

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :

ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet

Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Mechanosensing in T Cell Activation: Investigating the T Cell / Antigen-Presenting Cell Interface

Mécanosensation lors de l'activation des lymphocytes T : étude de l'interface lymphocyte T / cellule présentatrice d'antigène

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	Puech	Prénom	Pierre-henri
Téléphone portable	+33677341153	Courriel	Pierre-henri.puech@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	LAI CNRS UMR7333/CNRS U1067/AMU U61
Nom de l'UR :	Laboratoire Adhésion et Inflammation

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Théodoly	Prénom	Olivier
-----	----------	--------	---------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	Hamon	Prénom	Yannick
Téléphone portable		Courriel	hamon@ciml.univ-mrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	CIML CNRS UMR 7280 / Inserm U 1104 / AMU UM2
Nom de l'UR :	Centre d'Immunologie de Marseille Luminy

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Milpied	Prénom	Pierre
-----	---------	--------	--------

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

~~Bio-informatique et Génomique / Biochimie Structurale / Biologie du Cancer / Biologie du Développement / Biologie Végétale / Biotechnologie / Immunologie / Microbiologie et interactions hôte pathogènes / Neurosciences~~

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE

JURY 2 : MICROBIOLOGIE — GENOMIQUE

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

~~JURY 3 : NEURISCIENCES~~

Mots clés – Keywords

Mechanotransduction, cell mechanics, cell adhesion, early T cell activation, T cell / APC interactions

Mécanotransduction, mécanique cellulaire, adhésion cellulaire, activation précoce des lymphocytes T, interactions lymphocyte T / cellule présentatrice d'antigène (CPA)

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Cell–cell interactions are a central paradigm in cell biology. Through biochemical and mechanical contacts, they organize living structures, coordinate cellular functions, and enable synchronized biological responses. While the biochemical aspects of these interactions have been extensively studied, their mechanical dimension — and its interplay with molecular signaling, collectively referred to as mechanotransduction — has emerged as a rapidly growing field of research.

Mechanotransduction is now recognized as a key regulator of cellular function. The interface formed between a T lymphocyte and an antigen-presenting cell (APC), known as the immunological synapse, provides a particularly relevant model to investigate these mechanisms. This interaction is crucial for adaptive immunity: it is at this stage that the T cell recognizes a pathogenic antigen and decides whether or not to initiate an immune response. The formation of the immunological synapse ultimately leads to the production of inflammatory signals and reciprocal signaling exchanges between the two cells, paving the way for pathogen elimination.

To investigate early mechanical modulations occurring at the T cell/APC interface, we recently employed Atomic Force Microscopy (AFM) in Single Cell Force Spectroscopy (SCFS) mode. Murine CD4+ 3A9 T cell hybridomas were immobilized on anti-CD45–coated surfaces at a density compatible with efficient activation by soluble anti-CD3 antibodies or peptide-loaded APCs in suspension. To prevent intracellular signaling cascades, experiments were conducted in the presence of the pan-Src kinase inhibitor PP2. Moreover, the surrogate APCs used in these experiments were thoroughly characterized as lacking co-stimulatory and adhesion molecules that could interfere with TCR/pMHC interactions.

We found that the initial contact mechanics were not significantly altered by the presence or absence of peptide on the APC. However, during cell separation, the maximal detachment force was significantly increased when antigenic peptide was present, in a peptide-dependent manner. The smallest rupture events — consistent with single TCR/pMHC bond dissociation — were in the same force range as previously reported by our group, confirming the antigen specificity of our SCFS measurements.

Strikingly, we observed an unexpected difference in force relaxation immediately following cell–cell contact when APCs were loaded with saturating concentrations of antigenic peptide. A simple, model-independent quantification of this relaxation demonstrated that the force decay was significantly affected by peptide presence, even at very

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

short timescales (< 10 s), despite biochemical signaling being blocked by PP2.

These findings suggest that antigen recognition induces a more viscous mechanical behavior at the T cell/APC interface, independently of classical intracellular signaling. During this relaxation phase, we also detected weak force oscillations that appeared peptide-dependent, with amplitudes of several tens of pN and periods of approximately 5–10 seconds. We published these observations in (Zak et al, Biophys. J. 2019).

This project lies at the intersection of mechanotransduction and immunology, with a particular focus on how cellular mechanical properties regulate early T cell activation. It addresses fundamental questions related to cell mechanics and adhesion dynamics at the immune synapse, the specialized interface formed between a T lymphocyte and an antigen-presenting cell (APC). By investigating how forces are generated, transmitted, and sensed during the first moments of T cell–APC contact, the work aims to uncover how mechanical cues contribute to antigen recognition, signal initiation, and immune decision-making. The study integrates quantitative biophysics with cellular immunology to explore how mechanical behavior, adhesion strength, cytoskeletal organization, and viscoelastic properties shape the early stages of adaptive immune responses.

