

**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

**Leveraging epigenetic activating tools to rejuvenate oligodendroglial cells
and to improve brain cognition in aging and in disease**

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	MOYON	Prénom	Sarah
Téléphone portable	06 19 31 48 12	Courriel	Sarah.moyon@univ-amu.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		INP, UMR7051	
Nom de l'UR :	Institut de NeuroPhysiopathologie		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	DEVRED	Prénom	François

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 : NEUROSCIENCES

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

Dans le système nerveux central, les cellules oligodendrogiales constituent une population cellulaire abondante et essentielle, assurant des fonctions critiques telles que la détection et la régulation de l'activité neuronale, ainsi que l'isolation axonale et le soutien trophique des neurones. De la cellule progénitrice oligodendrogliale (OPC) à l'oligodendrocyte mature myélinisant (OL), la lignée oligodendrogliale est ainsi indispensable au fonctionnement cérébral normal, notamment aux processus d'apprentissage et de plasticité cognitive. Cependant, la myélinisation décline avec l'âge et dans des contextes pathologiques, tels que la Sclérose en Plaques.

Les défauts de myélinisation liés à l'âge ont été largement attribués à des altérations intrinsèques des OPCs et des OLs adultes, incluant une diminution de leur capacité de prolifération, de différenciation et de réponse à l'activité neuronale ou aux lésions. Nos travaux antérieurs ont montré que les défauts de remyélinisation observés au cours du vieillissement sont associés à une diminution de l'expression de l'enzyme épigénétique TET1 dans les cellules oligodendrogiales. L'ablation conditionnelle de *Tet1* perturbe la plasticité de la myéline dans un paradigme d'apprentissage moteur et altère significativement la remyélinisation dans un modèle de démyélinisation induite par la lysolecithine. Par ailleurs, des analyses bioinformatiques ont révélé que de nombreux gènes cibles de TET1, dont l'expression est altérée dans les cellules oligodendrogiales vieillissantes, sont également dérégulés dans des maladies neurologiques et psychiatriques liées à l'âge. Ces résultats suggèrent que la diminution de l'activité de TET1 contribue de manière globale au dysfonctionnement oligodendroglial au cours du vieillissement et des maladies.

Malgré ces avancées, **les stratégies visant à rajeunir les cellules oligodendrogiales âgées et à restaurer leurs capacités de myélinisation demeurent encore peu explorées.** Des données préliminaires obtenues au laboratoire montrent que la délivrance lentivirale du domaine catalytique de TET1 (TET1-CD) permet une infection efficace de cultures oligodendrogiales purifiées *in vitro* et favorise leur différenciation. Nous développons et validons actuellement un vecteur lentiviral TET1-CD sous le contrôle du promoteur oligodendroglial spécifique SOX10 (SOX10-TET1CD), permettant un ciblage sélectif de la lignée oligodendrogliale et l'extension de cette approche à des modèles *in vivo*.

L'objectif principal de ce projet est d'**exploiter l'activation épigénétique médiée par TET1 afin de rajeunir les cellules oligodendrogiales**, d'accélérer la myélinisation et d'améliorer les fonctions cognitives dans des modèles de vieillissement et de maladie.

In the central nervous system, oligodendroglial cells represent an abundant cell population with critical functions, as they sense, regulate and provide insulation and trophic support to neurons. From oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) to myelinating oligodendrocytes (OLs), the oligodendroglial lineage is therefore crucial for normal brain functions, such as learning and cognitive plasticity. Unfortunately, myelination declines with age and in disease states, such as Multiple Sclerosis.

Age-related myelination defects have been largely attributed to intrinsic alterations in adult OPCs and OLs, including impaired proliferation, differentiation, and responsiveness to neuronal activity or injury. Our previous work demonstrated that defective remyelination during aging is associated with reduced expression of the epigenetic enzyme TET1 in oligodendroglial cells. Conditional ablation of *Tet1* disrupts myelin plasticity in a motor learning paradigm and significantly impairs remyelination in a lysolecithin-induced demyelination model. Furthermore, bioinformatic analyses revealed that numerous TET1-target genes dysregulated in aging oligodendroglial cells are also altered in age-related neurological and psychiatric disorders. These findings suggest that reduced TET1 activity may broadly contribute to oligodendroglial dysfunction in aging and disease.

