

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

Mécanismes de dégradation des protéines dans la régulation du fer et la pathogenèse du cancer du poumon

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	Lignitto	Prénom	Luca
Téléphone portable	0766489327	Courriel	luca.lignitto@inserm.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		U105	
Nom de l'UR :	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	Borg	Prénom	Jean-Paul

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 – GENOMIQUE
~~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

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

Description de la problématique de recherche - Project description

FRENCH

Le NSCLC est la forme de cancer du poumon la plus répandue et la plus mortelle, avec peu d'options thérapeutiques pour les patients en stade avancé. Une des principales vulnérabilités des cellules NSCLC est leur forte dépendance au fer, qui alimente leur croissance tout en les rendant sensibles à la ferroptose, une forme de mort cellulaire dépendante du fer. Cependant, ces cellules développent souvent une résistance à la ferroptose, ce qui souligne la nécessité de mieux comprendre les voies régulant l'homéostasie du fer. La ferritinophagie contrôle l'équilibre entre fer stocké et fer libre en dégradant la ferritine via l'autophagie, un processus orchestré par la protéine réceptrice NCOA4. Un aspect clé de la régulation de NCOA4 est sa dégradation par la voie de l'ubiquitine. Or, les mécanismes précis par lesquels cette voie cible NCOA4 restent mal compris. Nos analyses protéomiques préliminaires suggèrent qu'une ligase CRL E3 spécifique interagit avec NCOA4 et régule ses niveaux protéiques, en faisant un régulateur potentiel du métabolisme du fer et de la ferritinophagie. Ce projet vise à déterminer si cette CRL favorise la dégradation de NCOA4, limitant ainsi la ferritinophagie et réduisant le fer intracellulaire disponible pour induire la ferroptose. Mieux comprendre cette voie pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches pour sensibiliser les cellules NSCLC aux thérapies à base de ferroptose.

ENGLISH

NSCLC is the most prevalent and lethal form of lung cancer, with limited treatment options for advanced-stage patients. A key vulnerability of NSCLC cells is their heightened iron requirement, which simultaneously fuels growth and exposes them to ferroptosis, a form of iron-dependent cell death. However, cancer cells often develop resistance to ferroptosis, underscoring the need of a better understanding of the iron regulating pathways. Ferritinophagy controls iron balance by degrading ferritin via autophagy, a process directed by the receptor protein NCOA4. A critical aspect of NCOA4 regulation is its degradation via the ubiquitin pathway. Yet, the mechanisms by which the ubiquitin pathway targets NCOA4 for degradation remain incompletely understood. Our preliminary proteomic analyses suggest that a specific CRL E3 ligase interacts with NCOA4 and influences its protein levels, positioning this enzyme as a potential regulator of iron metabolism and ferritinophagy. This project investigates whether this CRL mediates NCOA4 degradation, thereby limiting ferritinophagy and decreasing intracellular iron available to drive ferroptosis. Deciphering this pathway could uncover new approaches to sensitize NSCLC cells to ferroptosis-inducing therapies.

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

Mots clés – Keywords

FRENCH

ubiquitine ; protéasome ; NCOA4 ; CUL2 ; Cullin-RING Ligase (CRL); cancer du poumon ; NSCLC; ferroptose

ENGLISH

ubiquitin; proteasome; NCOA4; CUL2; Cullin-RING Ligase (CRL); lung cancer; NSCLC; Ferroptosis

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

FRENCH

Ce projet se situe à l'interface entre la biologie du cancer, le métabolisme du fer et la mort cellulaire régulée. Centré sur le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), il vise à comprendre comment les cellules tumorales contrôlent l'homéostasie du fer et échappent à la ferroptose, une forme de mort cellulaire dépendante du fer. Plus précisément, l'étude explore la régulation moléculaire de la ferritinophagie via le système ubiquitine-protéasome, avec une attention particulière portée au rôle d'une ligase E3 de type CRL dans le contrôle de la stabilité de NCOA4. En déchiffrant ces mécanismes, le projet cherche à identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour accroître la sensibilité des cellules de NSCLC à la ferroptose.

ENGLISH

This project lies at the intersection of cancer biology, iron metabolism, and regulated cell death. Focusing on non-small cell lung cancer (NSCLC), it aims to understand how tumor cells control iron homeostasis and evade ferroptosis, an iron-dependent form of cell death. Specifically, the study explores the molecular regulation of ferritinophagy through the ubiquitin-proteasome system, with particular attention to the role of a CRL E3 ligase in controlling NCOA4 stability. By deciphering these mechanisms, the project seeks to identify new therapeutic strategies to enhance ferroptosis sensitivity in NSCLC.

