

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

Suivi de la migration transendothéliale des cellules de leucémie aiguë lymphoblastique T (LAL-T) à l'aide de techniques d'imagerie innovantes

Monitoring the transendothelial migration of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cells using innovative imaging approaches

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	SERGÉ	Prénom	Arnauld
Téléphone portable	+33 663 766 999	Courriel	arnauld.serge@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	INSERM U1067, CNRS UMR 7333, AMU UM61
Nom de l'UR :	Laboratoire Adhésion and Inflammation (LAI)

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	THEODOLY	Prénom	Olivier
-----	----------	--------	---------

~~2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant~~

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~~

~~JURY 3 : NEURSCIENCE~~

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

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

Description de la problématique de recherche

La leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) est un cancer agressif, dont la dissémination systémique constitue un facteur majeur de mauvais pronostic. Les mécanismes favorisant cette dissémination restent mal compris, bien que ce processus représente une cible thérapeutique privilégiée. Nos données préliminaires indiquent que les cellules endothéliales expriment le récepteur RANK, qui interagit avec son ligand, la cytokine RANKL, surexprimée par les cellules de LAL-T, suggérant un rôle dans la migration transendothéliale au sein des organes. Ce projet de thèse vise à élucider le rôle de l'axe RANK/RANKL dans la dissémination de la LAL-T et à évaluer le potentiel thérapeutique du repositionnement du dénosumab, un anticorps anti-RANKL neutralisant, déjà utilisé pour traiter les métastases osseuses, afin de limiter la dissémination de la LAL-T.

En combinant des techniques d'imagerie de pointe avec l'utilisation de lignées cellulaires leucémiques et de cellules primaires de patients atteints de LAL-T, ce projet interdisciplinaire étudiera le rôle de l'axe RANK/RANKL dans l'extravasation des cellules de LAL-T au travers des barrières endothéliales en affectant leurs propriétés fonctionnelles. À l'aide de tests Transwell et de chambres de flux, nous étudierons la migration des cellules de LAL-T à travers des monocouches endothéliales et nous évaluerons le potentiel du dénosumab pour inhiber ce processus. Les niveaux d'expression de RANKL seront également suivis par cytométrie en flux dans des cellules primaires de patients atteints de LAL-T, fournies par des cliniciens, afin de déterminer s'ils peuvent servir de marqueur de gravité de la maladie.

Le suivi de molécules uniques et la microscopie à super-résolution permettront d'obtenir des informations à haute résolution sur les interactions dynamiques entre RANK et RANKL aux interfaces cellulaires. Le modèle expérimental comprend des lignées cellulaires de LAL-T, des cellules LAL-T primaires dérivées de patients et des cellules endothéliales humaines primaires. Des lymphocytes T naïfs issus de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) de donneurs sains serviront de contrôles. Des essais en chambre de flux simuleront les conditions de cisaillement sanguin afin d'évaluer le roulement, l'adhésion et l'extravasation des cellules leucémiques, et de tester l'efficacité d'un anticorps anti-RANKL pour inhiber ces processus.

De plus, des techniques d'imagerie avancées, telles que la microscopie à déplétion d'émission stimulée (STED) et le marquage en fluorescence par HaloTag, permettront de visualiser les interactions moléculaires à une résolution nanométrique. Des approches complémentaires, telles que la récupération de fluorescence après photoblanchiment (FRAP), permettront d'élucider plus précisément la dynamique de diffusion membranaire et le blocage des interactions RANK/RANKL par un anticorps anti-RANKL. Ce projet intègre la biologie cellulaire et moléculaire, la microscopie de pointe ainsi que la recherche translationnelle afin de mieux comprendre la dissémination de la LAL-T et d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques. Grâce à ses méthodologies innovantes et à son approche interdisciplinaire, l'enjeu de ce projet est de faire progresser notre compréhension de la progression de la leucémie.

