

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

Codage de l'information spatiale et dynamique de l'activité neuronale hippocampique dans des modèles murins d'encéphalopathies développementales précoces avec épilepsie

Spatial information processing and hippocampal neuronal dynamics in mouse models of Developmental encephalopathies with early onset epilepsy

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	LENCK-SANTINI	Prénom	Pierre-Pascal
Téléphone portable	0637410377	Courriel	Pierre-pascal.lenck-santini@inserm.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	UMR1249
Nom de l'UR :	INMED

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	COSSART	Prénom	Rosa
-----	---------	--------	------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM		Prénom	
Téléphone portable		Courriel	

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	
Nom de l'UR :	

Directrice ou directeur de l'UR

Nom		Prénom	
-----	--	--------	--

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

Neurosciences

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

JURY 3 : NEURSOCIENCES

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

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Description de la problématique de recherche - Project description

Les encéphalopathies développementales avec épilepsie précoce (EDEPs) sont des syndromes affectant le nouveau né et qui se caractérisent par des crises d'épilepsie néonatales et une déficience intellectuelle grave. La découverte récente de gènes impliqués dans les EDEPs (STXBP1 ; KCNQ2) a permis l'élaboration de modèles souris récapitulant certains des phénotypes observés chez les patients. En plus des crises d'épilepsie et des déficits de performance cognitive et motrice, nous avons observé lors des deux premières semaines de vie, une hyperexcitabilité neuronale corticale qui semble se compenser avec l'âge. Cependant, les troubles cognitifs sont permanents. Pour mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques conduisant aux déficits cognitifs et comportementaux, notre but est d'étudier les propriétés de codage et la dynamique de l'activité neuronale des réseaux corticaux impliqués dans la mise en place et l'utilisation de représentations spatiales. Notre objectif à terme est d'utiliser ces propriétés des réseaux comme un biomarqueur des altérations cognitives des EDEPs à un niveau intermédiaire entre propriétés cellulaires et comportement.

Developmental encephalopathies with early onset epilepsy (DEEs) are a group of syndromes that affect newborns and are characterized by neonatal seizures and severe intellectual disability. The recent discovery of genes involved in DEES (STXBP1; KCNQ2) has led to the development of mouse models that recapitulate some of the phenotypes observed in patients. In addition to epileptic seizures and cognitive and motor performance deficits, we observed an hyperexcitability of cortical neurons during the first two post-natal weeks, which appears to compensate with age. However, cognitive impairments are permanent. To better understand the pathophysiological mechanisms leading to cognitive and behavioral deficits in these syndromes, our goal is to study the coding properties and temporal dynamics of neuronal activity in cortical networks involved in the spatial information processing. Our ultimate goal is to use these network properties as a biomarker of cognitive alterations in DEEs at an intermediate level between cellular properties and behavior.

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

Mots clés – Keywords

Encéphalopathie épileptique, hippocampe, cellules de lieu, électrophysiologie in-vivo, oscillations.

Epileptic encephalopathies, hippocampus, place cells, freely moving electrophysiology, oscillations

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Neurosciences, Troubles du neurodéveloppement, épilepsie

Les EDEPs ont un impact dévastateur sur le développement des enfants affectés. Malgré une rémission générale des crises avec l'âge, les déficits cognitifs, moteurs et comportementaux restent sévères, empêchant le développement de la marche, du langage voir même de la communication non-verbale. A ce jour, il n'existe aucun traitement efficace qui permette d'empêcher l'apparition ou de traiter les déficiences intellectuelles des patients. Bien qu'il existe des modèles souris de ces encéphalopathies, les études précédentes ne se sont intéressées qu'aux propriétés neuronales cellulaires et synaptiques in-vitro ainsi qu'à la performance comportementale des souris. Cette étude propose de développer une approche intermédiaire, se plaçant au niveau du codage de l'information et de l'activité de réseaux. Cette approche apportera des informations complémentaires sur l'intégrité fonctionnelle des réseaux affectés par les EDEPs et permettra donc de constituer un biomarqueur complémentaire qui pourra être utilisé pour l'étude de l'impact de traitements éventuels.

