

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

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs de 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

Assemblage périodique de l'aECM et son couplage dans la réponse de l'épiderme chez *C. elegans*

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	PUJOL	Prénom	Nathalie
Téléphone portable	06.42.40.88.84	Courriel	pujol@ciml.univ-mrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	CIML UMR7280
---------------------------------------	--------------

Nom de l'UR :	Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy
---------------	--

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Milpied	Prénom	Pierre
-----	---------	--------	--------

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

Description de la problématique de recherche

Ce projet vise à élucider les mécanismes fondamentaux qui régissent l'assemblage périodique des matrices extracellulaires apicales (aECM) et leur couplage avec les réponses cellulaires, en particulier la signalisation immune. Les aECM sont essentielles à l'intégrité et à la fonction des tissus, mais les processus par lesquels elles s'assemblent et s'organisent dans l'environnement extracellulaire restent mal compris.

Chez *C. elegans*, la cuticule, une aECM modèle, subit une morphogenèse périodique lors de chaque mue larvaire. Elle est composée de différents collagènes, dont une famille de six collagènes nécessaires à la formation de sillons périodiques circonférentiels (Sundaram and Pujol, 2024). Nos travaux antérieurs ont démontré que :

- L'absence de collagène périodique dans l'aECM provoque une réponse de défense (immunité innée) dans l'épiderme (Dodd et al., 2018; Pujol et al., 2008; Sundaram and Pujol, 2024; Zugasti et al., 2014).
- Des protéines transitoires, comme DPY-6, sont indispensables à l'assemblage périodique des collagènes une fois sécrétées dans la matrice (Mazzoli et al., 2026). Nous avons montré que DPY-6 agit comme un moule moléculaire, via son domaine C-terminal *Cysteine Cradle*, pour répliquer le motif périodique des sillons lors des mues successives.
- L'absence de collagène périodique influence l'organisation du cytosquelette cortical dans l'épiderme (Aggad et al., 2023)

Ce projet explorera comment ces protéines transitoires organisent les collagènes en motifs périodiques et influencent les propriétés mécaniques et la signalisation immune de l'épiderme sous-jacent. L'autoassemblage de la matrice est une question centrale en biologie du développement. De plus, le couplage de l'intégrité de la matrice avec l'organisation du cytosquelette et la réponse immune de l'épiderme sont essentiels pour comprendre les liens entre dommages mécaniques et inflammation.

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

Mots clés

Matrice extracellulaire, collagènes, autoassemblage, morphogénèse, épiderme, réponse immune

Thématique / Domaine / Contexte

Les matrices extracellulaires apicales (aECM) sont essentielles à l'intégrité structurale et fonctionnelle des tissus chez les organismes multicellulaires. Chez *Caenorhabditis elegans*, la cuticule, une aECM modèle, subit un remodelage lors de chaque mue larvaire, impliquant des collagènes spécialisés (ex. : DPY-2, DPY-7) et des composants transitoires de la pré-cuticule (ex. : DPY-6, SPIA-1). Notre laboratoire a récemment démontré que DPY-6, une protéine mucine-like à domaine *Cysteine Cradle* (CCD), agit comme un moule moléculaire pour organiser les collagènes des sillons cuticulaires en un motif périodique (Mazzoli et al., 2026). Cependant, les mécanismes par lesquels DPY-6 et d'autres protéines transitoires coordonnent l'assemblage de l'aECM et intègrent des signaux mécaniques ou immunitaires restent mal compris.

Ce projet s'inscrit dans un contexte plus large visant à élucider :

- Comment les protéines transitoires (ex. : DPY-6, SPIA-1) échafaudent-elles l'assemblage périodique de aECM?
- Quels sont les liens entre l'organisation de l'aECM (ex. : alignement périodique des collagènes) et les réponses cellulaires (organisation périodique transitoire du cytosquelette, activation immunitaire) ?

L'identification de mécanismes conservés chez d'autres organismes pourrait éclairer des pathologies humaines liées à des défauts de matrice apicale.

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

Objectifs

1- Caractériser le rôle des protéines transitoires dans l'assemblage hiérarchique des collagènes de sillon :

Identifier les interactions physiques (ex. : domaines CCD) et les partenaires moléculaires impliqués dans l'assemblage de la matrice.

Déterminer si ces protéines forment des structures supramoléculaires avant ou après leur sécrétion, en utilisant notamment des approches de microscopie super-résolutive.

2- Décrypter les mécanismes de reconnaissance du motif périodique :

Étudier comment DPY-6 reconnaît les sillons de l'ancienne cuticule (via un domaine N-terminal ?) et recrute les nouveaux collagènes (via son domaine CCD) pour répliquer le motif.

Tester l'hypothèse d'un dialogue mécano-chimique entre la pré-cuticule et le cytosquelette (ex. : filaments d'actine circonférentiels) en perturbant spécifiquement ces composants

3- Explorer le couplage entre organisation structurale et signalisation :

Analyser comment la perte de périodicité active des voies de stress.