Project description

Acute T-cell lymphoblastic leukemia (T-ALL) is an aggressive cancer, whose systemic intra-organ dissemination is a major factor in poor prognosis. The mechanisms promoting this dissemination remain poorly understood, although this process represents a prime therapeutic target. Our preliminary data indicate that endothelial cells express the RANK receptor, which interacts with its ligand, the cytokine RANKL, overexpressed by T-ALL cells, likely promoting transendothelial migration within organs. This thesis project aims to elucidate the role of the

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

RANK/RANKL axis in T-ALL dissemination. We will evaluate the therapeutic potential of repositioning denosumab, a neutralizing anti-RANKL antibody already used to treat bone metastases, to limit T-ALL dissemination.

Using cutting-edge imaging methods as well as leukemic cell lines and primary cells from T-ALL patients, the project will investigate the role of the RANK/RANKL axis in promoting T-ALL extravasation across endothelial barriers while affecting their functional properties. Using Transwell and flow chamber assays, this project aims to investigate how T-ALL cells migrate through endothelial monolayers and evaluate the potential of the anti-RANKL antibody to inhibit this process. RANKL expression levels will also be monitored by flow cytometry in primary cells from T-ALL patients provided by clinicians to determine whether it can serve as a severity marker for the disease.

Single-molecule tracking and super-resolution microscopy will provide high-resolution information on the dynamic interactions between RANK and RANKL at cell interfaces. The experimental model includes LAL-T cell lines, primary LAL-T cells derived from patients, and primary human endothelial cells. Naïve T cells derived from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy donors will serve as controls. Flow chamber assays will simulate blood shear conditions to evaluate leukemic cell rolling, adhesion, and extravasation, and to test the efficacy of an anti-RANKL antibody in inhibiting these processes.

In addition, advanced imaging techniques, such as stimulated emission depletion (STED) microscopy and HaloTag fluorescence labeling, will enable molecular interactions to be visualized at nanometric resolution. Complementary approaches, such as fluorescence recovery after photobleaching (FRAP), will enable more precise elucidation of membrane diffusion dynamics and the blocking of RANK/RANKL interactions by an anti-RANKL antibody. This project integrates cellular and molecular biology, advanced microscopy, and translational research to better understand the spread of T-ALL and explore new therapeutic avenues. Through its innovative methodologies and interdisciplinary approach, this project aims to advance our understanding of leukemia progression.

Mots clés

Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T), cellules endothéliales, anticorps bloquant, repositionnement, interactions RANK/RANKL, nanoscopie, suivi de molécules uniques, super-résolution, interactions moléculaires, dynamique membranaire, essais en chambre de flux

Keywords

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), endothelial cells, blocking antibody, repurposing, RANK/RANKL interactions, nanoscopy, single molecule tracking, super-resolution, molecular interactions, membrane dynamics, flow chamber assays

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

Thématique / Domaine / Contexte

Spécialisé dans le suivi de molécules uniques et l'analyse d'images au Laboratoire Adhésion et Inflammation (LAI), Arnauld Sergé (maitre de conférences à Aix-Marseille Université) développe des approches d'imagerie innovantes ciblant les interactions au sein des contacts cellulaires. Ce projet sera mené en collaboration avec Magali Irla (directrice de recherche à l'Inserm), qui dirige l'équipe « Tolérance immunitaire et différenciation des lymphocytes T » au Centre d'Immunologie Marseille-Luminy (CIML). Elle possède une expertise internationalement reconnue dans le domaine du dialogue intercellulaire des lymphocytes T en physiopathologie. Arnauld Sergé et Magali Irla ont déjà mené à bien plusieurs projets de recherche en collaboration.

Ce projet interdisciplinaire aborde les interactions cellulaires, ainsi que la dynamique moléculaire au sein de la membrane plasmique, dans le but d'explorer une approche thérapeutique impliquant le ciblage de RANKL. Ce projet permettra également de déterminer si les niveaux d'expression de RANKL dans les cellules primaires de patients atteints de LAL-T peuvent servir de marqueur de gravité de la maladie.

