

**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

Etude de l'impact de la dysfonction mitochondriale sur le neurodéveloppement précoce

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	COSSART	Prénom	Rosa
Téléphone portable	tel : 04 91 82 81 31	Courriel	rosa.cossart@inserm.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

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

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

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

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

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

Les mitochondries sont des régulateurs essentiels du développement neuronal. Au-delà de leur rôle énergétique, elles contrôlent la signalisation calcique, la plasticité synaptique, la morphogenèse neuronale et la survie cellulaire. Les maladies mitochondriales pédiatriques, telles que le syndrome de Leigh, s'accompagnent fréquemment de troubles du neurodéveloppement suggérant que la dysfonction mitochondriale altère précocement la maturation des circuits cérébraux.

Les interneurones GABAergiques périssomatiques exprimant la parvalbumine (PV) constituent une population particulièrement dépendante du métabolisme oxydatif. Leur forte activité de décharge et leur rôle clé dans la synchronisation des réseaux hippocampiques en font des cibles potentielles d'une vulnérabilité métabolique précoce.

Cependant, il reste impossible, avec les modèles génétiques constitutifs classiques, de déterminer précisément les fenêtres temporelles critiques durant lesquelles un déficit énergétique altère durablement la trajectoire développementale.

Ce projet propose une approche innovante d'optogénétique mitochondriale permettant d'induire de manière réversible et contrôlée un déficit mitochondrial ciblé dans des interneurones spécifiques au cours d'une fenêtre développementale définie. Grâce à l'imagerie calcique longitudinale in vivo et aux outils développés dans l'équipe d'accueil (Track2p), nous analyserons l'impact causal d'un déficit énergétique transitoire sur l'organisation fonctionnelle des réseaux

Mitochondria are key regulators of neuronal development. Beyond ATP production, they control calcium signaling, synaptic plasticity, neuronal morphogenesis, and cell survival. Pediatric mitochondrial diseases, such as Leigh syndrome, are frequently associated with neurodevelopmental disorders, suggesting that early mitochondrial dysfunction disrupts brain circuit maturation.

Perisomatic GABAergic interneurons expressing parvalbumin (PV) are highly energy-demanding neurons due to their fast-spiking properties and central role in hippocampal network synchronization. These characteristics may render them particularly vulnerable to metabolic stress during development.

Constitutive genetic mouse models of mitochondrial disease do not allow precise identification of critical developmental windows during which transient metabolic impairment may cause long-lasting network alterations.

This project proposes an innovative mitochondrial optogenetics approach enabling reversible and temporally controlled induction of mitochondrial dysfunction in defined interneuron populations during specific developmental stages. Using longitudinal in vivo calcium imaging and the Track2p pipeline developed in the host laboratory, we aim to establish a causal link between transient mitochondrial dysfunction and altered trajectories.

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

Mots clés - Keywords

Mitochondrie – Maladies mitochondriales - Neurodéveloppement – Interneurones parvalbumine – Optogénétique – Imagerie calcique – Métabolisme énergétique – Syndrome de Leigh

Mitochondria – Mitochondrial disease - Neurodevelopment – Parvalbumin interneurons – Optogenetics – Calcium imaging – Energy metabolism – Leigh syndrome

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Ce projet s'inscrit à l'interface entre neurosciences du développement et maladies mitochondriales pédiatriques. Il vise à comprendre les mécanismes cellulaires précoces reliant déficit énergétique et altération des trajectoires neurodéveloppementales.

This project lies at the interface between developmental neuroscience and pediatric mitochondrial disorders. It aims to uncover early cellular mechanisms linking energy deficits to altered neurodevelopmental trajectories

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

Objectifs

- 1 - Induire de manière ciblée et transitoire un déficit mitochondrial dans les interneurons périsomatiques au cours des 2e–3e semaines postnatales.
 - 2 - Analyser l'impact morphologique et fonctionnel de ce déficit sur la maturation des réseaux.
 - 3 - identifier des fenêtres critiques de vulnérabilité métabolique.
-
- 1 - Induce transient and cell-type specific mitochondrial dysfunction during early postnatal development.
 - 2 - Assess morphological and functional consequences on network maturation.
 - 3 - Identify critical windows of metabolic vulnerability.

Méthode - Method

Injection virale de mitoChR2 conditionnelle (système Cre-Lox).
Lignées murines Lhx6-Cre ou Tac1-Cre.
Photostimulation mitochondriale in vivo.
Imagerie calcique longitudinale (jrGECO).
Analyse automatisée Track2p.
Analyses électrophysiologiques et histologiques complémentaires.