Identifier les senseurs mécaniques (structure- effecteurs) impliqués dans ces réponses.

Méthode

Nous combinerons des approches établies avec celles que nous avons développées très récemment (Mazzoli et al. 2026) et adaptées pour explorer les mécanismes d'assemblage et de signalisation des aECM. Les méthodes génétique et édition du génome utilisant CRISPR/Cas9 nous permettent générer des souches *Knock-in* (marquage fluorescent de protéines) et des mutants ciblés. Telles souches peuvent être croisées entre elles, ou soumises au RNAi conditionnel pour bloquer l'expression de gènes clés à des stades développementaux spécifiques. Ceci nous permet d'étudier la colocalisation et les interactions des protéines clefs in vivo.

Nous exploitons une panoplie des méthodes en microscopie pour visualiser la dynamique spatio-temporelle de la sécrétion et de l'assemblage dans l'aECM, incluant reconstruction 3D ainsi que l'analyse quantitative de ces images (machine learning, Imaris) pour mesurer la périodicité des sillons et la distribution des protéines.

A ces approches s'ajoute la microscopie à force atomique (AFM) en collaboration avec l'équipe Dynamo (AMU-Centuri) pour analyser les propriétés mécaniques (rigidité, périodicité des sillons) dans différents mutants, et des tests fonctionnels, tels que des essais mécaniques (compression, étirement), pour évaluer la robustesse de la cuticule dans différents mutants, et en parallèle des tests d'activation immunitaire et de stress (ex. : réponse des peptides antimicrobiens) après perturbation de l'aECM.

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

Références bibliographiques

- Aggad, D., Brouilly, N., Omi, S., Essmann, C. L., Dehapiot, B., Savage-Dunn, C., Richard, F., Cazevieuille, C., Politi, K. A., Hall, D. H., et al. (2023). Meisosomes, folded membrane microdomains between the apical extracellular matrix and epidermis. *eLife* 12, e75906.
- Dodd, W., Tang, L., Lone, J. C., Wimberly, K., Wu, C. W., Consalvo, C., Wright, J. E., Pujol, N. and Choe, K. P. (2018). A Damage Sensor Associated with the Cuticle Coordinates Three Core Environmental Stress Responses in *C. elegans*. *Genetics* 208, 1467–1482.
- Mazzoli, S., Sonntag, T., Cadena, E., Valotteau, C., Birnbaum, S. K., Sundaram, M. V. and Pujol, N. (2026). Pre-cuticle DPY-6 acts as a blueprint for aECM periodic organization in *C. elegans*. *BioRxiv* 2026.02.21.707041.
- Pujol, N., Zugasti, O., Wong, D., Couillault, C., Kurz, C. L., Schulenburg, H. and Ewbank, J. J. (2008). Anti-fungal innate immunity in *C. elegans* is enhanced by evolutionary diversification of antimicrobial peptides. *PLoS Pathog.* 4, e1000105.
- Sundaram, M. V. and Pujol, N. (2024). The *Caenorhabditis elegans* cuticle and precuticle: a model for studying dynamic apical extracellular matrices in vivo. *Genetics* 227, iyae072.
- Zugasti, O., Bose, N., Squiban, B., Belougne, J., Kurz, C. L., Schroeder, F. C., Pujol, N. and Ewbank, J. J. (2014). Activation of a G protein-coupled receptor by its endogenous ligand triggers the innate immune response of *C. elegans*. *Nat. Immunol.* 15, 833–8.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Le projet s'inscrit dans l'axe « *Periodic organisation of the aECM* » du groupe, qui possède une expertise internationalement reconnue en morphogenèse de la matrice apicale chez *C. elegans*. L'encadrement sera assuré par Nathalie Pujol, HDR, DR2 CNRS, également coordinatrice du « *interspecies aECM working group* » à l'international. L'équipe dispose d'une forte expérience en génétique et biologie cellulaire de *C. elegans*. Des collaborations sont établies avec des équipes partenaires sur le campus de Luminy et à UCSC, UCSD et Univ. Pennsylvanie.

Le doctorant aura accès aux plateformes de microscopie avancée de l'institut ainsi que des plateformes CENTURI et de leur support technique. Les équipements nécessaires de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire classiques sont disponibles dans l'équipe.

Notre activité de recherche, basée essentiellement sur la génétique de *C. elegans* et la microscopie a un bas cout financier (moins de 1000 € ETP/an). Elle est financée sans interruption depuis de nombreuses années par une série de subventions (ANR). Le projet est actuellement soutenu par un financement ANR (*Sensoskin*, 2027) et sera renouvelé par une nouvelle demande en novembre 2026.

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

Profil et compétences recherchées

La préférence sera donnée aux candidates et candidats ayant une formation en génétique, biologie cellulaire et biologie de développement, idéalement chez *C. elegans*.