Theme / Field / Context

Specialized in single-molecule tracking and image analysis at the Laboratory Adhesion and Inflammation (LAI), Arnauld Sergé (Associate Professor at Aix-Marseille University) develops innovative imaging approaches targeting interactions within cell-cell contacts. The project will be conducted in collaboration with Magali Irla (Research director at Inserm) who leads a team entitled "Immune Tolerance and T Cell Differentiation" at the Center of Immunology Marseille-Luminy (CIML). She has an internationally recognized expertise in T-cell crosstalk in physiopathology. Arnauld Sergé and Magali Irla have already conducted several successful collaborative projects.

This interdisciplinary project addresses cellular interactions and molecular dynamics within the plasma membrane with the aim of exploring a therapeutic approach involving RANKL targeting. This project will also determine whether RANKL expression levels in primary cells from patients with T-ALL can serve as a marker of disease severity.

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

Objectifs

La dissémination des cellules de la leucémie aiguë lymphoblastique T (LAL-T) dans les organes est un facteur déterminant de la gravité de la maladie et des rechutes. Ces cellules infiltrent de nombreux organes, notamment la moelle osseuse, la rate et, de manière critique, le système nerveux central. Cependant, les mécanismes responsables de leur migration transendothéliale restent mal compris. Les objectifs de ce projet sont d'étudier le rôle de l'axe RANK/RANKL dans : (1) la migration transendothéliale des cellules de LAL-T, à l'aide de tests Transwell, (2) l'adhésion des cellules de LAL-T aux cellules endothéliales, à l'aide d'une chambre à flux laminaire et (3) la dynamique de RANK/RANKL aux points de contact entre les cellules de LAL-T et les cellules endothéliales, par suivi de molécules uniques. Le potentiel thérapeutique de la neutralisation de l'axe RANK/RANKL sera évalué à l'aide d'un anticorps anti-RANKL afin d'inhiber la migration transendothéliale des cellules T-ALL. L'enjeu de ce projet, en explorant ces mécanismes et en validant le dénosumab comme stratégie pour limiter la progression de la LAL-T, est d'ouvrir la voie à une nouvelle approche thérapeutique susceptible d'améliorer la prise en charge de cette maladie et le pronostic des patients.

Objectives

The dissemination of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cells into organs is a key determinant of disease severity and relapse. These cells infiltrate multiple organs, including the bone marrow, spleen, and, most critically, the central nervous system. However, the mechanisms responsible for their transendothelial migration remain unclear. The objectives of this project are to address the role of the RANK/RANKL axis in (1) T-ALL transendothelial migration using Transwell assays, (2) T-ALL adhesion to endothelial cells using laminar flow chamber, and (3) the dynamics of RANK/RANKL at T-ALL/ endothelial cell contacts using single molecule tracking. The therapeutic potential of neutralizing the RANK/RANKL axis will be evaluated using an anti-RANKL antibody to hamper T-ALL transendothelial migration. Altogether, by exploring these mechanisms and validating Denosumab as a strategy to limit T-ALL progression, this project is expected to pave the way for a novel therapeutic approach to improve T-ALL management and patient outcomes.

Méthode

Pour mener à bien ce projet, l'équipe d'accueil a déjà mis en place des outils innovants pour étudier la motilité des cellules T-ALL, leur adhésion aux cellules endothéliales et leur extravasation, ainsi que le marquage et le suivi automatisé de molécules uniques, permettant la caractérisation et la quantification des trajectoires moléculaires. Ce projet de doctorat s'inscrit dans un cadre interdisciplinaire à l'interface entre l'oncologie, la biologie cellulaire et l'analyse d'images.

Le doctorant recruté collaborera, au sein de l'équipe du Dr Arnault Sergé au LAI, avec des chercheurs, ingénieurs et étudiants, experts en biophysique, notamment en chambre à flux laminaire (fluidique et microscopie), en expériences de molécule unique et de super-résolution. Le laboratoire a développé des logiciels d'analyse pour quantifier les étapes de roulement, d'adhésion et de transmigration, ainsi que pour le suivi de molécules uniques.

