

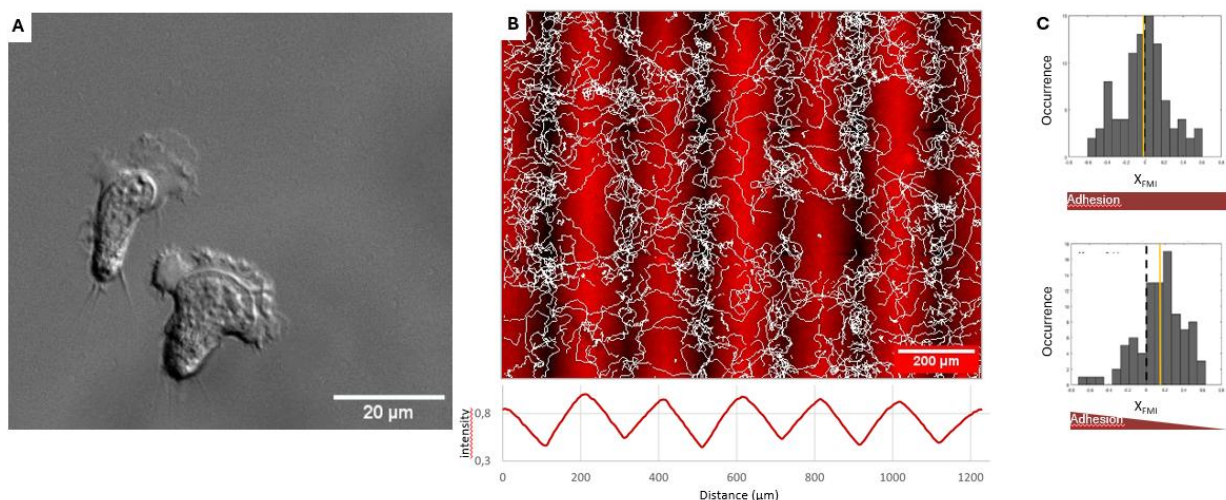
Stage de Master 2 au sein du Laboratoire Adhésion et Inflammation

Context Scientifique:

Au cours de la réponse immunitaire adaptative, les Leucocytes reposent sur des mécanismes de propulsion et d'orientation afin d'atteindre les sites d'inflammation. Ici, nous étudions la capacité des lymphocytes T à s'orienter en réponse à des modulations de l'adhésion. L'haptotaxie adhésive a jusqu'à présent été principalement étudiée dans les cellules mésenchymateuses, où les cellules migrent systématiquement vers les régions présentant une adhésion plus élevée. En utilisant une technique avancée de micro-impression optique basée sur LIMAP (Light Induced Molecular Adsorption), nous montrons que les lymphocytes sont sensibles aux modulations spatiales de l'adhésion et peuvent effectuer une haptotaxie sur une large gamme de gradients d'ICAM-1, une molécule d'adhésion de la matrice extracellulaire. Cependant, ils présentent un phénotype d'orientation inédit, en migrant préférentiellement vers les régions de plus faible adhésion. Ce comportement représente un phénomène nouveau que nous désignons sous le terme d'haptotaxie adhésive inverse. Les modèles existants de l'haptotaxie adhésive dans les cellules mésenchymateuses, qu'ils soient passifs, basés sur un mécanisme de *tir-à-la-corde*, ou actifs, impliquant une mécanotransduction médiée par les intégrines, ne peuvent justifier qu'une migration vers les régions de plus forte adhésion. Nous explorons donc des mécanismes dynamiques alternatifs sous-jacents à l'haptotaxie adhésive inverse, en combinant des perturbations mécaniques et biochimiques.