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

Objectifs

FRENCH

Ce projet étudie une nouvelle voie de régulation du métabolisme du fer dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), en se concentrant sur une ligase E3 de type Cullin-RING (CRL) et son interaction avec l'adaptateur d'autophagie NCOA4. L'objectif principal est de déterminer si cette ligase E3 CRL cible directement NCOA4 pour une dégradation protéasomique, modulant ainsi la ferritinophagie — un processus autophagique libérant du fer — et la susceptibilité des cellules à la ferroptose. Plus précisément, le projet vise à (1) élucider les mécanismes moléculaires par lesquels le CRL se lie à NCOA4 et le dégrade, et (2) évaluer comment cette régulation affecte la ferritinophagie, les niveaux de fer et la sensibilité à la ferroptose dans les cellules de NSCLC. L'objectif final est d'identifier des stratégies thérapeutiques ciblant la dépendance au fer dans le NSCLC.

ENGLISH

This project investigates a novel regulatory pathway controlling iron metabolism in non-small cell lung cancer (NSCLC), focusing on a Cullin-RING Ligase (CRL) E3 ubiquitin ligase and its interaction with the autophagy adaptor NCOA4. The main objective of this project is to determine whether this CRL E3 ligase directly targets NCOA4 for proteasomal degradation, thereby modulating Ferritinophagy — an iron-releasing autophagic process — and cells' susceptibility to ferroptosis. Specifically, the project aims to (1) uncover the molecular mechanisms by which the CRL binds and degrades NCOA4, and (2) assess how this regulation affects Ferritinophagy, iron levels, and potentially ferroptosis sensitivity in NSCLC cells. The ultimate goal of this project is to identify therapeutic strategies that target iron dependency in NSCLC.

Méthode – Method

FRENCH

Le projet est structuré autour de deux objectifs principaux, menés à l'aide de techniques complémentaires de biologie cellulaire, biochimie et biologie moléculaire.

Objectif 1 : Mécanisme de dégradation de NCOA4 par la ligase E3 CRL

- Des analyses d'interaction (co-immunoprécipitation, etc.) seront menées pour déterminer si NCOA4 se lie à un complexe CRL actif.
- Le rôle de la stimulation par le fer sera examiné : on testera si l'apport de fer module la formation du NCOA4–CRL complexe.
- Des mutants de NCOA4 seront générés pour identifier le motif degron requis pour la reconnaissance par le CRL.
- Des approches génétiques permettront d'inhiber l'expression du CRL et d'évaluer son effet sur la stabilité de NCOA4.

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

Objectif 2 : Impact fonctionnel sur la ferritinophagie et la ferroptose

- Des lignées NSCLC seront modifiées pour permettre la manipulation de NCOA4 et du CRL.
- L'activation de la ferritinophagie sera évaluée par l'analyse des niveaux de ferritine et de fer, ainsi que par l'observation de la localisation de la ferritine dans les lysosomes.
- La sensibilité à la ferroptose sera mesurée à l'aide de tests de viabilité cellulaire et de dosages de la peroxydation lipidique après traitement par des inducteurs de ferroptose.

ENGLISH

The project is structured into two major objectives, pursued through complementary cellular, biochemical, and molecular biology techniques.

Objective-1: Mechanism of NCOA4 degradation by CRL E3 ligase

- Interaction analyses (such as co-immunoprecipitation) will be employed to evaluate whether NCOA4 binds to an active CRL complex.
- The role of iron stimulation will be assessed. Specifically we will examine whether iron supplementation modulates the formation of the NCOA4–CRL complex.
- NCOA4 mutants will be generated to identify the degron motif essential for recognition by the CRL.
- Genetic approaches will be used to silence CRL expression and measure its effect on NCOA4 stability.

Objective-2: Functional impact on Ferritinophagy and ferroptosis

- NSCLC cell lines will be engineered to enable the genetic manipulation of NCOA4 and CRL expression.
- Ferritinophagy activation will be monitored by analyzing Ferritin and iron levels, as well as by examining Ferritin targeting to the lysosomal compartment.
- Ferroptosis sensitivity will be evaluated using cell viability assays and lipid peroxidation measurements after treatment with ferroptosis inducing drugs.

