

Urgent : proposition de thèse en biophysique à Lyon
PhD thesis offer in Lyon

***IMPACT DES CONTRAINTES MECANIKES SUR LE COMPORTEMENT DE CELLULES
CANCEREUSES.***

Impact of mechanical constraints on cancer cells behavior

Institut Lumière Matière (ILM), Equipe Biophysique
Université Claude Bernard Lyon1, 43 Boul. du 11 novembre, 69622 Villeurbanne.
Responsables : Jean-Paul RIEU, Charlotte RIVIERE, Hélène DELANOE-AYARI
jean-paul.rieu@univ-lyon1.fr

Financement obtenu de l'ED Matériaux (ED 34), réponse urgente (suite à un désistement) et **avant le 2 septembre 2016**

Funded, Interesting candidate should contact Jean-Paul Rieu as soon as possible and **before the 2nd of September 2016**

Mots clés : *Mécanobiologie, microsystèmes, vidéo-microscopie*

Key words : *Mechanobiology, Microsystems, Time-lapse microscopy, Image analysis*

Profil recherché : *Biophysicien, Physicien, Biologiste Cellulaire*

Candidate : *The PhD is strongly interdisciplinary and we seek for a candidate with expertise in cell biophysics and/or in microfluidic for biological application. Knowledge in cell culture, image analysis and/or microsystems fabrication will be appreciated.*

Résumé, contexte.

L'impact de la biomécanique sur le comportement cellulaire est un domaine en plein essor actuellement¹. L'équipe biophysique de l'ILM a développé depuis plusieurs années un axe appliqué vers la « physique du cancer » et la médecine personnalisée. Elle a noué de fortes collaborations avec plusieurs équipes de biologistes² afin de développer des biomatériaux et des systèmes dédiés à l'analyse de cellules dans un environnement contrôlé, et mimant l'environnement cellulaire *in vivo*.

Le projet de thèse s'inscrit dans cette dynamique et principalement dans la thématique développée en partenariat avec l'équipe de Véronique Maguer Satta du CRCL (INSERM-CNRS-UCB Lyon 1) sur le rôle des contraintes mécaniques sur le comportement des cellules souches cancéreuses (CSC), partenariat soutenu par La Ligue Contre le cancer.

En effet, une des raisons de l'échec du traitement des cancers est la résistance aux drogues des cellules cancéreuses, et notamment des CSC dont le comportement dépend fortement des changements du microenvironnement. L'une des modifications évidente et passive du microenvironnement tumoral est son encombrement (prolifération incontrôlée dans un espace défini, puis disparition brutale de cette compression sous

¹ Wirtz, D.; Konstantopoulos, K.; Searson, P. C. *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 512.

² Marmottant P, Rieu JP, Delanoë-Ayari et al. *PNAS* **2009**, *106*, 17271 – Golé L, Rivière C, Rieu et al. *PLoS One* **2011**, *6*, e26901. Rupprecht P, Rieu JP, Rivière C et al. *Biomicrofluidics* **2012**, *6*, 1 – Stirbat TV, Mgharbel A, Rieu JP, Delanoë-Ayari et al.. *PLoS One* **2013**, *8*, e52554.

l'effet des traitements éradiquant la majorité de la masse tumorale). **L'effet des forces de compression sur les propriétés des CSC dans le contexte tumoral n'a pourtant encore pas été exploré.**

Nous venons de développer un nouveau système à base d'hydrogel permettant d'analyser l'impact de contraintes mécaniques contrôlées, dans un environnement plus proche des conditions physiologiques que les systèmes actuels. Grâce à ce nouveau microsystème, nous étudierons pour les CSC l'impact de la compression sur leurs propriétés biologiques (prolifération, expression protéique, voie de mécanotransduction) et biophysiques (forces exercées, modifications de forme, de propriétés adhésives).

Abstract, General context of the project

Cancer cells are submitted to different level of mechanical constraints during tumor growth (proliferation in a confined volume, then decrease of compression upon drug treatment that effectively kills part of the cancer cells). However, no assays are available today to reliably reproduce and quantify this state.

The biophysics team at ILM is currently developing new microsystems with relevant mechanical and adhesion properties (soft hydrogels, with or without adhesive proteins) to be able to reproduce as much as possible the environment encountered by the cancer cells *in vivo*.

The aim is to build a reliable in vitro assay enabling quantification of cell phenotypic and genotypic modifications upon extended mechanical stimulations.

To that aim time-lapse microscopy coupled with image analysis will be used to analyze cell dynamic and cell shape evolution during cell compression.

Plan de thèse :

Année 1 : Finalisation du développement d'un microsystème biophysique cohérent. Optimisation des propriétés mécaniques du biomatériau utilisé. Evaluation des effets de la compression sur les propriétés intrinsèques des CSC. Quantification des forces exercées par les cellules par Traction Force Microscopy 3D³.

Année 2 : Interactions cellules-cellules sous contraintes. Effets de la compression sur la mise en place de la niche tumorale des cellules souches (modèle du cancer du sein et de leucémie).

Année 3 : Finalisation des expériences. Rédaction.

³ Delanoë-Ayari H, Rieu JP, Sano M. 4D traction force microscopy reveals asymmetric cortical forces in migrating Dictyostelium cells. *Phys Rev Lett.* **2010**, 105, 248103