Objectifs du stage:

Le ou la stagiaire sera chargé(e) de réaliser des expériences d'haptotaxie adhésive inverse en utilisant la micro-impression pour générer différents gradients d'ICAM-1, ainsi que la microscopie en champ clair et en fluorescence pour l'imagerie. Le projet consistera à tester différents traitements d'adhésion, notamment par les ligands d'intégrines ICAM-1 et VCAM-1, ainsi que différents types cellulaires, tels que les lymphocytes T humains, les cellules NK (*Natural Killer*) et les lymphocytes B. Le ou la stagiaire participera également au maintien des cultures cellulaires et à l'analyse des données expérimentales afin d'évaluer le biais d'orientation des cellules vers les différentes régions d'adhésion. En fonction de l'avancement du projet, des expériences complémentaires impliquant des inhibitions pharmacologiques, de l'édition génomique, ainsi que la structuration d'hydrogels seront également envisagées.



- A- Image de deux lymphocytes T humains en migration sur un substrat adhésif d'ICAM-1.**
- B- Tri haptotactique des cellules vers les zones de faible adhésion.** Les trajectoires cellulaires (en blanc) sont superposées à une image en fluorescence d'un gradient répété d'ICAM-1. En rouge, les zones de forte adhésion (~ 1000 molécules $\cdot \mu\text{m}^{-2}$) et, en noir, les zones de faible adhésion (~ 500 molécules $\cdot \mu\text{m}^{-2}$). Sous l'image, un graphique présente le profil d'intensité des gradients en fonction de la distance.
- C- Trajectoires dirigées de cellules individuelles présentant une haptotaxie inverse.** Les histogrammes représentent la directivité des cellules selon l'axe X (X_{FMI}) pour une expérience réalisée sur un motif homogène d'ICAM-1 (en haut) et sur un motif présentant un gradient d'ICAM-1 de 100 μm (en bas).

Techniques utilisées:

- Fonctionnalisation et chimie de surface
- Culture cellulaire
- Microscopie (Brightfield, Epifluorescence)
- Micro-impression moléculaire (LIMAP)

Profil du candidat:

- Étudiant(e) en **Master 2** ou en école d'ingénieur, spécialisé(e) en **immunologie, biologie cellulaire ou physique**, avec un fort intérêt pour la biologie quantitative et/ou la biophysique.
- Intérêt pour les **projets multidisciplinaires à l'interface entre la physique et la biologie**.
- Bonne maîtrise de l'anglais, avec un **niveau B2 minimum**.

Environnement Professionnel:

Le laboratoire offre un environnement de recherche interdisciplinaire et international, réunissant des chercheurs issus de formations variées en physique, biologie et médecine. Le ou la stagiaire sera ainsi intégré(e) dans un environnement collaboratif où la communication entre disciplines constitue une composante essentielle du processus de recherche, et travaillera en étroite collaboration avec le doctorant en charge de ce projet. Un réel intérêt pour les sciences interdisciplinaires est donc important afin de tirer pleinement parti de cet environnement scientifique stimulant, tout comme la capacité à communiquer efficacement en anglais, qui est la langue principalement utilisée lors des présentations hebdomadaires qui auront lieu.

Durée : 4 à 6 mois (début au 1^{er} trimestre 2027)

Rémunération : Gratification de stage selon la réglementation en vigueur

Date limite de candidature : Candidatures acceptées jusqu'au **15/10/2026**

Articles associés

X. Luo et. al, *Lymphocytes perform reverse adhesive haptotaxis mediated by LFA-1 integrins*. Journal of Cell Science. 133 : 242883. (2020)

L. Aoun et al., *Amoeboid Swimming Is Propelled by Molecular Paddling in Lymphocytes*, Biophysical Journal, vol. 119, no 6, p. 1157–1177. (2020)

N. Garcia-Seyda et al., *Naive T Lymphocytes Chemotax Long Distance to CCL21 but Not to a Source of Bioactive S1P*, iScience, vol. 26, no 10, p. 107695. (2023)

P.-O. Strale et. al, *Multiprotein Printing by Light-Induced Molecular Adsorption*. Advanced Materials. 28 : 2024–2029. (2016)

S.B. Carter, *Haptotaxis and the mechanism of cell motility*. Nature. 213 : 256-260. (1967)

Contacts:

Merci d'adresser votre CV et votre lettre de motivation à :

Olivier Théodoly - Directeur de recherche CNRS (DR1) : Olivier.Theodoly@inserm.fr