Les interactions cellule–cellule constituent un paradigme central en biologie cellulaire. Par le biais de contacts à la fois biochimiques et mécaniques, elles organisent les structures du vivant, coordonnent les fonctions cellulaires et permettent des réponses biologiques synchronisées. Si les aspects biochimiques de ces interactions ont été largement étudiés, leur dimension mécanique — ainsi que son articulation avec la signalisation moléculaire, regroupées sous le terme de mécanotransduction — s’est imposée comme un champ de recherche en plein essor.

La mécanotransduction est désormais reconnue comme un régulateur majeur des fonctions cellulaires. L’interface formée entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d’antigène (CPA), appelée synapse immunologique, constitue un modèle particulièrement pertinent pour étudier ces mécanismes. Cette interaction est cruciale pour l’immunité adaptative : c’est à ce stade que le lymphocyte T reconnaît un antigène pathogène et décide d’initier — ou non — une réponse immunitaire. La formation de la synapse immunologique conduit finalement à la production de signaux inflammatoires et à des échanges réciproques entre les deux cellules, prélude à l’élimination de l’agent pathogène.

Afin d’étudier les modulations mécaniques précoces se produisant à l’interface lymphocyte T/CPA, nous avons récemment utilisé la microscopie à force atomique (AFM) en mode spectroscopie de force sur cellule unique (Single Cell Force Spectroscopy, SCFS). Des hybridomes murins CD4+ 3A9 ont été immobilisés sur des surfaces recouvertes d’anticorps anti-CD45, à une densité compatible avec une activation efficace par des anticorps anti-CD3 solubles ou par des CPA chargées en peptide en suspension. Afin d’empêcher l’activation des cascades de signalisation intracellulaire, les expériences ont été réalisées en présence de l’inhibiteur pan-Src PP2. Par ailleurs, les CPA substitutives utilisées dans ces expériences ont été soigneusement caractérisées comme dépourvues de molécules de co-stimulation et d’adhésion susceptibles d’interférer avec les interactions TCR/pMHC.

Nous avons observé que la mécanique du contact initial n’était pas significativement modifiée par la présence ou l’absence de peptide sur la CPA. En revanche, lors de la séparation cellulaire, la force maximale de détachement augmentait significativement en présence de peptide antigénique, de manière dépendante du peptide. Les plus petits événements de rupture — compatibles avec la dissociation de liaisons individuelles TCR/pMHC — se situaient

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

dans la même gamme de forces que celle précédemment rapportée par notre équipe, confirmant la spécificité antigénique de nos mesures par SCFS.

De manière remarquable, nous avons mis en évidence une différence inattendue dans la relaxation de la force immédiatement après le contact cellule–cellule lorsque les CPA étaient chargées avec des concentrations saturantes de peptide antigénique. Une quantification simple, indépendante de tout modèle, a montré que la décroissance de la force était significativement affectée par la présence de peptide, et ce à des échelles de temps très courtes (< 10 s), malgré le blocage de la signalisation biochimique par PP2.

Ces résultats suggèrent que la reconnaissance antigénique induit un comportement mécanique plus visqueux à l'interface lymphocyte T/CPA, indépendamment des voies classiques de signalisation intracellulaire. Au cours de cette phase de relaxation, nous avons également détecté de faibles oscillations de force, apparemment dépendantes du peptide, d'amplitude de plusieurs dizaines de pN et de période comprise entre 5 et 10 secondes. Nous avons publié ces observations dans Zak et al., Biophysical Journal, 2019.

Ce projet se situe à l'interface entre mécanotransduction et immunologie, avec un accent particulier sur la manière dont les propriétés mécaniques cellulaires régulent l'activation précoce des lymphocytes T. Il aborde des questions fondamentales relatives à la mécanique cellulaire et à la dynamique d'adhésion au niveau de la synapse immunologique, interface spécialisée entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d'antigène. En étudiant comment les forces sont générées, transmises et perçues lors des tout premiers instants du contact lymphocyte T/CPA, ce travail vise à déterminer comment les signaux mécaniques contribuent à la reconnaissance antigénique, à l'initiation de la signalisation et à la prise de décision immunitaire. Cette approche intègre la biophysique quantitative et l'immunologie cellulaire afin d'explorer comment le comportement mécanique, la force d'adhésion, l'organisation du cytosquelette et les propriétés viscoélastiques façonnent les premières étapes de la réponse immunitaire adaptative.

