

**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

Dynamic adhesion of circulating tumour cells

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	RICO	Prénom	Felix
Téléphone portable	06 28 33 91 36	Courriel	Felix.rico@inserm.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		DyNaMo, UMR_S 1325	
Nom de l'UR :	Dynamics and nanoenvironment of biological membranes		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	Rico	Prénom	Felix

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	Valotteau	Prénom	Claire
Téléphone portable	+33 6 48 77 48 65	Courriel	Claire.valotteau@inserm.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		DyNaMo, UMR_S 1325	
Nom de l'UR :	Dynamics and nanoenvironment of biological membranes		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	Rico	Prénom	Felix

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, Biophysique~~

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

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE

JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GÉNOMIQUE

JURY 3 : NEURSOCIENCES

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 - Project description

La dissémination du cancer , principale cause de mortalité liée au cancer, débute lorsque des cellules se détachent de la tumeur primaire, pénètrent dans la circulation sanguine sous forme de cellules tumorales circulantes (CTC), et finissent par coloniser des tissus distants. Au cours de ce processus, les CTC rencontrent de multiples défis mécaniques à chaque étape. L'arrêt final des CTC au niveau de la paroi vasculaire avant la transmigration serait similaire au roulement et à l'arrêt observés lors de l'adhésion des leucocytes. Les cellules circulant à haute vitesse (jusqu'à quelques millimètres par seconde) interagissent avec l'endothélium vasculaire via des molécules d'adhésion, roulent à des vitesses de l'ordre du micromètre par seconde en formant de longs tubes membranaires, puis s'arrêtent finalement.

Bien que ces étapes aient été récemment décrites dans des modèles de CTC et que certaines des molécules d'adhésion impliquées aient été identifiées, les mécanismes physiques permettant le roulement et l'arrêt restent méconnus. Nous émettons l'hypothèse que les molécules d'adhésion, leur lien avec le cytosquelette et la tension membranaire jouent un rôle critique largement négligé dans les recherches actuelles. L'objectif de ce projet est de développer un cadre quantitatif et complet afin d'élucider les mécanismes biophysiques sous-jacents à la cascade d'adhésion des CTC et son rôle dans la dissémination du cancer.

Cancer dissemination, the primary cause of cancer-related mortality, begins when cells detach from the primary tumor, enter the bloodstream as circulating tumor cells (CTCs), and ultimately colonize distant tissues. During this process, CTCs encounter multiple mechanical challenges at each stage. The final arrest of CTCs at the vascular wall before transmigration has been suggested to be similar to the rolling and arrest during the leucocyte adhesion. Cells flowing at high velocities (up to millimeters per second) interact with the the vascular endothelium through adhesion molecules, roll at micrometer-per-second velocities by extending long membrane tethers and finally arrest.

While these steps have been recently described in models of CTCs and some of the involved adhesion molecules have been identified, the physical mechanisms that allow rolling and arrest are unclear. We hypothesize that adhesion molecules, their link to the cytoskeleton and membrane tension play a critical role that has been largely overlooked in current research. The aim of this project is to develop a comprehensive, quantitative framework to unravel the biophysical mechanisms behind the adhesion cascade of CTCs and its role in cancer dissemination.

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

Mots clés – Keywords

Cellules tumorales circulantes (CTC) – adhésion – force - membrane lipidique – mécanique cellulaire - microscopie à force atomique - spectroscopie de force à l'échelle moléculaire

Circulating tumour cells (CTCs) – adhesion – force - lipid membrane – cell mechanics - atomic force microscopy – single molecule force spectroscopy

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Des études récentes in vivo chez le poisson-zèbre ont révélé que les CTC individuelles s'arrêtent quelques minutes après être entrées dans la circulation sanguine, mais peuvent encore être délogées par les forces de cisaillement jusqu'à ce qu'elles forment une adhésion stable sur des périodes plus longues (1 à 3 heures). Les molécules d'adhésion impliquées rappellent celles observées lors du roulement et de l'arrêt des leucocytes, où des interactions de faible affinité médient le roulement, suivies d'une adhésion ferme dépendante des intégrines. Chez les CTC, des glycoprotéines (CD44, CD24, PODXL, mucines) et des intégrines ($\alpha\beta3$, $\alpha\beta1$, $\beta4$, $\alpha4\beta1$, $\alpha5\beta1$) assurent l'adhésion des CTC aux cellules endothéliales; l'arrêt précoce reposant sur des interactions faibles mais rapides impliquant CD44 et $\alpha\beta3$, et le recrutement de $\alpha5\beta1$ permettant des adhésions plus stables.