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

Despite these advances, **strategies to rejuvenate aged oligodendroglial cells and restore their myelination capacity remain largely unexplored**. Preliminary data from our laboratory demonstrate that lentiviral delivery of the catalytic domain of TET1 (TET1-CD) efficiently infects purified oligodendroglial cultures *in vitro* and promotes their differentiation. We are currently developing and validating a TET1-CD lentiviral construct driven by the oligodendroglial-specific SOX10 promoter (SOX10-TET1CD), enabling selective targeting of the oligodendroglial lineage and *in vivo* approaches.

The overarching goal of this project is **to leverage TET1-mediated epigenetic activation to rejuvenate oligodendroglial cells**, thereby enhancing myelination and improving cognitive function in aging and disease.

Mots clés – Keywords

Oligodendrocytes, Épigenétique, Myélinisation, Remyélinisation, Comportement animal, Sclérose en plaques, Vieillesse

Oligodendrocytes, Epigenetics, Myelination, Remyelination, Animal behavior, Multiple Sclerosis, Aging

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Biologie du vieillissement, Maladies neurodégénératives, Modulateurs épigénétiques, Cellules gliales

Aging biology, Neurodegenerative diseases, Epigenetic modulators, Glial cells

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

Objectifs – Objectives

Nous faisons l'hypothèse que la **sur-expression de TET1 permet de rajeunir les fonctions des cellules oligodendrogiales adultes et d'améliorer la myélinisation**, contribuant ainsi à prévenir le déclin cognitif et neurodégénératif dans des modèles de vieillissement et de maladie.

Tout d'abord, nous validerons l'efficacité et la spécificité cellulaire du vecteur TET1-CD sous le contrôle du promoteur SOX10 au sein de la lignée oligodendrogliale *in vivo*. Nous évaluerons ensuite l'impact de la réactivation épigénétique sur l'expression des protéines de myéline néosynthétisées, ainsi que sur l'ultrastructure de la myéline. Enfin, nous déterminerons si la réactivation de TET1 dans les cellules oligodendrogiales est suffisante pour prévenir les déficits cognitifs et moteurs dans des modèles de vieillissement et de Sclérose en Plaques.

Here, we hypothesize that **TET1 over-expression can rejuvenate adult oligodendroglial cell function and enhance myelination, thereby preventing cognitive and neurodegenerative decline in aging and disease models.**

We will first validate the efficiency and cell-type specificity of the SOX10-driven TET1-CD construct within the oligodendroglial lineage *in vivo*. We will then assess the impact of epigenetic reactivation on myelin nascent protein expression and myelin ultrastructure. Finally, we will determine whether oligodendroglial TET1 reactivation is sufficient to prevent cognitive and motor deficits in aging and in a Multiple Sclerosis model.

Méthode – Method

1. Évaluer l'efficacité et la spécificité de la réactivation de TET1 dans les cellules oligodendrogiales *in vivo*. Le vecteur SOX10-TET1CD sera injecté de manière stéréotaxique dans le cerveau de souris adultes. La surexpression de TET1 sera validée par immunohistochimie afin de confirmer le ciblage spécifique des cellules oligodendrogiales.

2. Déterminer l'impact de la réactivation de TET1 sur la synthèse des protéines de myéline néosynthétisées et sur l'ultrastructure de la myéline. Nous utiliserons la lignée murine Olig1-Cre × MetRS* (déjà générée au laboratoire), qui exprime une méthionyl-ARNt synthétase mutée permettant le marquage spécifique des protéines nouvellement synthétisées dans les cellules oligodendrogiales. Cette approche permettra d'identifier les protéines de myéline néosynthétisées suite à la réactivation épigénétique médiée par TET1. En parallèle, la microscopie électronique sera utilisée pour analyser les modifications de l'ultrastructure de la myéline.

3. Évaluer si la réactivation de TET1 dans les cellules oligodendrogiales est suffisante pour prévenir les déficits cognitifs et moteurs dans des modèles de vieillissement et de sclérose en plaques. Des souris âgées et démyélinisées injectées avec le vecteur SOX10-TET1CD seront soumises à une batterie de tests comportementaux, incluant des évaluations de la mémoire, de l'apprentissage et des performances motrices (couramment utilisées au laboratoire).

1. Assess the efficiency and specificity of TET1 reactivation in oligodendroglial cells *in vivo*. SOX10-TET1CD will be stereotaxically injected in adult mouse brains. TET1 over-expression will be validated by immunohistochemistry to confirm selective targeting of oligodendroglial cells.