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

Références bibliographiques

Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014 511:7511. 2014;511(7511):543-550. doi:10.1038/NATURE13385

Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/CAAC.21834

Tabnak P, HajiEsmailPoor Z, Sorane S. Ferroptosis in Lung Cancer: From Molecular Mechanisms to Prognostic and Therapeutic Opportunities. *Front Oncol*. 2021;11. doi:10.3389/FONC.2021.792827

Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2024 25:6. 2024;25(6):424-442. doi:10.1038/S41580-024-00703-5

Berndt C, Alborzinia H, Amen VS, et al. Ferroptosis in health and disease. *Redox Biol*. 2024;75:103211. doi:10.1016/J.REDOX.2024.103211

Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*. 2021;31(2):107-125. doi:10.1038/S41422-020-00441-1

Santana-Codina N, Mancias JD. The Role of NCOA4-Mediated Ferritinophagy in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4). doi:10.3390/PH11040114

Mancias JD, Wang X, Gygi SP, Harper JW, Kimmelman AC. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*. 2014;509(7498):105-109. doi:10.1038/NATURE13148

Zhang Y, Kong Y, Ma Y, et al. Loss of COPZ1 induces NCOA4 mediated autophagy and ferroptosis in glioblastoma cell lines. *Oncogene*. 2021;40(8):1425-1439. doi:10.1038/S41388-020-01622-3

Li K, Chen B, Xu A, et al. TRIM7 modulates NCOA4-mediated ferritinophagy and ferroptosis in glioblastoma cells. *Redox Biol*. 2022;56. doi:10.1016/J.REDOX.2022.102451

Santana-Codina N, Del Rey MQ, Kapner KS, et al. NCOA4-Mediated Ferritinophagy Is a Pancreatic Cancer Dependency via Maintenance of Iron Bioavailability for Iron-Sulfur Cluster Proteins. *Cancer Discov*. 2022;12(9):2180-2197. doi:10.1158/2159-8290.CD-22-0043

Mancias JD, Vaite LP, Nissim S, et al. Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis. *Elife*. 2015;4(OCTOBER2015). doi:10.7554/ELIFE.10308

Harper JW, Schulman BA. Cullin-RING Ubiquitin Ligase Regulatory Circuits: A Quarter Century Beyond the F-Box Hypothesis. *Annu Rev Biochem*. 2021;90:403-429. doi:10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-090120-013613

Wang H, Shi H, Rajan M, et al. FBXL5 Regulates IRP2 Stability in Iron Homeostasis via an Oxygen-Responsive [2Fe2S] Cluster. *Mol Cell*. 2020;78(1):31-41.e5. doi:10.1016/J.MOLCEL.2020.02.011

Wu WL, Papagiannakopoulos T. The Pleiotropic Role of the KEAP1/NRF2 Pathway in Cancer. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055627>. 2020;4:413-435. doi:10.1146/ANNUREV-CANCERBIO-030518-055627

Manford AG, Rodríguez-Pérez F, Shih KY, et al. A Cellular Mechanism to Detect and Alleviate Reductive Stress. *Cell*. 2020;183(1):46-61.e21. doi:10.1016/J.CELL.2020.08.034

Dankert JF, Pagan JK, Starostina NG, Kipreos ET, Pagano M. FEM1 proteins are ancient regulators of SLBP degradation. *Cell Cycle*. 2017;16(6):556-564. doi:10.1080/15384101.2017.1284715

Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. *Cancer Cell*. 2019;35(6):830-849. doi:10.1016/J.CCELL.2019.04.002

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

FRENCH

Ce projet sera développé par une doctorante et une technicienne de recherche déjà recrutées au sein de l'équipe. La doctorante consacrera 100 % de son temps au projet proposé. La technicienne de recherche, qui occupe un poste permanent à l'INSERM, consacrera 50 % de son temps à ce projet. Il est important de souligner que la plupart des outils et des plateformes technologiques nécessaires à la réalisation des expériences prévues sont déjà disponibles dans notre laboratoire au CRCM, ce qui garantit la faisabilité du projet.

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

ENGLISH

This project will be developed by a PhD student and a research technician already recruited in the team. The PhD student will devote 100% of her time to the proposed project. The research technician, who holds a permanent position through INSERM, will devote to this project 50% of her time. Importantly, most tools and core facilities necessary to complete the planned experiments are readily available in our laboratory at CRCM, ensuring feasibility.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

FRENCH

Doctorant(e) avec une solide expertise en biologie moléculaire et cellulaire. Le/la candidat(e) doit posséder de solides connaissances en biochimie ainsi qu'une expérience pratique des techniques de laboratoire courantes. Une maîtrise de la culture cellulaire de cellules de mammifères et des approches expérimentales associées est indispensable. Le/la candidat(e) devra faire preuve d'autonomie, de rigueur et de fortes capacités d'analyse. La maîtrise de l'anglais, à l'écrit comme à l'oral, est requise afin de communiquer efficacement dans un environnement de recherche international.

ENGLISH

PhD candidate with strong expertise in molecular and cellular biology. The candidate should have solid knowledge of biochemistry and hands-on experience with standard laboratory techniques. Proficiency in mammalian cell culture and related experimental approaches is essential. The applicant must demonstrate autonomy, rigor, and strong analytical skills. Fluency in English, both written and spoken, is required to effectively communicate in an international research environment.