Bien que ces observations, issues de modèles chez le poisson-zèbre et d'essais microfluidiques, enrichissent la compréhension de l'adhésion dynamique des CTC, elles restent largement qualitatives, et les mécanismes biophysiques régissant l'adhésion des CTC demeurent inconnus.

Recent *in vivo* studies in zebrafish have revealed that single CTCs arrest within minutes of entering the bloodstream, but can still be dislodged by shear forces until they form stable adhesion over longer periods (1–3 h). The molecular players remind those involved in leukocyte rolling and arrest, where low-affinity interactions mediate rolling that is then followed by integrin-dependent firm adhesion. In CTCs, glycoproteins (CD44, CD24, PODXL, mucins) and integrins ($\alpha\beta3$, $\alpha\beta1$, $\beta4$, $\alpha4\beta1$, $\alpha5\beta1$) mediate CTC adhesion to endothelial cells, with early arrest relying on weak but rapidly engaging CD44 and $\alpha\beta3$ interactions, and stable adhesion requiring $\alpha5\beta1$ recruitment. While these insights, derived from zebrafish models and microfluidic assays, enrich understanding of CTC dynamic adhesion, they remain largely qualitative, the biophysical mechanisms governing CTC adhesion are still unknown.

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

Objectifs

L'objectif de cette thèse est d'obtenir une image complète et quantitative des mécanismes biophysiques régissant l'adhésion des CTC et leurs rôles dans la dissémination du cancer.

Cela nécessite une approche multi-échelle, permettant de quantifier la force des liaisons adhésives individuelles entre les CTCs et l'endothélium, l'interaction des molécules d'adhésion avec le cytosquelette, ainsi que les forces nécessaires à l'extraction de tubes membranaires. Le projet couvrira une gamme dynamique la plus large possible afin de couvrir tous les taux physiologiques auxquels sont soumises les CTC, depuis les interactions initiales inférieures à la milliseconde jusqu'aux adhésions stables pouvant se maintenir plusieurs heures, et reliera différentes échelles spatiales, depuis les molécules individuelles jusqu'aux agrégats de CTC.

The goal of this thesis is to obtain a complete, quantitative picture of the biophysical mechanisms governing CTC adhesion and its role in cancer dissemination.

This requires a multiscale approach, quantifying the strength of the individual adhesion bonds, the interaction of adhesion molecules to the cytoskeleton and the forces required to extrude membrane tethers. The project will explore the widest dynamic range to cover all the physiological rates encountered by CTCs, from sub-milliseconds of initial interactions to hours of stable adhesions, and will bridge different spatial scales, from single molecules to CTC clusters.

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

Méthode – Method

Ce projet combinera des techniques biophysiques de pointe pour quantifier les propriétés mécaniques des molécules d'adhésion et de la membrane des CTC, en utilisant trois lignées cellulaires issues de patients atteints de cancer colorectal et présentant un potentiel métastatique variable (CTC44, CTC45 et CTC31). La microscopie à force atomique (AFM) et la spectroscopie à force acoustique (AFS) seront employées pour mesurer à l'échelle moléculaire les forces nécessaires à la dissociation des molécules d'adhésion des CTC de leurs ligands au niveau de la paroi vasculaire. Pour cela, des pointes AFM ou des surfaces AFS fonctionnalisées avec des molécules ciblant des récepteurs spécifiques, comme la E-cadhérine et les intégrines, seront utilisées pour se lier aux CTC.

