

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

Identification et analyse fonctionnelle de nouveaux gènes de Déficience Intellectuelle

Identification and functional analysis of new genes associated with intellectual disability

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	MOLINARI	Prénom	Florence
Téléphone portable	07.76.17.82.22	Courriel	Florence.molinari@inserm.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	UMR1251
Nom de l'UR :	MMG – Marseille Medical Genetics

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	MAGDINIER	Prénom	Frédérique
-----	-----------	--------	------------

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)

~~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 – GÉNOMIQUE~~
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

Les troubles du développement intellectuel (TDI) sont l'un des principaux troubles du neurodéveloppement (TND) et concernent près de 3 % de la population générale. Ils se définissent comme un déficit de l'intelligence accompagné par un déficit du comportement adaptatif, cognitif, social et pratique. Selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé, une classification simplifiée reposant sur la détermination du quotient intellectuel (QI) définit deux groupes de TDI : Les TDI légers pour un QI compris entre 50 et 70 et les TDI sévères pour un QI inférieur à 50. Les causes de ces affections sont très diverses et malgré de grands progrès en cytogénétique et en biologie moléculaire, près de 40 % des cas demeurent encore inexpliqués, en particulier dans le cas des TDI non syndromiques, qui ne sont associés à aucun autre signe clinique.

Le Centre de Génétique Médicale de Marseille (MMG, U1251) travaille en étroite collaboration avec l'équipe de cliniciens du service de génétique médicale et du service de neurologie pédiatrique de l'hôpital de la Timone. Dans ce cadre, nous avons mis en place une cohorte de patients présentant un TDI associé ou non à d'autres signes cliniques et les cas non résolus sont étudiés dans l'équipe au sein de MMG. Dans ce cadre, nous avons récemment identifié un variant dans le gène *RMC1* (Regulator of Mon1-Ccz1) chez deux frères présentant un TDI syndromique. Grâce à une collaboration internationale avec une équipe australienne, nous avons pu identifier une deuxième famille porteuse d'un variant tronquant dans ce gène. *RMC1* code une protéine impliquée dans la voie de l'autophagie, mécanisme d'autodigestion des composants intracellulaires jouant un rôle physiologique essentiel pour l'homéostasie cellulaire. Ce processus est encore plus important dans les neurones qui sont des cellules post-mitotiques et nécessitent une élimination des protéines et organites non fonctionnels rapide. Nos expériences réalisées sur les fibroblastes de ces patients montrent que l'autophagie est dérégulée.

Le but de cette thèse sera donc de réaliser une étude fonctionnelle détaillée de *RMC1* afin de mieux comprendre comment le dérèglement d'une voie aussi importante que l'autophagie peut entraîner des troubles principalement neuronaux. Ces études seront réalisées sur les fibroblastes des patients mais également sur des neurones dérivés d'iPS afin d'étudier spécifiquement l'autophagie dans ces cellules. Nous espérons que nos résultats permettront de mieux comprendre le rôle de l'autophagie dans les neurones, le rôle de la protéine *RMC1* dans cette voie et son importance dans le développement des fonctions cognitives. En parallèle, nous continuerons l'identification de nouveaux gènes de TDI grâce aux ressources abondantes disponibles au sein de l'hôpital de la Timone et auprès de nos collaborateurs cliniciens. Des stratégies alliant séquençage d'exome et transcriptomique seront utilisées afin d'étudier les familles pour lesquelles aucun diagnostic moléculaire n'a encore été posé.

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

English Version:

Intellectual developmental disorders (IDD) are one of the main neurodevelopmental disorders (NDD) and affect nearly 3% of the general population. They are defined as an intellectual deficit associated with a deficit in adaptive, cognitive, social, and practical behavior. According to the recommendations of the World Health Organization, a simplified classification based on the IQ defines two groups of IDD: mild IDD for an IQ between 50 and 70 and severe IDD for an IQ below 50. The causes of these disorders are very diverse and, despite major advances in cytogenetics and molecular biology, nearly 40% of cases remain unexplained, particularly in the case of non-syndromic ID, which is not associated with any other clinical signs.

The Marseille Medical Genetics Center (MMG, U1251) works closely with the medical genetics and pediatric neurology departments at La Timone Hospital. Since many years, we have established a cohort of patients with IDD, syndromic or not, and undiagnosed cases are investigated by our team. In this context, we recently identified a variant in the *RMC1* (Regulator of Mon1-Ccz1) gene in two brothers with syndromic IDD. Thanks to an international collaboration with an Australian team, we have identified a second family carrying a truncating variant in this gene. *RMC1* encodes a protein involved the Autophagy pathway, a mechanism of self-digestion of intracellular components that plays an essential physiological role in cellular homeostasis. This process is even more important in neurons, which are post-mitotic cells and require rapid elimination of non-functional proteins and organelles. Our experiments, performed on the patients' fibroblasts, show that autophagy is dysregulated.

