

Suivi de la migration transendothéliale des cellules leucémiques par des approches innovantes d'imagerie et de biophysique

Contact : Arnauld Sergé – arnauld.serge@univ-amu.fr

Équipe d'accueil

Le LAI (Laboratoire Adhésion et Inflammation) est une unité de recherche pluridisciplinaire réunissant des chercheurs en **physique, biologie et médecine**, soutenue par l'Inserm, le CNRS et Aix-Marseille Université. Le laboratoire développe des concepts et méthodologies issus de la physique afin de comprendre quantitativement les fonctions cellulaires, notamment l'adhésion et la migration des cellules immunitaires, avec pour objectif d'appliquer ces recherches fondamentales à des problématiques cliniques.

Projet de stage

La leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (T-ALL) est un cancer agressif dont la dissémination vers différents organes constitue un facteur majeur de mauvais pronostic. Les mécanismes impliqués restent encore mal compris et représentent des cibles thérapeutiques potentielles.

Nos données préliminaires indiquent que les cellules de T-ALL surexpriment la cytokine RANK ligand (RANKL), qui interagit avec son récepteur RANK exprimé par les cellules endothéliales. Cette interaction pourrait favoriser la migration transendothéliale et l'infiltration des cellules leucémiques dans différents organes.

Ce projet vise à déterminer le rôle de l'axe RANK/RANKL dans la dissémination de la T-ALL et à évaluer le potentiel thérapeutique du repositionnement du dénosumab, un anticorps neutralisant anti-RANKL, afin de limiter la progression de la maladie.

En combinant biologie cellulaire, imagerie avancée et analyse biophysique, le projet étudiera des lignées leucémiques et des cellules primaires de patients atteints de T-ALL, en collaboration avec le Centre d'Immunologie et l'AP-HM. L'objectif sera de caractériser les mécanismes par lesquels RANK/RANKL favorise la migration transendothéliale.

Objectifs expérimentaux

Le stage vise à caractériser quantitativement les différentes étapes de la migration transendothéliale des cellules T-ALL et à déterminer l'implication de l'axe RANK/RANKL dans ce processus.

Principaux objectifs :

- **Caractériser l'expression et la localisation de RANK et RANKL** dans les cellules leucémiques et endothéliales
- **Mettre en place un modèle de migration transendothéliale** permettant de suivre les interactions entre cellules leucémiques et endothéliales en temps réel
- **Analyser par imagerie dynamique les différentes étapes de la transmigration** : adhésion, déplacement à la surface endothéliale et passage à travers l'endothélium
- **Développer des outils d'analyse quantitative des trajectoires cellulaires** afin de mesurer notamment la vitesse, la directionnalité et la persistance du mouvement
- **Déterminer l'impact de la neutralisation de RANK/RANKL**, notamment par le dénosumab, sur les interactions avec l'endothélium et la transmigration

Ces expériences seront réalisées sur des lignées de T-ALL et sur des cellules primaires de patients.

Interdisciplinarité

Ce stage se situe à l'interface entre **biologie, physique et analyse d'image**. Il s'appuiera sur des techniques de vidéomicroscopie et de vidéonanoscopie rapide pour suivre et analyser les trajectoires des cellules leucémiques lors de leur interaction avec l'endothélium.

L'analyse quantitative nécessitera le développement d'outils informatiques dédiés à la détection, au suivi et à la caractérisation des mouvements cellulaires. Le projet abordera ainsi la physique des mouvements cellulaires, l'imagerie innovante et la biologie de l'adhésion et des interactions cellulaires.

Compétences attendues

Nous recherchons un étudiant ayant un **profil interdisciplinaire**, idéalement en biophysique. Des connaissances en immunologie, oncologie ou biologie cellulaire constitueraient un atout.

Une expérience en programmation (Matlab ou équivalent) pour l'analyse d'images sera appréciée, ainsi qu'un intérêt pour l'optique, la microscopie, l'analyse d'image et les statistiques.

Langues

Bon niveau en français et maîtrise de l'anglais scientifique.

Ce stage peut également être adapté à un étudiant de Master 1.

Références

1. Belver L, Ferrando A. *The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia*. Nat Rev Cancer. 2016;16:494–507.
2. Vadillo E, Dorantes-Acosta E, Pelayo R, Schnoor M. *T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): New insights into the cellular origins and infiltration mechanisms common and unique among hematologic malignancies*. Blood Rev. 2018;32(1):36–51.
3. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, et al. *Bench to bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab*. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:401–419.
4. Irla M. *RANK Signaling in the Differentiation and Regeneration of Thymic Epithelial Cells*. Front Immunol. 2021;11.
5. Lopes N, Vachon H, Marie J, Irla M. *Administration of RANKL boosts thymic regeneration upon bone marrow transplantation*. EMBO Mol Med. 2017;9(6).
6. Lyu A, Nam SH, Humphrey RS, Horton TM, Ehrlich LIR. *Cells and signals of the leukemic microenvironment that support progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)*. Exp Mol Med. 2024;56(11):2337–47.
7. Seveau de Noray V, Manca F, Mainil I, Remson A, Biarnes-Pelicot M, Gabriele S, et al. *Keratocytes migrate against flow with a roly-poly-like mechanism*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(48):e2210379119.