Objectifs

The PhD project aims to deepen, extend, and rigorously quantify the early mechanical phenomena observed at the T cell/APC interface, with particular emphasis on the small-amplitude force oscillations detected during the first seconds of contact. These previously unidentified mechanical fluctuations suggest that antigen recognition may involve dynamic and possibly active mechanical processes occurring independently of classical downstream signaling cascades.

A central objective of the project will be to characterize these events quantitatively in terms of amplitude, frequency, temporal evolution, and dependence on antigen affinity or concentration. By combining high-resolution force measurements with complementary imaging approaches, we will determine whether these oscillations arise from cytoskeletal activity, membrane remodeling, receptor clustering dynamics, or active force generation mechanisms.

More broadly, the project seeks to establish whether these early mechanical signatures correspond to:

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

- an active mechanical probing strategy, whereby the T cell physically interrogates the antigen-presenting cell to extract information about ligand identity and binding strength;
- a mechanically encoded response that is specifically triggered upon productive antigen recognition, reflecting an intrinsic coupling between receptor engagement and cortical mechanics;
- and/or a mechanism of antigen discrimination that relies, at least in part, on mechanical feedback and operates upstream or independently of canonical biochemical signaling pathways.

By addressing these questions, the project will contribute to a refined understanding of how mechanical forces participate in immune recognition and decision-making, potentially revealing an additional layer of regulation in T cell activation where mechanics and molecular specificity are tightly intertwined.

Le projet de thèse vise à approfondir, étendre et quantifier de manière rigoureuse les phénomènes mécaniques précoces observés à l'interface lymphocyte T/CPA, avec un accent particulier sur les oscillations de force de faible amplitude détectées durant les toutes premières secondes du contact. Ces fluctuations mécaniques, jusqu'alors non décrites, suggèrent que la reconnaissance antigénique pourrait impliquer des processus mécaniques dynamiques, possiblement actifs, se produisant indépendamment des cascades classiques de signalisation en aval.

Un objectif central du projet sera de caractériser quantitativement ces événements en termes d'amplitude, de fréquence, d'évolution temporelle et de dépendance à l'affinité ou à la concentration de l'antigène. En combinant des mesures de force à haute résolution avec des approches d'imagerie complémentaires, nous chercherons à déterminer si ces oscillations résultent d'une activité du cytosquelette, de remaniements membranaires, de dynamiques de regroupement des récepteurs ou de mécanismes actifs de génération de force.

Plus largement, le projet vise à établir si ces signatures mécaniques précoces correspondent :

- à une stratégie active de sondage mécanique, par laquelle le lymphocyte T interrogerait physiquement la cellule présentatrice d'antigène afin d'extraire des informations sur l'identité du ligand et la force de liaison ;
- à une réponse mécaniquement encodée, spécifiquement déclenchée lors d'une reconnaissance antigénique productive, reflétant un couplage intrinsèque entre l'engagement des récepteurs et la mécanique corticale ;
- et/ou à un mécanisme de discrimination antigénique reposant, au moins en partie, sur un rétrocontrôle mécanique et opérant en amont ou indépendamment des voies classiques de signalisation biochimique.

En répondant à ces questions, le projet contribuera à une compréhension plus fine du rôle des forces mécaniques dans la reconnaissance immunitaire et la prise de décision des lymphocytes T, révélant potentiellement un niveau supplémentaire de régulation où mécanique et spécificité moléculaire sont étroitement imbriquées.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Méthode – Method

To comprehensively characterize the mechanical modulations associated with early T cell activation, we will implement a multi-scale and integrative experimental strategy combining complementary biophysical and imaging approaches.

Classical fluorescence microscopy will be used to monitor key cellular processes, including intracellular calcium fluxes as a readout of activation, as well as cytoskeletal organization (notably actin dynamics) at the immune synapse. These measurements will allow us to correlate mechanical signatures with structural rearrangements and early functional responses.

Single-cell micropatterning techniques will be employed to precisely control cell shape, adhesion geometry, and spatial organization of receptor engagement. This controlled environment will enable us to reduce variability and dissect how cell morphology and spatial constraints influence mechanical behavior.

Mechanical properties will be probed using Atomic Force Microscopy (AFM), both through nanoindentation experiments to quantify local cortical stiffness and viscoelastic parameters, and through Single Cell Force Spectroscopy (SCFS) to directly measure interaction forces at the T cell/APC interface. These approaches provide access to force generation, adhesion strength, relaxation dynamics, and potential oscillatory behaviors at short timescales.