Conditional viral expression of mitochondria-targeted channelrhodopsin (mitoChR2).
Lhx6-Cre or Tac1-Cre mouse lines.
In vivo mitochondrial photostimulation.
Longitudinal calcium imaging (jrGECO).
Automated Track2p pipeline analysis.
Complementary electrophysiological and histological analyses.

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

Références bibliographiques

Baum T, Gama V. Dynamic properties of mitochondria during human corticogenesis. *Development*. 2021 Feb 19;148(4):dev194183. doi: 10.1242/dev.194183. PMID: 33608250; PMCID: PMC7903999.

Berry BJ, Wojtovich AP. Mitochondrial light switches: optogenetic approaches to control metabolism. *FEBS J*. 2020 Nov;287(21):4544-4556. doi: 10.1111/febs.15424. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32459870; PMCID: PMC7672652.

Bonifazi P, Goldin M, Picardo MA, Jorquera I, Cattani A, Bianconi G, Represa A, Ben-Ari Y, Cossart R (2009) GABAergic hub neurons orchestrate synchrony in developing hippocampal networks. *Science* 326:1419–1424. <https://doi.org/10.1126/science.1175509>

Iwata R, Casimir P, Vanderhaeghen P. Mitochondrial dynamics in postmitotic cells regulate neurogenesis. *Science*. 2020 Aug 14;369(6505):858-862. doi: 10.1126/science.aba9760. PMID: 32792401.

Iwata, Ryohei, et al. "Mitochondria Metabolism Sets the Species-Specific Tempo of Neuronal Development." *Science*, vol. 379, no. 6632, Jan. 2023, p. eabn4705. www-science-org.lama.univ-amu.fr (Atypion), <https://doi.org/10.1126/science.abn4705>.

Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol Dis*. 2016 Jun;90:75-85. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.005. Epub 2015 Aug 16. PMID: 26284893.

Kann O, Papageorgiou IE, Draguhn A. Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Aug;34(8):1270-82. doi: 10.1038/jcbfm.2014.104. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24896567; PMCID: PMC4126088.

Lax NZ, Grady J, Laude A, Chan F, Hepplewhite PD, Gorman G, Whittaker RG, Ng Y, Cunningham MO, Turnbull DM. Extensive respiratory chain defects in inhibitory interneurons in patients with mitochondrial disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016 Feb;42(2):180-93. doi: 10.1111/nan.12238. Epub 2015 May 30. PMID: 25786813; PMCID: PMC4772453.

Majnik J, Mantez M, Zangila S, Bugeon S, Guignard L, Platel JC, Cossart R. Longitudinal tracking of neuronal activity from the same cells in the developing brain using Track2p. *Elife*. 2025 Dec 10;14:RP107540. doi: 10.7554/eLife.107540. PMID: 41370354; PMCID: PMC12695024.

Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 2018 Jul;20(7):745-754. doi: 10.1038/s41556-018-0124-1. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29950572; PMCID: PMC6541229.

Tkatch T, Greotti E, Baranauskas G, Pendin D, Roy S, Nita LI, Wettmarshausen J, Prigge M, Yizhar O, Shirihai OS, Fishman D, Hershfinkel M, Fleidervish IA, Perocchi F, Pozzan T, Sekler I. Optogenetic control of mitochondrial metabolism and Ca²⁺ signaling by mitochondria-targeted opsins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jun 27;114(26):E5167-E5176. doi: 10.1073/pnas.1703623114. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28611221; PMCID:

Youle, Richard J., and Alexander M. van der Bliek. "Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress." *Science* (New York, N.Y.), vol. 337, no. 6098, Aug. 2012, pp. 1062–65. PubMed Central, <https://doi.org/10.1126/science.1219855>.

**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 au sein de l'INMED U1249, disposant des plateformes d'optogénétique, d'imagerie in vivo, d'électrophysiologie et d'histologie nécessaires.

Les lignées murines et vecteurs viraux sont disponibles via collaborations établies.

Le financement demandé couvre le contrat doctoral et les consommables expérimentaux.

The project will be conducted at INMED U1249, which provides state-of-the-art facilities for optogenetics, in vivo imaging, electrophysiology, and histology.

Mouse lines and viral constructs are already available through established collaborations.

Funding will support the doctoral contract and experimental consumables.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Formation en neurosciences, biologie cellulaire ou médecine

Intérêt pour le neurodéveloppement et les maladies héréditaires du métabolisme.

Compétences en expérimentation animale souhaitées

Rigueur scientifique et capacité d'analyse de données complexes

Maîtrise de l'anglais scientifique

Background in neuroscience, cellular biology, or medicine

Strong interest in neurodevelopment and inherited metabolic disorders

Experience in animal experimentation is desirable

Strong analytical skills

Proficiency in scientific English