



PhD Position in biophysics @ L2n, Troyes (France)

Projet doctoral : *Structurations spatialement contrôlées de boîtes quantiques pour l'étude dynamique d'intégrines $\alpha5\beta1$*

Laboratoire: *Lumière, nanomatériaux, nanotechnologies* (L2n), Université de Technologie de Troyes
Ville: Troyes, France

Encadrant de thèse: Dr. Cyrille Vézy

Environnement de travail

Le L2n fait partie de l'Université de technologie de Troyes. Plus de 80 personnes (enseignants chercheurs, ingénieurs, post doctorant et doctorants) travaillent sur la nano-optique, la plasmonique moléculaire, la photonique et la nanobiophotonique. Les équipements du laboratoire sont composés d'une plateforme de fabrication dévolue aux nanostructures (salle blanche, lithographie optique, RIE, évaporateur, MEB etc etc), de microscopes optiques, d'AFM, de lasers ultrarapides etc etc.

Description

L'adhésion et la migration cellulaire sont des processus importants qui jouent un rôle critique dans les différentes étapes du développement d'un cancer (prolifération, angiogénèse, métastase...). Pour adhérer et se déplacer la cellule va devoir établir des liens physicochimiques forts avec son environnement. Ce dernier est constitué d'une matrice extracellulaire extrêmement complexe, résultant de l'agencement de différentes protéines (collagène, fibronectine...), sur laquelle les cellules se déplacent. L'ancrage entre une cellule et cette matrice est principalement contrôlé par une famille de récepteur membranaire, les intégrines, qui relayent différentes voies de signalisation régulant adhésion et migration. On observe ainsi dans de nombreux cancers, une augmentation de l'expression des intégrines qui favorise l'invasion tumorale mais aussi la résistance aux thérapies. Les intégrines offrent donc une cible thérapeutique fondamentale pour le traitement des cancers. Ainsi, de petites molécules chimiques antagonistes des intégrines (mimant la séquence peptidique RGD de certaines protéines matricielles) ont été développées en essais cliniques. Ces molécules sont capables de bloquer la signalisation intracellulaire induite par l'activation des intégrines lors de la liaison avec la matrice extracellulaire. Leur action est communément mise en évidence par des mesures macroscopiques d'adhésion et de migration in vitro. Cependant, il est fréquent d'enregistrer des résultats contradictoires à l'aide des techniques de caractérisation conventionnelle (augmentation ou diminution de la migration lorsque l'adhésion semble inhibée). Le but de ce projet est d'explorer les possibilités offertes par une technique de nanoscopie de fluorescence développée au sein du laboratoire L2n afin d'étudier la dynamique spatio-temporelle des intégrines à l'échelle nanométrique (sur cellules vivantes). Cette technique est basée sur le FRET (Förster Resonance Energy Transfer) via l'activation d'une surface de verre par des boîtes quantiques (QDs). Elle résulte d'une excitation indirecte des molécules fluorescentes via un transfert d'énergie de type FRET entre un substrat activé par des QDs et la membrane d'une cellule rendue fluorescente par l'ajout de fluorophores. Cette technique vise à réduire, jusqu'à des dimensions nanométriques (<10nm), l'extension axiale du volume d'observation en microscopie de fluorescence. Au cours d'un récent travail, nous avons montré que cette technique permettait d'imager les distances entre une membrane lipidique et une surface avec une précision de 1 nm. Nous souhaitons donc utiliser l'immense potentialité de cette technique en patternant les QDs sur des surfaces. Le pattern ainsi obtenu servira de support au greffage de protéines permettant alors l'adhésion et la migration des cellules. Dans la perspective de faire la preuve de concept de l'intérêt d'une telle approche en cancérologie, nous avons choisi d'étudier l'adhésion et la migration d'une lignée



cellulaire issue d'une tumeur cérébrale particulièrement agressive (glioblastome) : la lignée U87MG. Nous souhaitons notamment mettre en évidence les propriétés inhibitrices de molécules antagonistes d'intégrines sur l'adhésion et la migration des cellules U87MG individuelles exprimant des quantités variables de l'intégrine $\alpha 5\beta 1$. Ce sont ces intégrines qui seront rendues fluorescentes via l'utilisation d'aptamères fluorescents s'accrochant spécifiquement sur la partie extracellulaire des intégrines sans interférer sur leurs fonctionnements.

Profil demandé:

Le candidat ou la candidate devra avoir des connaissances solides en physico-chimie des surfaces ainsi qu'en biophysique. Des connaissances dans les techniques d'imagerie par fluorescence ainsi que dans la culture cellulaire sera un plus. Le ou la candidate devra naviguer dans les interface entre la biologie, la chimie et la physique. Une grande adaptabilité ainsi qu'une grande curiosité est attendue.

Candidature :

Merci d'envoyer un CV, une lettre de motivation et vos résultats de master à Cyrille Vézy (cyrille.vezy@utt.fr) pour début mai au plus tard.

Financement :

Le financement se fera sur la base d'une bourse de thèse du ministère et il est acquis à 100% et se monte à 1400 euros net par mois.

Il sera aussi possible de faire des enseignements au cours du doctorat et d'avoir donc une augmentation de la bourse de thèse.