



Offre de contrat Post Doctoral

Mesures et modèles biophysique de la mécanique cellulaire

Contexte

Les activités du (de la) Chercheur(e) s'inscrivent dans le cadre du projet NanoTopoTAMs (ITMO cancer 2022). Ce projet a pour objectif l'étude de l'interaction entre des macrophages humains primaires avec des topographies 2D et 3D de l'échelle micrométrique à nanométrique. Les macrophages sont des cellules immunitaires innées qui assurent l'homéostasie et l'immunosurveillance dans les tissus. Cependant, lorsqu'ils infiltrent massivement les tumeurs solides, ils favorisent la progression des pathologies et il est devenu difficile de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués. Les podosomes, structures d'adhésion dédiées à la protéolyse de la matrice extracellulaire, sont cruciales pour la migration mésenchymateuse des macrophages et le processus de phagocytose. Ils sont capables de détecter la composition et la rigidité de l'environnement extracellulaire, mais aussi sa topographie. Cependant, les mécanismes moléculaires sous-jacents restent globalement inconnus. Nous avons développé des procédés de fabrication permettant de créer des environnements modèles dont l'architecture et les propriétés mécaniques peuvent être contrôlées jusqu'à l'échelle nanométrique. Nos résultats suggèrent que les macrophages sont sensibles à des topographies de quelques nanomètres seulement, c'est-à-dire à l'échelle moléculaire. Ces technologies offrent l'opportunité de résoudre les mécanismes moléculaires responsables de ce phénomène, et nous proposons de déchiffrer l'implication dans la détection de la topographie de la courbure de la membrane via les protéines du domaine BAR. Nous nous demanderons également si la topographie à l'échelle nanométrique constitue une barrière de diffusion pour les intégrines, conduisant à leur activation et à la formation de podosomes. Enfin, nous étudierons ex vivo et in vivo si les protéines sensibles à la topographie contribuent à l'infiltration délétère des macrophages associés aux tumeurs. Basé sur des techniques de nanofabrication et d'imagerie de pointe, ce projet apportera un éclairage novateur sur les fonctions des podosomes et pourra ainsi ouvrir des perspectives thérapeutiques originales dans le cadre de pathologies où le recrutement des macrophages est délétère.

Objectif

Au sein de ce projet, les activités du chercheur/ de la chercheuse concerneront d'une part l'utilisation du savoir-faire de l'équipe hôte pour fabriquer des objets d'études 2D et 3D déformables, dont le suivi de la déformation permettra de remonter aux interactions mécaniques du macrophage avec son environnement. Plus spécifiquement, il s'agira de développer des approches permettant de confronter résultats avec des modélisations numériques pour identifier et quantifier les mécanismes impliqués dans les interactions mécaniques du macrophage avec son environnement. L'ambition du projet sera d'utiliser ces modèles pour analyser l'influence des paramètres, taille des objets, rigidité, rôle des protéines associées à l'adhérence et à la courbure de la membrane et dans les mécanismes élémentaires agissant sur l'évolution dynamique des macrophages. Ces modèles mécaniques permettront une meilleure compréhension de la mécano-biologie du macrophage.

Compétences

- Mesures et modèles biophysique de la mécanique cellulaire
- Lithographie 3D
- Compétences dans le domaine de la biologie cellulaire
- Utilisation d'équipements d'analyse et d'expérimentation (microscopie confocale, microscopie électronique, ...)

Contexte de travail

Le (la) Chercheur(e) intégrera l'équipe ELIA du LAAS et travaillera en étroite collaboration avec. Ces développements se feront dans le cadre du projet NanoTopoTAMs (ITMO cancer 2022) autour du développement de méthodes de mesure biophysique de la mécano-biologie des macrophages humains primaires avec leur environnement aux échelles micro et nanométrique en collaboration avec l'équipe Architecture et dynamique des phagocytes de l'IPBS.

Lien de l'offre : /Offres/CDD/UPR8001-CHRTI-002/Default.aspx

Pour déposer sa candidature, envoyer CV et lettre de motivation à :

Laurent Malaquin : laurent.malaquin@laas.fr
Christophe Thibault : christophe.thibault@laas.fr

Post Doctoral position

Measurements and biophysical models of cell mechanics

Context

The activities of the Researcher are part of the NanoTopoTAMs project (ITMO cancer 2022). The aim of this project is to study the interaction between primary human macrophages and 2D and 3D topographies from the micrometric to nanometric scales. Macrophages are innate immune cells that ensure homeostasis and immunosurveillance in tissues. However, when they massively infiltrate solid tumors, they promote pathological progression, and it has become difficult to understand the molecular mechanisms involved. Podosomes, adhesion structures dedicated to the proteolysis of the extracellular matrix, are crucial for the mesenchymal migration of macrophages and the process of phagocytosis. They are able to detect the composition and rigidity of the extracellular environment, as well as its topography. However, the underlying molecular mechanisms remain largely unknown. We have developed fabrication processes to create model environments whose architecture and mechanical properties can be controlled down to the nanometric scale. Our results suggest that macrophages are sensitive to topographies of only a few nanometers, i.e. on a molecular scale. These technologies offer the opportunity to resolve the molecular mechanisms responsible for this phenomenon, and we propose to decipher the involvement in the detection of membrane curvature topography via BAR domain proteins. We will also investigate whether nanoscale topography constitutes a diffusion barrier for integrins, leading to their activation and podosome formation. Finally, we will investigate *ex vivo* and *in vivo* whether topography-sensitive proteins contribute to the deleterious infiltration of tumor-associated macrophages. Based on cutting-edge nanofabrication and imaging techniques, this project will shed new light on podosome functions, and may open up novel therapeutic perspectives in pathologies where macrophage recruitment is deleterious.

Objectives

As part of this project, the researcher's activities will involve using the host team's know-how to produce deformable 2D and 3D study objects, whose deformation tracking will enable us to trace the mechanical interactions of the macrophage with its environment. More specifically, the aim is to develop approaches that will enable results to be compared with numerical modelling to identify and quantify the mechanisms involved in the mechanical interactions of the macrophage with its environment. The ambition of the project is to use these models to analyze the influence of parameters such as object size, stiffness, the role of proteins associated with adhesion and membrane curvature, and the elementary mechanisms involved in the dynamic evolution of macrophages. These mechanical models will provide a better understanding of macrophage mechanobiology.

Skills

- Measurements and biophysical models of cell mechanics
- 3D lithography
- Cell biology skills
- Use of analysis and experimental equipment (confocal microscopy, electron microscopy, etc.)

Work context

The Researcher will join the ELIA team at LAAS and work in close collaboration with. These developments will take place within the framework of the NanoTopoTAMs project (ITMO cancer 2022), which focuses on the development of biophysical measurement methods for the mechanobiology of primary human macrophages with their environment at micro and nanometric scales, in collaboration with the IPBS Phagocyte Architecture and Dynamics team.

link : /Offres/CDD/UPR8001-CHRTHI-002/Default.aspx

To apply, send your CV and cover letter to

Laurent Malaquin : laurent.malaquin@laas.fr
Christophe Thibault : christophe.thibault@laas.fr