

## 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](mailto:ed658@univ-amu.fr) OU/ET [romane.haddadi@univ-amu.fr](mailto: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.**

### INTITULÉ DU PROJET

**Français:**

Rôle des C-LTMRs dans la douleur neuropathique chronique induite par le paclitaxel : mécanismes neuro-immuns liés au microbiote

**Anglais:**

Gut-Neuroimmune Mechanisms Driving Paclitaxel-Induced Chronic Neuropathic Pain: Role of C-LTMRs

### 1- Directrice ou directeur de thèse HDR

|                    |            |          |                          |
|--------------------|------------|----------|--------------------------|
| NOM                | Moqrich    | Prénom   | Aziz                     |
| Téléphone portable | 0633850815 | Courriel | Aziz.moqrich@univ-amu.fr |

### Unité de recherche (UR) de rattachement

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU : | UMR7288 |
| Nom de l'UR :                         | IBDM    |

### Directrice ou directeur de l'UR

|     |              |        |         |
|-----|--------------|--------|---------|
| Nom | KODJABACHIAN | Prénom | Laurent |
|-----|--------------|--------|---------|

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

|                    |            |          |                            |
|--------------------|------------|----------|----------------------------|
| NOM                | Magalon    | Prénom   | Karine                     |
| Téléphone portable | 0670606676 | Courriel | Karine.magalon@univ-amu.fr |

### Unité de recherche (UR) de rattachement

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU : | UMR7288 |
| Nom de l'UR :                         | IBDM    |

### Directrice ou directeur de l'UR

|     |              |        |         |
|-----|--------------|--------|---------|
| Nom | KODJABACHIAN | Prénom | Laurent |
|-----|--------------|--------|---------|

### 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 : NEURSCIENCE

## 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

**Français :**

Les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie (CIPN) constituent un effet indésirable majeur des traitements anticancéreux. Elles touchent jusqu'à 60–70 % des patients traités par certains agents, tels que le paclitaxel ou l'oxaliplatine, et évoluent fréquemment vers des douleurs chroniques persistantes, altérant significativement la qualité de vie.

Des données récentes indiquent que les chimiothérapies perturbent l'homéostasie intestinale et induisent une dysbiose du microbiote. Ces changements sont liés à une augmentation de la perméabilité intestinale, à une inflammation systémique de faible intensité et à des altérations des métabolites circulants. Cette altération pourrait influencer les interactions neuro-immunes via l'axe intestin-système nerveux et contribuer à la sensibilisation des circuits nociceptifs. En parallèle, des modifications de la perméabilité des barrières neurovasculaires, notamment la barrière hémato-ganglionnaire des ganglions rachidiens (DRG), pourraient faciliter l'infiltration ou l'activation de cellules immunitaires périphériques, amplifiant l'inflammation locale et la plasticité neuronale. Toutefois, les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la transition de la douleur aiguë vers la douleur chronique restent insuffisamment élucidés.

Nos travaux récents (Robert et al., 2026) montrent que l'ablation des C-LTMRs (C-Low Threshold Mechanoreceptors) dans un modèle murin C-LTMRs-DTR prédispose les souris au développement d'une douleur chronique après traitement au paclitaxel. Ces résultats suggèrent que cette population neuronale, historiquement associée à la perception du toucher affectif, pourrait exercer un rôle protecteur dans le contrôle de la plasticité nociceptive et du dialogue neuro-immun.

Notre hypothèse est que les C-LTMRs réduisent la sévérité de la dysbiose provoquée par le paclitaxel en limitant le degré de l'inflammation systémique de bas grade. Or, cette inflammation joue un rôle central : lorsqu'elle persiste, elle altère l'intégrité de la barrière hémato-DRG, favorise la reprogrammation des macrophages et entraîne une hyperexcitabilité neuronale durable. En l'absence de C-LTMRs, ces mécanismes seraient amplifiés, contribuant ainsi à la chronicisation de la neuropathie induite par la chimiothérapie.

Dans ce contexte, le projet vise à :

- Définir comment la dysbiose intestinale induite par le paclitaxel favorise l'inflammation systémique et la vulnérabilité des ganglions rachidiens dorsaux (DRG), en intégrant l'ensemble des données obtenues des analyses du microbiote, du métabolome plasmatique, du phénotype immunitaire et du transcriptome des DRG.
- Déterminer comment les C-LTMRs contrôlent les perturbations neurovasculaires et la reprogrammation des macrophages induites par la dysbiose, en utilisant des modèles transgéniques de perte et de gain de fonction des C-LTMRs.
- Identifier des biomarqueurs prédictifs de la susceptibilité à une neuropathie persistante induite par la chimiothérapie.