Ces mesures de force fourniront des informations quantitatives sur les forces d'adhésion, la mécanique membranaire et l'ancrage des molécules au cytosquelette. S'appuyant sur un projet précédent, financé par l'ERC, portant sur la cascade d'adhésion des leucocytes, ces expériences couvriront la plus large gamme de temps physiologiquement pertinente grâce à la combinaison de l'AFM à haute vitesse et de l'AFS, permettant de capturer l'ensemble du régime dynamique. Les expériences seront menées sur des CTC individuelles et des agrégats de CTC afin de déterminer si leurs propriétés d'adhésion expliquent le potentiel métastatique accru rapporté pour ces systèmes multicellulaires. Les résultats attendus offriront une compréhension globale de la biophysique de l'adhésion des CTC et éclaireront leur rôle dans la dissémination du cancer.

This project will use a combination of advanced biophysical techniques to quantify the mechanical properties of adhesion molecules and the membrane of CTCs, using 3 cell lines derived from colorectal cancer patients with varying metastatic potential (CTC44, CTC45, and CTC31). We will use nanotools, such as atomic force microscopy (AFM) and acoustic force spectroscopy (AFS), to probe, at the single molecule scale, the forces required to pull CTC adhesion molecules from their ligands at the vascular wall. For that, we will use AFM tips or AFS surfaces functionalized with molecules targeting specific adhesion molecules, such as E-cadherin and integrins, to bind to CTCs. These force measurements will provide quantitative information of the adhesion strength, membrane mechanics, and cell-to-cytoskeleton attachment. Building on a previous ERC-funded project that explored the leukocyte adhesion cascade, these measurements will span the widest physiologically relevant time range using high-speed AFM and AFS. This approach will allow capturing the complete dynamic regime. Experiments will be carried out on individual CTCs and CTC clusters, to determine whether their adhesion properties contribute to the reported higher metastatic potential of these multicellular systems. The expected results will provide a comprehensive understanding of the biophysics behind adhesion of CTCs, shedding light on their role in cancer dissemination.

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

Références bibliographiques

- Osmani, N. et al. Metastatic Tumor Cells Exploit Their Adhesion Repertoire to Counteract Shear Forces during Intravascular Arrest. *Cell Rep.* 28, 2491-2500.e5 (2019).
- Ciavolella, G. et al. Deciphering circulating tumor cells binding in a microfluidic system thanks to a parameterized mathematical model. *J. Theor. Biol.* 600, 112029 (2025).
- McEver, R. P. & Zhu, C. Rolling Cell Adhesion. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 26, 363–396 (2010).
Aigner, S. et al. CD24 mediates rolling of breast carcinoma cells on P-selectin. *FASEB J.* 12, 1241–1251 (1998).
- Dallas, M. R. et al. Divergent roles of CD44 and carcinoembryonic antigen in colon cancer metastasis. *FASEB J.* 26, 2648–2656 (2012).
- Hanley, W. D. et al. Variant isoforms of CD44 are P- and L-selectin ligands on colon carcinoma cells. *FASEB J.* 20, 337–339 (2006).
- Rahn, J. J. et al. MUC1 Mediates Transendothelial Migration in vitro by Ligating Endothelial Cell ICAM-1. *Clin. Exp. Metastasis* 22, 475–483 (2005).
- Shea, D. J., Wirtz, D., Stebe, K. J. & Konstantopoulos, K. Distinct kinetic and mechanical properties govern mucin 16- and podocalyxin-mediated tumor cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow. *Oncotarget* 6, 24842–24855 (2015).
- Felding-Habermann, B. et al. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 1853–1858 (2001).
- Reymond, N. et al. Cdc42 promotes transendothelial migration of cancer cells through β 1 integrin. *J. Cell Biol.* 199, 653–668 (2012).
- Laferrière, J., Houle, F. & Huot, J. Adhesion of HT-29 colon carcinoma cells to endothelial cells requires sequential events involving E-selectin and integrin β 4. *Clin. Exp. Metastasis* 21, 57–265 (2004).
- Klemke, M., Weschenfelder, T., Konstandin, M. H. & Samstag, Y. High affinity interaction of integrin α 4 β 1 (VLA-4) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) enhances migration of human melanoma cells across activated endothelial cell layers. *J. Cell. Physiol.* 212, 368–374 (2007).