DEEs have a devastating impact on the cognitive development of affected children. Despite a general remission of seizures with age, cognitive, motor, and behavioral deficits remain severe, preventing the development of walking, language, and even nonverbal communication. To date, there is no effective treatment to prevent or treat the intellectual disabilities. Although DEE mouse models exist, previous studies have mostly focused on in-vitro cellular and synaptic neuronal properties and on behavioral performance. Our study proposes to develop an intermediate approach, focusing on information coding and network activity. This approach will provide additional information on the functional integrity of networks affected by DEEs and will therefore enable the creation of a complementary biomarker that can be used to study the outcome of future treatments.

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

Objectifs-objectives

Nous nous intéresserons particulièrement aux propriétés de décharge des cellules de lieu de l'hippocampe, considérées comme le substrat neuronal des représentations spatiales. Lors de phases d'exploration, l'activité des cellules de lieu s'organise sous forme de séquences représentant les trajectoires en cours de l'animal. Lors des phases de repos, ces mêmes séquences sont rejouées *off line*, dans des fenêtres temporelles (100 à 200ms) propices aux processus de plasticité synaptique. Les souris EDEP ayant une performance spatiale altérée par rapport aux témoins, nous émettons l'hypothèse que l'activité des cellules de lieu est altérée dans ces modèles, avec un codage moins précis et des séquences désorganisées. Nous envisageons d'utiliser l'activité des cellules de lieu comme biomarqueur de l'intégrité fonctionnelle des réseaux après thérapie génique ou pharmacologique (vecteurs viraux surexprimant la protéine, traitement précoce à la carbamazépine).

We will focus on the discharge properties of hippocampal place cells, considered to be the neural substrate of spatial representations. During exploration phases, place cell activity is organized into temporal sequences representing the animal's ongoing trajectories. During resting periods (pauses, sleep), these same sequences are replayed offline, in time windows (100 to 200 ms) enabling synaptic plasticity processes. Since DEE mice have impaired spatial performance compared to controls, we hypothesize that place cell activity is impaired in these models, with less precise coding and disorganized temporal sequences. We plan to use place cell activity as a biomarker of functional network integrity after gene or pharmacological therapy (viral vectors overexpressing the protein, early treatment with carbamazepine).

Méthode – Method

Cette étude consistera à enregistrer l'activité neuronale au sein de la formation hippocampique chez des souris témoins et des souris EDEP participant à une tâche de recherche de nourriture ou d'alternance spatiale. Deux souris modèles seront utilisées : une souris porteuse du variant pathogène pT274M (variant du gène KCNQ2 codant pour la sous unité Kv7.2 des canaux de type Kv7) à l'état hétérozygote (provenant d'un patient) et une souris KO hétérozygote pour le gène STXBP1 (syntaxin binding protein, codant pour la protéine Munc18.1).

Nous effectuerons l'extraction et le tri des potentiels d'action à l'aide d'algorithmes Python (Spyke Interface) et comparerons les propriétés des cellules de lieu entre les groupes. Nous comparerons aussi la coordination de l'activité des cellules de lieu par les rythmes hippocampiques tels que le rythme thêta et les sharp-wave/ripples ; ainsi que l'organisation temporelle des séquences d'activité lors d'exploration et de repos. Enfin, nous étudierons l'impact des traitements précoces (thérapie génique avec des vecteurs viraux ; traitements pharmacologiques - carbamazépine) sur l'activité des cellules de lieu à l'âge adulte. Ce projet requiert donc des compétences multiples, à la fois en neurosciences computationnelles, analyse du signal et électrophysiologique.

This study will involve recording of neuronal activity within the hippocampal formation in control and EDEP mice participating in a foraging task and a spatial alternation task. Two mouse models will be used: a mouse carrying the pathogenic variant pT274M (a variant of the KCNQ2 gene encoding the Kv7.2 subunit of Kv7-type channels) in a heterozygous state (from a patient) and a heterozygous KO mouse for the STXBP1 gene (syntaxin binding protein, encoding the Munc18.1 protein).