**Anglais :**

Chemotherapy-induced peripheral neuropathies (CIPN) represent a major adverse effect of anticancer treatments. They affect up to 60–70% of patients treated with certain agents, such as paclitaxel or oxaliplatin, and frequently progress to persistent chronic pain, significantly impairing quality of life.

Recent evidence indicates that chemotherapeutic agents disrupt intestinal homeostasis and induce microbiota dysbiosis. These changes are associated with increased intestinal permeability, low-grade systemic inflammation, and alterations in circulating metabolites. This alteration may influence neuroimmune interactions via the gut–

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

nervous system axis and contribute to the sensitization of nociceptive circuits. In parallel, changes in the permeability of neurovascular barriers, particularly the blood–dorsal root ganglion (DRG) barrier, may facilitate the infiltration or activation of peripheral immune cells, thereby amplifying local inflammation and neuronal plasticity. However, the cellular and molecular mechanisms underlying the transition from acute to chronic pain remain insufficiently understood.

Our recent work (Robert et al., 2026) shows that ablation of C-LTMRs (C-Low Threshold Mechanoreceptors) in a C-LTMRs-DTR mouse model predisposes mice to the development of chronic pain following paclitaxel treatment. These findings suggest that this neuronal population, historically associated with affective touch perception, may exert a protective role in controlling nociceptive plasticity and neuroimmune crosstalk.

Our hypothesis is that C-LTMRs reduce the severity of paclitaxel-induced dysbiosis by limiting low-grade systemic inflammation, which appears to be a central driver of the downstream pathological cascade. When this inflammation persists, it disrupts the integrity of the blood–DRG barrier, promotes macrophage reprogramming, and leads to sustained neuronal hyperexcitability. In the absence of C-LTMRs, these mechanisms would be amplified, thereby contributing to the chronicization of chemotherapy-induced neuropathy. In this context, the project aims to:

- Define how Paclitaxel-induced gut dysbiosis promotes systemic inflammation and dorsal root ganglia (DRG) vulnerability, by integrative analysis of all the data obtained from the microbiota, plasma metabolome, immune phenotyping, and DRG transcriptome.
- Determine how C-LTMRs constrain dysbiosis-driven neurovascular disruption and macrophage reprogramming using transgenic models with loss- and gain-of-function of C-LTMRs.
- Identify predictive biomarkers of susceptibility to persistent chemotherapy-induced neuropathic pain.

**Mots clés – Keywords**

**Français :**

C-LTMRs, microbiote, dysbiose intestinale, neuropathie chimio-induite, Inflammation de bas grade, homéostasie vasculaire, plasticité neuronale, douleur chronique.

**Anglais :**

C-LTMRs, Microbiota, intestinal dysbiosis, chemotherapy-induced neuropathy, low-grade inflammation, vascular homeostasis, neuronal plasticity, chronic pain

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

### Objectifs

#### Français :

##### Objectif général

- Identifier les mécanismes reliant dysbiose, C-LTMRs et chronicisation de la douleur chimio-induite.

##### Objectifs spécifiques

- Évaluer l'impact des C-LTMRs sur la dysbiose induite par le paclitaxel
- Analyser l'intégrité des barrières hémato-DRG
- Décrypter les voies moléculaires liant microbiote, inflammation, macrophages et chronicisation de la douleur

#### Anglais

##### Main Objective

- Identify the mechanisms linking dysbiosis, C-LTMRs, and the chronification of chemotherapy-induced pain.

##### Specific Objectives

- Assess the impact of C-LTMRs on paclitaxel-induced dysbiosis
- Analyze the integrity of the blood-DRG
- Elucidate the molecular pathways connecting microbiota, inflammation, macrophages, and neuronal hyperexcitability

### Méthode – Method

#### Français :

- Modèles expérimentaux : Lignée transgénique C-LTMRs-DTR (ablation ciblée)
- Modèle murin de neuropathie chimio-induite (oxaliplatine/paclitaxel)
- Approches utilisées : Tests comportementaux (allodynie mécanique, thermique), séquençage 16S rRNA du microbiote, Cytométrie en flux spectrale / immunohistochimie, RNA-seq / qPCR, transplantation de microbiote, dosage de médiateurs inflammatoires, imagerie calcique, chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse, électrophysiologie en collaboration avec des spécialistes

#### Anglais :

- Experimental models: C-LTMRs-DTR transgenic line (targeted ablation)
- Chemotherapy-induced neuropathy mouse models: oxaliplatin / paclitaxel
- Approaches used: behavioral tests (mechanical and thermal allodynia), 16S rRNA microbiota sequencing, spectral flow cytometry / immunohistochemistry, RNA-seq / qPCR, microbiota transplantation, measurement of inflammatory mediators, Ca<sup>2+</sup> imaging, ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, electrophysiology in collaboration with specialists