The aim of this thesis will be to perform a detailed functional study of *RMC1* to better understand how the disruption of such an important pathway can lead to a highly neuronal clinical phenotype. These studies will be carried out on patients' fibroblasts as well as on iPS-derived neurons to specifically understand the role of Autophagy in those cells. We hope that our results will provide insight into the regulation of autophagy within neurons, the role of *RMC1* in this pathway, and its importance in the development of cognitive functions. In parallel, we will continue to identify and characterize new IDD genes using the resources available at La Timone Hospital and through our clinical collaborators. Strategies combining exome sequencing and transcriptomics to study families for whom no diagnosis has yet been made.

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

Mots clés – Keywords

Troubles du neurodéveloppement ; Autophagie ; Etudes fonctionnelles ; Culture cellulaire ; neurones

Neurodevelopmental disorders; Autophagy; Functional studies; Cell cultures; neurons

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Neurogénétique ; Troubles du neurodéveloppement ; Déficience Intellectuelle

Neurogenetics; Neurodevelopmental disorders; Intellectual disability

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

Objectifs

Identification de nouveaux gènes de trouble de la déficience intellectuelle, validation fonctionnelle des variants et compréhension des mécanismes de la mise en place des fonctions cognitives chez l'Homme.

Identification of new genes associated with intellectual disability, functional validation of variants, and better understanding the mechanisms underlying cognitive function in humans.

Méthode – Method

Analyse des Exome/Génome négatifs réalisés dans le cadre d'un diagnostic à l'hôpital.
Validation fonctionnelle avec culture cellulaire (fibroblastes ou neurones dérivés d'iPS) et divers tests de biologie moléculaires/biochimie adaptés au gène identifié.

Analyses of negative exome/genome sequencing carried out at the hospital.
Functional validation with cell culture (fibroblasts or iPS-derived neurons) and various molecular biology/biochemistry tests adapted to the identified gene.

Références bibliographiques

1. Tang Y, et al. **Mechanistic insights into the GEF activity of the human MON1A/CCZ1/C18orf8 complex.** *Protein Cell.* 2025 Aug 7;16(8):739-744.
2. Vaites, L. P., Paulo, J. A., Huttlin, E. L. & Harper, J. W. **Systematic Analysis of Human Cells Lacking ATG8 Proteins Uncovers Roles for GABARAPs and the CCZ1/MON1 Regulator C18orf8/RMC1 in Macroautophagic and Selective Autophagic Flux.** *Mol. Cell. Biol.* 38, (2018).
3. Yong et al, **Cryo-EM structure of the Mon1–Ccz1–RMC1 complex reveals molecular basis of metazoan RAB7A activation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 May 30;120(22).

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

Le projet sera réalisé dans l'équipe de Neurogénétique Humaine (MMG) dirigé par le Dr Laurent Villard. L'étudiant bénéficiera des équipements de l'équipe, de l'infrastructure de l'unité (salle de cultures cellulaire, PCR, qPCR, plateformes iPSC et GBiM) et d'expertise des membres de l'équipe et de l'unité. Les fibroblastes des patients ainsi que les neurones dérivés d'iPSC seront déjà à disposition. Financièrement, l'équipe fonctionne grâce à la dotation annuelle, une AFM stratégique et un projet européen. Des demandes d'ANR sont en cours.

The project will be carried out within the Human Neurogenetics (MMG) team led by Dr Laurent Villard. The student will have access to the team's equipment, the unit's facilities (cell culture room, PCR, qPCR, iPSC and GBiM platforms) and the expertise of the team and unit members. Patient fibroblasts and iPSC-derived neurons will already be available. Financially, the team works thanks to an annual Inserm and amU grant, a strategic funding from the AFM and a European project. ANR grant applications are currently being processed.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Nous recherchons un.e candidat.e doté.e de solides aptitudes en culture cellulaire, biologie moléculaire et biochimie et disposant de bonnes connaissances en neurosciences et en génétique. Des connaissances sur la voie de l'autophagie seraient grandement appréciées.

Le/la candidat.e devra être rigoureux, sérieux et organisé dans son travail. Il/elle devra faire preuve d'un réel sens des responsabilités et de beaucoup d'autonomie. Il/elle devra savoir travailler en équipe et informer régulièrement son encadrante de l'avancée de ses expériences. La présentation de ses résultats devant l'équipe se fera régulièrement et en anglais.

We are looking for a candidate with strong skills in cell culture, molecular biology and biochemistry, and a good knowledge of neuroscience and genetics. Knowledge of the autophagy pathway would be greatly appreciated. The candidate must be rigorous, serious and organized in his/her work. He/She must demonstrate a real sense of responsibility and a high degree of autonomy. He/She must be able to function as part of a team and regularly inform his/her supervisor of the progress of their experiments. Results will regularly be presented to the team in English.