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

Method

To carry out this project, the host team has already implemented innovative tools to study the motility of T-ALL cells, their adhesion to endothelial cells and their extravasation, as well as the labeling and automated tracking of single molecules, enabling the characterization and quantification of molecular trajectories. This doctoral project is part of an interdisciplinary framework at the interface between oncology, cell biology, and image analysis.

The PhD student recruited will collaborate, within the team of Dr. Arnaud Sergé at LAI, with researchers, engineers, and students, experts in biophysics, including flow laminar chamber (fluidic and microscopy), single molecule and super-resolution experiments. The lab has developed in-house analysis software to quantify rolling, adhesion and transmigration steps and single molecule tracking.

Références bibliographiques - Bibliographic references

Ahern, E., Smyth, M.J., Dougall, W.C. et al. Roles of the RANKL–RANK axis in antitumour immunity — implications for therapy. **Nat Rev Clin Oncol** 2018

Lyu A, Nam SH, Ryan S, Humphrey, 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 Nov;56(11):2337-2347.

Irla M. *RANK Signaling in the Differentiation and Regeneration of Thymic Epithelial Cells*. **Front Immunol**. 2021 Jan 22;11:623265.

Maillot L, Irla M, Sergé A. *Single Molecule Tracking Nanoscopy Extended to Two Colors with MTT2col for the Analysis of Cell-Cell Interactions in Leukemia*. **Bio Protoc**. 2022 Apr 20;12(8):e4390. doi: 10.21769/BioProtoc.4390.

Sergé, A., Bertaux, N., Rigneault, H., Marguet, D. *Dynamic multiple-target tracing to probe spatiotemporal cartography of cell membranes*. **Nature Methods** 2008

Santamaria JC, Chevallier J, Dutour L, Picart A, Kergaravat C, Cieslak A, Amrane M, Vincentelli R, Puthier D, Clave E, Sergé A, Cohen-Solal M, Toubert A, Irla M. *RANKL treatment restores thymic function and improves T cell-mediated immune responses in aged mice*. **Science Translational Medicine** 2024 Dec 4;16(776):eadp3171.

Gorshkova O, Cappaï J, Maillot L, Sergé A*. *Analyzing normal and disrupted leukemic stem cell adhesion to bone marrow stromal cells by single-molecule tracking nanoscopy*. **J Cell Sci**. 2021 Sep 15;134(18):jcs258736. * corresponding

Brevet associé - Patent

Use of RANKL inhibitors for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Co-inventors: M. Irla and A. Sergé. EP25306428, deposited 08/11/2025 with Inserm Transfert

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

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Scientifique : L'étudiant en thèse aura accès aux plateformes de cytométrie et de culture cellulaire, ainsi qu'aux infrastructures d'imagerie du LAI.

Matériel : Lignées LAL-T et cellules endothéliales, échantillons de patients, dénosumab, kits RT-qPCR, microscope confocal, plateforme micro-fluidique, accès à séquençage et protéomique, personnel (ingénieur, technicien·ne, bioinfo).

Financier : Ce projet bénéficie d'un financement INCA pour une durée de 4 ans.

Scientific, material, and financial conditions of the research project

Scientific: The PhD student will have access to the LAI's cytometry and cell culture platforms as well as imaging facilities.

Materials: ALL-T cell lines and endothelial cells, patient samples, denosumab, RT-qPCR/Western kits, confocal microscope, microfluidic platform, access to sequencing and proteomics, personnel (engineer, technician, bioinformatician).

Financial: This project is receiving INCA funding for a period of four years.

Profil et compétences recherchées

Nous recherchons un candidat en biologie cellulaire possédant de solides connaissances en imagerie et micro-fluidique, ainsi qu'une bonne expérience en programmation pour l'analyse d'images. Des connaissances supplémentaires en optique et en statistiques seraient un atout.

Profile and skills required

We are seeking a candidate in cell biology with a strong background in imaging, and microfluidics, along with good experience in programming for image analysis. Additional knowledge in optics and statistics would be a bonus.