We will perform spike extraction and sorting using Python algorithms (Spyke Interface) and compare place cell properties between groups. We will also compare the coordination of place cell activity by hippocampal rhythms such as the theta rhythm and sharp waves/ripples, as well as the temporal organization of place cell sequences during exploration and rest. Finally, we will study the impact of early treatments (gene therapy with viral vectors;

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

pharmacological treatments - carbamazepine) on place cell activity in adulthood. This project therefore requires multiple skills in computational neuroscience, signal analysis, and electrophysiology.

Références bibliographiques

Milh, M. et al. A knock-in mouse model for KCNQ2-related epileptic encephalopathy displays spontaneous generalized seizures and cognitive impairment. *Epilepsia* 61, 868 (2020).

Devaux, J. et al. A possible link between KCNQ2- and STXBP1-related encephalopathies: STXBP1 reduces the inhibitory impact of syntaxin-1A on M current. *Epilepsia* 58, 2073–2084 (2017).

Biba-Maazou, N. et al. Time-limited alterations in cortical activity of a Knock-in mice model of KCNQ2- related Developmental and Epileptic Encephalopathy. *J. Physiol.* May; 600(10):2429-2460 (2022)

Orock, A. et al. , F. Munc18-1 haploinsufficiency impairs learning and memory by reduced synaptic vesicular release in a model of Ohtahara syndrome. *Mol. Cell. Neurosci.* 88, 33–42 (2018).

Sakkaki S. et al. Focal Dorsal Hippocampal Nav1.1 Knock Down Alters Place Cell Temporal Coordination and Spatial Behavior. *Cerebral Cortex* May 7;30(9):5049–5066 (2020).

Lenck-Santini PP & Sakkaki S. Alterations of Neuronal Dynamics as a Mechanism for Cognitive Impairment in Epilepsy. *Curr Top Behav Neurosci* 2022;55:65-106. (2022)

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

L'équipe d'accueil a une grande expérience des méthodologies proposées in vivo, il n'y a aucune condition de sécurité spécifique.

Tous les équipements nécessaires - systèmes d'électrophysiologie, de chirurgie stéréotaxique, plateforme de génotypage et de microscopie sont disponibles à l'INMED.

Le projet se déroulera à L'INMED sur le campus de LUMINY. Le projet dispose de financement dédiés (ANRs). Permettant l'achat de matériel et l'entretien des colonies de souris.

The host team has extensive experience with the proposed in-vivo methodologies; there are no specific safety requirements.

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

All necessary equipment—electrophysiology systems, stereotaxic surgery systems, genotyping and microscopy platforms—is available at INMED.

The project will take place at INMED, on the LUMINY campus. The project has dedicated funding (ANRs). This will enable the purchase of equipment and the maintenance of mouse colonies.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Le/a candidat.e doit faire preuve d'une grande motivation, d'un esprit indépendant et critique, et d'un intérêt marqué pour la recherche biomédicale, les troubles du neurodéveloppement et l'intérêt des patients.

Le/a candidat.e doit être à l'aise avec la manipulation de rongeurs et les procédures de chirurgie et anesthésie. Une expérience préalable en manipulation de rongeurs est préférable, ainsi qu'une habilitation à l'expérimentation animale de niveau Concepteur. Dans ce projet, il sera important de développer des approches computationnelles et l'utilisation de langages tels que python et/ou Matlab. Le/a candidat.e doit être ouvert à cette perspective.

Un cursus en neurosciences cognitives et/ou computationnelle est requis.

The candidate must demonstrate strong motivation, an independent and critical mind, and a keen interest in biomedical research, neurodevelopmental disorders and patient outcomes.

The candidate must be comfortable with the idea of handling rodents and performing surgical and anesthesia procedures. Previous experience in handling rodents is preferred, as well as a "concepteur" (Designer-level) animal experimentation license. In this project, it will be important to develop computational approaches and use programming languages such as Python and/or Matlab. The candidate must therefore be open to this prospect.

A background in cognitive and/or computational neuroscience is required.