2. Determine the impact of TET1 reactivation on nascent myelin protein synthesis and myelin ultrastructure. We will take advantage of the Olig1-Cre × MetRS* mouse line (already generated in the laboratory), which expresses a mutant methionyl-tRNA synthetase enabling cell-type-specific labeling of newly synthesized proteins in

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

oligodendroglial cells. This will allow identification of nascent myelin proteins following TET1-mediated epigenetic reactivation. Electron microscopy will be used to assess changes in myelin ultrastructure.

3. Evaluate whether oligodendroglial TET1 reactivation is sufficient to prevent cognitive and motor deficits in aging and Multiple Sclerosis models. Aged and demyelinated mice injected with SOX10-TET1CD will be subjected to a battery of behavioral tests assessing memory, learning, and motor performance (routinely used in the laboratory).

Références bibliographiques – References

- Shields, S., *et al.* Remyelination occurs as extensively but more slowly in old rats compared to young rats following flitoxin-induced CNS demyelination. *Glia* 29, 102–102 (2000).
- McKenzie, I. A., *et al.* Motor skill learning requires active central myelination. *Science* 346, 318–322 (2014).
- Moyon, S., *et al.* Demyelination Causes Adult CNS Progenitors to Revert to an Immature State and Express Immune Cues That Support Their Migration. *J. Neurosci.* 35, 4–20 (2015).
- Bacmeister, *et al.* Motor learning promotes remyelination via new and surviving oligodendrocytes. *Nature Neuroscience* 23, 819–831 (2020).
- de la Fuente, A. G. *et al.* Changes in the Oligodendrocyte Progenitor Cell Proteome with Ageing. *Molecular & Cellular Proteomics* 19, 1281–1302 (2020).
- Lu, Y. *et al.* Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* 588, 7836, 124–129 (2020).
- Moyon, S., *et al.* TET1-mediated DNA hydroxymethylation regulates adult remyelination in mice. *Nat Commun* 12, 3359 (2021).
- Chen, J.-F. *et al.* Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease. *Neuron* 109, 2292–2307 (2021).

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

Le projet bénéficie du soutien financier d'une *Chaire d'Excellence* AMIDEX (2023–2028, 1 400 000 €), garantissant un financement solide et pérenne sur toute la durée de la recherche. L'ensemble des infrastructures scientifiques nécessaires, incluant les équipements de laboratoire et les plateformes de tests comportementaux, est pleinement opérationnel depuis l'ouverture du laboratoire en juin 2023.

Une ingénieure de recherche, Naz Serifoglu, a assuré le développement et la validation des outils lentiviraux ainsi que la génération de la lignée murine requise pour le projet. Elle apportera un soutien technique continu au doctorant, en étroite collaboration avec et sous la supervision du responsable scientifique du laboratoire.

The project is supported by an AMIDEX *Chaire d'Excellence* funding package (2023–2028, 1 400 000€), ensuring strong and sustained financial support throughout the duration of the research. All necessary scientific infrastructure, including laboratory equipment and behavioral testing platforms, has been fully established and operational since the opening of the laboratory in June 2023. A research engineer, Naz Serifoglu, has been responsible for the

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

development and validation of the lentiviral tools and has generated the mouse line required for the project. She will provide continuous technical support to the PhD student, in close collaboration with and under the supervision of the principal investigator.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Le candidat idéal devra être titulaire d'un master (ou équivalent) en biologie cellulaire ou en neurosciences, avec un intérêt marqué pour la biologie des cellules gliales, le vieillissement et les maladies neurodégénératives.

Compétences requises : Manipulation de souris, motivation, sens de l'organisation, capacité à travailler en équipe, bonnes compétences en communication, et maîtrise de l'anglais.

Compétences appréciées : Culture cellulaire, histologie, microscopie, comportements animaux, chirurgie/stéréotaxie, techniques biomoléculaires.

The ideal candidate should hold a Master's degree (or equivalent) in cell biology or neuroscience, with a strong interest in glial biology, aging, and neurodegenerative diseases.

Required skills: Experience with mouse handling, strong motivation, good organizational skills, ability to work effectively in a team, good communication skills, and English proficiency.

Desired skills: Experience in cell culture, histology, microscopy, animal behavior, stereotaxic surgery, and biomolecular techniques.