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

### Références bibliographiques

- H. Starobova, I. Vetter, Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci* 10, 174 (2017).
- D. L. Hershman et al., Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 32, 1941-1967 (2014).
- M. Selvy et al., Long-Term Prevalence of Sensory Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy for 5 Years after Adjuvant FOLFOX Chemotherapy to Treat Colorectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 9 (2020).
- M. Cuozzo et al., Effects of Chronic Oral Probiotic Treatment in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain. *Biomedicines* 9 (2021).
- C. Ramakrishna et al., Dominant Role of the Gut Microbiota in Chemotherapy Induced Neuropathic Pain. *Sci Rep* 9, 20324 (2019).
- S. Zhong et al., Blockade of CCR5 suppresses paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain caused by increased deoxycholic acid. *Cell Rep* 42, 113386 (2023).
- C. Cristiano et al., Oral sodium butyrate supplementation ameliorates paclitaxel-induced behavioral and intestinal dysfunction. *Biomed Pharmacother* 153, 113528 (2022).
- C. Zhang et al., Role of granulocyte colony-stimulating factor in paclitaxel-induced intestinal barrier breakdown and bacterial translocation in rats. *Chin Med J (Engl)* 124, 1870-1875 (2011).
- K. Montague-Cardoso et al., Changes in vascular permeability in the spinal cord contribute to chemotherapy-induced neuropathic pain. *Brain Behav Immun* 83, 248-259 (2020).
- H. Zhang et al., Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Pain* 17, 775-786 (2016).
- A. G. Zippo et al., Paclitaxel alters the microvascular network in the central and peripheral nervous system of rats with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 29, 537-554 (2024).
- W. Sun et al., Single-nucleus rna sequencing identifies universal camk1d upregulation and dysregulated c-lttr subtypes as key drivers of paclitaxel-induced neuropathy. *Cell Biol Toxicol* 41, 114 (2025).
- G. Robert, C-LTMRs Regulate Thermosensation and Gate the Transition from Acute to Chronic Pain. *BioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2025.07.11.663895> (2025).
- T. Gill et al., Axial spondyloarthritis patients have altered mucosal IgA response to oral and fecal microbiota. *Front Immunol* 13, 965634 (2022).

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

#### Français :

- Conditions scientifiques : Encadrement par équipe spécialisée en neurobiologie de la douleur et dans le domaine de la neuro-immunologie
- Collaboration avec des plateformes spécialisées en séquençage à haut débit (ARN, microbiote, métabolome...). Bioinformaticiens de très haut niveau travaillant au sein de l'équipe d'accueil.
- Accès à animalerie transgénique de pointe et équipée d'une plateforme fonctionnelle de très haut niveau
- Equipe bien financée : ANR, Equipe-FRM, Ligue contre le cancer et projets collaboratifs avec Tafalgie Therapeutics

#### Anglais :

- Scientific environment: Supervision by a team specialized in pain neurobiology and neuroimmunology

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

- Collaboration: Access to platforms for high-throughput sequencing (RNA, microbiota, metabolome...) and top-level bioinformaticians within the host team
- Facilities: Access to a state-of-the-art transgenic animal facility equipped with a high-level functional platform
- Funding and support: Well-funded team with grants from ANR, Équipe-FRM, Ligue contre le cancer, and collaborative projects with Tafalgie Therapeutics

### **Profil et compétences recherchées - Profile and skills required**

#### **Français :**

- Master 2 en biologie intégrative et physiologie, notions de neurosciences, biologie cellulaire ou immunologie
- Formation en physiologie souhaitée.
- La personne recrutée devrait être en mesure de travailler sur la souris de manipuler
- Techniques de biologie moléculaire et cellulaire
- Connaissances de bases en cytométrie de flux
- L'envie d'apprendre à réaliser des analyses de données omiques en autonomie
- Rigueur expérimentale
- Esprit critique
- Bonne maîtrise de l'anglais

#### **Anglais :**

- Education: Master's degree (M2) in integrative biology and physiology, some background in basic Neuroscience, Cell Biology, or Immunology
- Preferred background: Training in Physiology
- Skills: Ability to work with mice and perform in vivo experiments
- Technical expertise: Molecular biology techniques
- Basic knowledge in flow cytometry
- Data analysis: Motivation to learn and independently perform omics data analyses
- Personal qualities: Experimental rigor and critical thinking
- Good level in English