If required, traction force microscopy on soft elastic substrates will complement these measurements by quantifying the forces exerted by T cells on compliant environments, thereby extending the analysis to force transmission and mechanotransduction at the cell–substrate level.

Altogether, this combination of advanced imaging and quantitative biophysical techniques will allow a detailed and integrated analysis of how mechanical properties are modulated in relation to cellular architecture, cytoskeletal dynamics, and physiological state during antigen recognition.

The cellular models and immunological tools necessary for this project exist at the CIML, ensuring access to well-characterized T cell and antigen-presenting cell systems, as well as strong immunological expertise to complement the biophysical approaches developed in the laboratory.

Afin de caractériser de manière exhaustive les modulations mécaniques associées à l'activation précoce des lymphocytes T, nous mettons en œuvre une stratégie expérimentale intégrative et multi-échelle combinant des approches biophysiques et d'imagerie complémentaires.

La microscopie de fluorescence classique sera utilisée pour suivre des processus cellulaires clés, notamment les flux calciques intracellulaires comme marqueurs d'activation, ainsi que l'organisation du cytosquelette — en particulier la dynamique de l'actine — au niveau de la synapse immunologique. Ces mesures permettront de corrélérer les signatures mécaniques observées avec les réarrangements structuraux et les réponses fonctionnelles précoces.

Des techniques de micropatronage à l'échelle de la cellule unique seront employées afin de contrôler précisément la forme cellulaire, la géométrie d'adhésion et l'organisation spatiale de l'engagement des récepteurs. Cet environnement contrôlé permettra de réduire la variabilité expérimentale et de disséquer l'influence de la

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

morphologie cellulaire et des contraintes spatiales sur le comportement mécanique.

Les propriétés mécaniques seront analysées par microscopie à force atomique (AFM), à travers des expériences de nano-indentation pour quantifier la rigidité corticale locale et les paramètres viscoélastiques, ainsi que par spectroscopie de force sur cellule unique (Single Cell Force Spectroscopy, SCFS) afin de mesurer directement les forces d'interaction à l'interface lymphocyte T/CPA. Ces approches donneront accès à la génération de forces, à la force d'adhésion, aux dynamiques de relaxation et à d'éventuels comportements oscillatoires à des échelles de temps courtes.

Si nécessaire, la microscopie de forces de traction sur substrats élastiques mous viendra compléter ces mesures en quantifiant les forces exercées par les lymphocytes T sur des environnements déformables, étendant ainsi l'analyse à la transmission des forces et à la mécanotransduction à l'interface cellule-substrat.

Dans son ensemble, cette combinaison d'imagerie avancée et de techniques biophysiques quantitatives permettra une analyse détaillée et intégrée de la modulation des propriétés mécaniques en lien avec l'architecture cellulaire, la dynamique du cytosquelette et l'état physiologique au cours de la reconnaissance antigénique.

Les modèles cellulaires et les outils immunologiques nécessaires au projet sont disponibles au CIML, garantissant l'accès à des systèmes de lymphocytes T et de cellules présentatrices d'antigène bien caractérisés, ainsi qu'à une expertise immunologique solide venant compléter les approches biophysiques développées au laboratoire.

Références bibliographiques

Spatio-temporal Patterns of T Cell Traction Forces Depend on Stimulation and Cell Subtype Farah Mustapha, Martine Biarnes-Pelicot, Remy Torro, Jana El Hussein, Kheya Sengupta, Pierre-Henri Puech. bioRxiv. 2025

AFM-based nanoscale characterization of physical interaction within hematopoietic stem cells niche at single-cell level. Andrzej Jan Kubiak, Natalia Bryniarska-Kubiak, Mehmet Eren, Kacper Kowalski, Kinga Gawlinska, Patrycja Kwiecinska, Martine Biarnes-Pelicot, Marie Dessard, Jana El Hussein, Ti-Thien N-Guyen, Pawel Kozuch, Olga Lis, Marta Targosz-Korecka, Pierre-Henri Puech, and Krzysztof Szade. bioRxiv. 2025

Stiffening cells with light. Eva Gonzalez, Jana El Hussein, Finn Bastian Molzahn, Tiffany Champion, Hadrien Jalaber, Stéphanie Dogniaux, Pierre-Henri Puech, Oliver Nüsse, Laure Gibot, Julien Husson. Cell Reports Physical Science, Volume 6, Issue 12, 102997 (WITH COVER)

Fabio Manca, Gautier Eich, Omar N'Dao, Lucie Normand, Kheya Sengupta, Laurent Limozin, Pierre-Henri Puech. Probing mechanical interaction of immune receptors and cytoskeleton by membrane nanotube extraction. Scientific Reports 13, Article number: 15652 (2023). <https://www.nature.com/articles/s41598-023-42599-9>