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

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

Ce projet de recherche est soutenu par un laboratoire interdisciplinaire, DyNaMo, situé sur le campus de Luminy, entièrement équipé des infrastructures scientifiques et de l'expertise nécessaires. Notre équipe est spécialisée en bioAFM et dispose de trois dispositifs avancés intégrant des microscopes à épifluorescence, RICM et TIRF, ainsi que de trois systèmes HS-AFM, dont un couplé à un microscope confocal à disque rotatif. Le laboratoire est également équipé pour la culture cellulaire, la fonctionnalisation de surfaces et pointes et de stations informatiques puissantes pour l'analyse des données.

DyNaMo fait partie du Centre Turing pour les systèmes vivants, une communauté interdisciplinaire dynamique axée sur l'exploration de la complexité des systèmes biologiques. DyNaMo a ainsi accès à une plateforme multi-ingénierie mutualisée qui soutient le développement de dispositifs expérimentaux et l'analyse des données.

Ce projet s'inscrit à l'intersection de plusieurs domaines de recherche du laboratoire et s'appuie sur l'expertise de plusieurs chercheurs. Félix Rico, expert en HS-AFM, SMFS et mécanique cellulaire, Claire Valotteau, dont les travaux portent sur les propriétés biophysiques des agrégats de CTC, et Lorena Redondo-Morata, spécialiste de la biophysique des membranes, contribueront au succès du projet. De plus, celui-ci s'aligne sur les axes techniques et scientifiques du laboratoire en matière d'innovation nanotechnologique et de mécano-biologie du cancer.

Sur le plan financier, le projet bénéficie d'allocations du laboratoire (pour couvrir les coûts opérationnels et les consommables) ainsi que de plusieurs sources de financement (notamment des projets ANR et Canceropôle en cours, tandis que d'autres projets — ITMO Cancer, MCMP Inserm — sont actuellement en évaluation).

The research project is supported by an interdisciplinary laboratory, DyNaMo, located on the Luminy campus, which is fully equipped with the necessary scientific infrastructure and expertise. Our team specializes in bioAFM, with access to three advanced setups integrated with epifluorescent, RICM, and TIRF microscopes, as well as three HS-AFM systems, including one coupled to a spinning disk confocal microscope. The laboratory is equipped for cell culture, wet lab preparations, and advanced computing stations for data analysis.

DyNaMo is a part of the Turing Centre for Living Systems, a dynamic, interdisciplinary community focused on exploring the complexity of biological systems. It benefits from a shared multi-engineering platform that supports the development of experimental setups and the analysis of data.

This project intersects multiple research domains within the laboratory, drawing on the expertise of several researchers. Felix Rico, an expert in HS-AFM, SMFS, and cell mechanics, Claire Valotteau, whose research focuses on the biophysical properties of CTC clusters, and Lorena Redondo-Morata, an expert in membrane biophysics, will contribute to the project's success. Furthermore, the project aligns with the laboratory's technical and scientific axis in nanotechnology innovation and mechanobiology of cancer.

Financially, the project benefits from laboratory allocations (to cover operational and consumable costs) and several funding sources (including ongoing ANR and Canceropôle projects, while other projects-ITMO Cancer, MCMP Inserm- are currently under evaluation).

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

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Le ou la candidat-e idéal-e doit être titulaire d'un diplôme en biophysique, bioingénierie, biotechnologie ou dans une discipline connexe. Une expérience pratique en microscopie, en mesures de forces et en biologie cellulaire serait un atout majeur. Une maîtrise de l'analyse de données et de la programmation (par exemple, ImageJ, Python) est indispensable. Une bonne maîtrise de l'anglais est requise pour une intégration efficace au sein de notre équipe internationale.

The ideal candidate should hold a degree in biophysics, bioengineering, biotechnology, or a related discipline. Practical experience in microscopy, force measurements, and cell biology is highly desirable. Proficiency in data analysis and programming (e.g., ImageJ, Python) is essential. Fluency in English is required for effective integration into our international team.