

Influence des contraintes mécaniques sur la dynamique d'infection d'un virus oncolytique

Contexte

Les tumeurs subissent de nombreuses contraintes mécaniques et stress chimiques durant leur progression. Ces contraintes mécaniques, notamment les contraintes compressives, peuvent entraîner une baisse de la prolifération cellulaire. Dans ce contexte, les médicaments qui ciblent les cellules prolifératrices ont une efficacité réduite (Rizzuti *et al*, *Phys. Rev. Lett.*, 2020). Une nouvelle voie prometteuse dans le traitement des cancers consisterait à utiliser des virus oncolytiques, qui vont s'attaquer préférentiellement aux cellules cancéreuses et induire leur mort, indépendamment, *a priori* de leur statut prolifératif. Cependant, leur efficacité sous l'effet de contraintes compressives n'est pas encore connue.

Nous étudions, en collaboration avec le groupe de P. Cordelier au Centre de Recherche de Cancérologie de Toulouse, comment la dynamique d'infection d'un virus oncolytique dépend des contraintes mécaniques. Nous pouvons visualiser l'infection de ce virus en fluorescence, grâce à un marquage en direct des foyers de répliquions (Fig. 1A). Nous observons que les contraintes mécaniques, à 2D, retardent l'infection, suggérant un effet de la mécanique.

Le but de ce stage est d'étudier l'effet de la mécanique sur la dynamique d'infection dans des structures en 3D, grâce à l'utilisation de sphéroïdes, qui sont des agrégats sphériques de cellules connus pour imiter la structure en 3D d'une sous-unité tumorale. Nous avons développé des tumeur-sur-puce en microfluidique dans lesquelles il est possible de

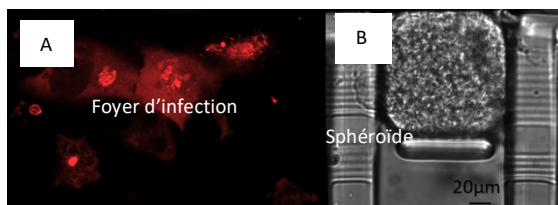


Figure 1- A- Exemple d'infection sur des cellules cultivées à 2D. B - Zoom sur une des chambres de culture de la tumeur-sur-puce dans laquelle un sphéroïde est confiné.

de cultiver et de confiner totalement des sphéroïdes dans des chambres (Fig. 1B). Lorsque leur volume atteint celui de la chambre, les sphéroïdes subissent une pression induite par leur croissance qui augmente progressivement pour atteindre jusqu'à 5kPa en quelques jours. Grâce à ce dispositif, nous pouvons donc cultiver des sphéroïdes sous contraintes compressives tout en contrôlant leur environnement chimique, en leur injectant par exemple une solution virale.

L'enjeu de ce projet est donc d'étudier la dynamique d'infection du virus et son efficacité sous l'effet de contraintes compressives, autant à 2D qu'à 3D.

Compétences

Nous recherchons un.e candidat.e ayant l'envie de travailler à l'interface entre la physique et la biologie. Durant ce stage, des compétences de microfabrication, de culture cellulaire et analyses biologiques simples et de microscopie seront développées.

Environnement

Le LAAS-CNRS offre une des plus grandes salles blanches académiques de France avec 1600m² dédiés à la microfabrication et sa caractérisation. Le stage sera co-encadré par T. Mateo et M. Delarue, expert.e.s en microfabrication et son application dans le domaine du vivant.

Candidature et possibilité de poursuite en thèse

Un financement est déjà sécurisé pour une éventuelle poursuite en thèse. Pour plus d'informations, merci d'envoyer une courte lettre de motivation ainsi qu'un CV à : mdelarue@laas.fr et tmateo@laas.fr.

Impact of mechanical stress on the dynamic of infection of an oncolytic virus

Context

Tumors experience a great number of mechanical and chemical stresses during their progression. Mechanical stresses, in particular compressive stresses, can lead to a decreased cell proliferation. In this mechanical context, classical drugs which target cell proliferation have a reduced efficacy (Rizzuti *et al*, *Phys. Rev. Lett.*, 2020). A novel and promising means of cancer treatment could consist in oncolytic viruses, which preferentially kill cancer cells, independently, a priori, of their proliferation status. However, their efficiency under mechanical compressive stresses is not yet known.

We are studying, in collaboration with the group of P. Cordelier from the Cancer Research Center of Toulouse, how the dynamic of infection of an oncolytic virus depends on mechanical stresses. We can visualize the infection of this virus in live in fluorescence, thanks to a construct staining replication clusters (Fig. 1A). Using this, we show that 2D mechanical stresses delay the infection, strongly suggesting an impact of mechanical stresses.

The goal of this internship is to study the effect of mechanics on the dynamic of infection, in a 3D system mimicking a tumor, called a spheroid. Spheroids are balls of cells and are widely used as a good tumor sub-unit surrogate, recapitulating multiple gradients found *in vivo*. We have recently developed a novel tumor-on-chip microfluidic device in which we can culture and confine spheroids in culture chambers (Fig. 1B). When their volume reaches the one of the chamber, spheroids experience a compressive stress induced by their own growth, which progressively increases to reach up to 5kPa in a few days. Thanks to this device, we can thus culture spheroids under compressive stresses while controlling their chemical environment, for instance injecting a viral solution.

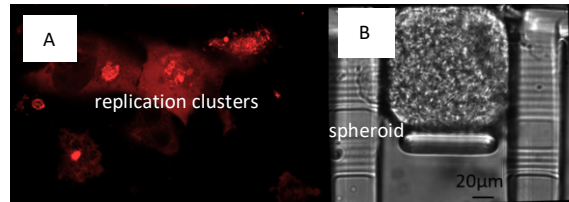


Figure 2- A- Example of infection of 2D cultured cells. B- Zoom on one of the culture chambers of the tumor-on-chip in which we can observe a confined spheroid.

In this project, we then aim at studying the dynamics of infection of an oncolytic virus as well as its efficacy under compressive stresses, in both 2D and 3D systems.

Skills

We are looking for a student eager to work at the interface between physics and biology. During this internship, skills in microfabrication, cell culture and biological analyses as well as microscopy will be developed.

Environment

The LAAS-CNRS offers one of the largest academic clean room in France, with 1,600m² dedicated to microfabrication and its characterization. The intern will be co-supervised by T. Mateo and M. Delarue, expert in microfabrication and its application in studying the living.

How to apply and possibility to continue with a PhD

A PhD grant is secured ensuring the possibility to continue with a PhD in the lab. For more information and to apply, please send a short statement of interest alongside a CV to: mdelarue@laas.fr et tmateo@laas.fr.