. Laurent, D. Tsvirkun, Laboratoire Interdisciplinaire de Physique (LIPhy)

Collaboration : TIMC, Grenoble (A. Stéphanou, A. Fertin)

Cadre : projet ANR « MoDyMécA »

Salaire : mensuel brut 2135 €, contrat doctoral

Candidatures :

Merci d'adresser votre CV et lettre de motivation par mail à C. Verdier à l'adresse suivante : claude.verdier@univ-grenoble-alpes.fr

Références :

[1] V. Peschetola *et al.*, Time-dependent traction force microscopy for cancer cells as a measure of invasiveness, *Cytoskeleton*, **70**, 201-214 (2013). [2] A. Fertin *et al.*, Displacement fields using correlation methods as a tool to investigate cell migration in 3D collagen gels, *J. Microscopy*, **275**, 172-182 (2019). [3] L. Laforgue *et al.*, Efficient deformation mechanisms enable invasive cancer cells to migrate faster in 3D collagen networks, *Scientific Reports*, **12**, 7867 (2022)

Dynamics of cell-matrix interactions in the context of angiogenesis

This study is part of the ANR "MoDyMécA" project, which aims to investigate the role of the mechanical and biochemical environment on endothelial cell migration on 2D substrates or within complex fibrous gels. The aim is to understand the dynamics of neo-vessel formation required to create a network feeding a tumor. It has been shown that the presence of biochemical factors is not sufficient to explain the migration mechanisms of isolated endothelial cells, or of cell populations. This is why we propose to take into account the role of environmental mechanics. First, endothelial cells placed on collagen-coated 2D substrates [1] will be observed to characterize their movement and the forces involved (TFM, Traction Force Microscopy, Figure 1a). The rheological properties of the gels will be finely controlled. Next, the movement of these cells in a 3D fibrous matrix will be studied, and microscopic observation of the collagen fibers in fluorescence (reflectance technique) will enable the displacement field and associated forces to be calculated [2,3], as in Figure 1b. In both cases, matrix degradation by the cells will be quantified.

The experimental part of this project will be used to calibrate the mathematical model developed by our partners in Grenoble (TIMC). The aim is to develop a model for predicting cell dynamics, taking into account the complexity of the substrate (fibrous medium, viscoelastic properties), cell-matrix interactions and the ability of cells to remodel this matrix. Ultimately, the model will be able to describe the movement of one or more cells interacting with the matrix.

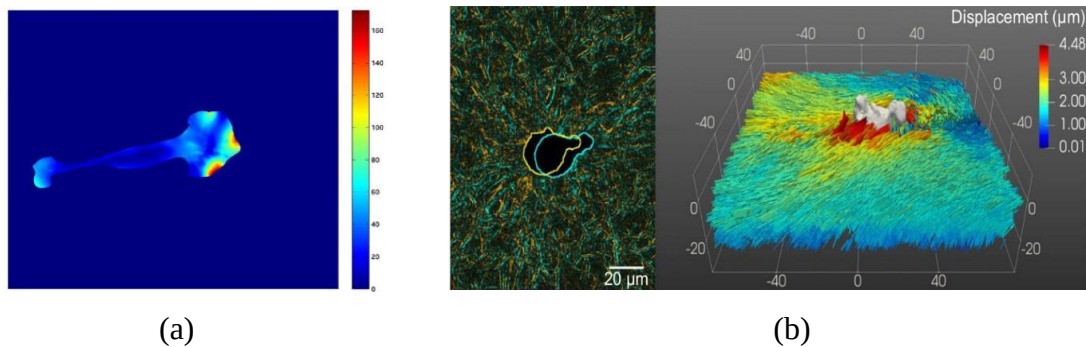


Figure 1: (a) Stresses (in Pa) exerted by a cell on a 2D substrate (b) Successive positions of a cell migrating in a 3D collagen gel and associated displacement field

Candidates: We are looking for a motivated candidate (Engineer or Master) with a taste for experimentation. Mechanical/physical background, with experience in microscopy and/or biology.

Contact : C. Verdier (claude.verdier@univ-grenoble-alpes.fr), V. Laurent, D. Tsvirkun, Laboratoire Interdisciplinaire de Physique (LIPhy)

Collaboration : TIMC, Grenoble (A. Stéphanou, A. Fertin)

Framework : ANR « MoDyMécA » project

Salary: monthly gross 2135 €, doctoral contract

Applications :

Please send your CV and covering letter by e-mail to Mr. C. Verdier at the following address:

claude.verdier@univ-grenoble-alpes.fr

References :

[1] V. Peschetola *et al.*, Time-dependent traction force microscopy for cancer cells as a measure of invasiveness, *Cytoskeleton*, **70**, 201-214 (2013). [2] A. Fertin *et al.*, Displacement fields using correlation methods as a tool to investigate cell migration in 3D collagen gels, *J. Microscopy*, **275**, 172-182 (2019). [3] L. Laforgue *et al.*, Efficient deformation mechanisms enable invasive cancer cells to migrate faster in 3D collagen networks, *Scientific Reports*, **12**, 7867 (2022)