Controlling T cells shape, mechanics and activation by micropatterning. A. Sadoun, M. Biarnes-Pelicot, L. Ghesquiere-Dierickx, A. Wu, O. Théodoly, L. Limozin, Y. Hamon, P.-H. Puech, Sci Rep. 2021 Mar 24;11(1):6783. doi: 10.1038/s41598-021-86133-1

Single-cell immuno-mechanics: rapid viscoelastic changes are a hall-mark of early leukocyte activation Alexandra Zak,

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Sara Violeta Merino Cortés, Anaïs Sadoun, Farah Mustapha, Avin Babataheri, Stéphanie Dogniaux, Sophie Dupré-Crochet, Elodie Hudik, Hai-Tao He, Abdul I Barakat, Yolanda R Carrasco, Yannick Hamon, Pierre-Henri Puech, Claire Hivroz, Oliver Nüsse, Julien Husson, Biophys J. 2021 May 4;120(9):1692-1704. doi: 10.1016/j.bpj.2021.02.042

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche - Scientific, material, and financial conditions of the research project

This project will be partially supported by a funded ANR grant coordinated by P.-H. Puech, entitled “Criticality”, which aims to elucidate the physical determinants governing early T cell antigen recognition. Within this framework, the PhD work will contribute to uncovering how fundamental physical principles shape the earliest stages of immune sensing. More broadly, the project seeks to advance our understanding of how mechanical forces influence immune recognition and participate in T cell decision-making processes, potentially revealing new physical layers of regulation in adaptive immunity.

Ce projet sera partiellement soutenu par un financement ANR obtenu, coordonné par P.-H. Puech, intitulé « Criticality », dont l’objectif est d’élucider les déterminants physiques de la reconnaissance antigénique précoce par les lymphocytes T. Dans ce cadre, le travail de thèse contribuera à identifier les principes physiques fondamentaux qui gouvernent les toutes premières étapes de la détection immunitaire. Plus largement, le projet vise à approfondir notre compréhension du rôle des forces mécaniques dans la reconnaissance immunitaire et la prise de décision des lymphocytes T, en mettant en évidence de nouveaux niveaux de régulation physique de l’immunité adaptative.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

We are seeking a highly motivated candidate with a background in physics, biophysics, quantitative biology, or cell biology, and a strong interest in interdisciplinary research at the interface between physics and immunology. The project relies on quantitative approaches and advanced biophysical techniques (notably atomic force microscopy and single-cell force spectroscopy), and therefore requires a genuine interest in experimental work, data analysis, and physical modeling of biological systems.

Prior experience in programming — particularly in Python for data processing and analysis — would be considered a strong asset. Familiarity with quantitative data handling, statistical analysis, or image/force signal processing will be appreciated.

Beyond technical skills, we are looking for a curious, rigorous, and intellectually engaged candidate, eager to explore complex biological questions through quantitative methods. Independence, perseverance, and scientific tenacity are essential qualities for successfully carrying out this ambitious interdisciplinary project. The ability to work at the interface between disciplines, to engage in critical thinking, and to communicate across fields will be key to thriving in this collaborative research environment.

Nous recherchons un-e candidat-e fortement motivé-e, issu-e d'une formation en physique, biophysique, biologie quantitative ou biologie cellulaire, et présentant un fort intérêt pour la recherche interdisciplinaire à l'interface entre physique et immunologie. Le projet repose sur des approches quantitatives et des techniques biophysiques avancées (notamment la microscopie à force atomique et la spectroscopie de force sur cellule unique), et requiert donc un réel intérêt pour le travail expérimental, l'analyse de données et la modélisation physique des systèmes biologiques.

Une expérience préalable en programmation — en particulier en Python pour le traitement et l'analyse des données — serait un atout important. Une familiarité avec la manipulation de données quantitatives, l'analyse statistique ou le traitement de signaux d'images et de forces sera appréciée.

Au-delà des compétences techniques, nous recherchons une personne curieuse, rigoureuse et intellectuellement investie, désireuse d'aborder des questions biologiques complexes à l'aide d'approches quantitatives. L'autonomie, la persévérance et la ténacité scientifique sont des qualités essentielles pour mener à bien ce projet interdisciplinaire ambitieux. La capacité à travailler à l'interface entre disciplines, à faire preuve d'esprit critique et à communiquer entre différents champs scientifiques sera déterminante pour s'épanouir dans cet environnement de recherche collaboratif.