

**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

Rôle des micro-ARNs dans la plasticité synaptique

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	BECLIN	Prénom	Christophe
Téléphone portable	0615886435	Courriel	Christophe.beclin@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	GASCON	Prénom	Eduardo
Téléphone portable	0695254690	Courriel	Eduardo.gascon-gonzalo@univ-amu.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		UMR7289	
Nom de l'UR :	INT		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	Chavane	Prénom	Frederic

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 : ~~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

Les expériences traversées au cours des premières étapes de la vie — de la naissance à l'adolescence — exercent une influence déterminante sur le bien-être psychologique à l'âge adulte. Progressivement confrontés à des environnements sociaux de plus en plus complexes, les individus construisent et affinent leurs capacités d'adaptation.

Chez la souris, il a été démontré que l'exposition à des événements traumatiques durant les tout premiers jours de vie peut entraîner, à l'âge adulte, des altérations des comportements sociaux. La séparation maternelle constitue, pour les souriceaux, une expérience particulièrement stressante. Dans notre laboratoire, nous avons montré que des épisodes de séparation entre la mère et son petit induisent à la fois une diminution des soins maternels et une altération, à l'âge adulte, des comportements sociaux. Les animaux ayant subi ce type de traumatisme présentent notamment une anxiété accrue ainsi qu'un déficit de socialisation.

Les mécanismes cérébraux à l'origine de ces modifications comportementales restent encore largement méconnus. Leur dimension génique, en particulier, a été peu explorée, mais ils doivent vraisemblablement s'accompagner d'un profond remodelage du transcriptome neuronal. Dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que les microARN (miARN), en raison de leur capacité à moduler de manière fine et extensive l'expression génique et de ce fait à permettre l'adaptabilité des neurones à leur environnement, pourraient y jouer un rôle central. Les microARN sont de petits ARN non codants capables de réprimer la traduction et de favoriser la dégradation d'ARN messagers cibles par complémentarité de séquence. De fait, des résultats préliminaires obtenus dans notre laboratoire montrent que la séparation maternelle précoce s'accompagne d'altérations de l'expression de certains miARN dans le cortex préfrontal des jeunes animaux.

Ce projet vise à préciser le rôle des microARN dans ces mécanismes en s'attachant à :

1. Identifier, à différents stades du développement, les miARN dont l'activité inhibitrice est modifiée à la suite de la séparation maternelle ;
2. Déterminer les populations neuronales concernées ;
3. Caractériser les ARNm cibles dont la régulation par ces miARN contribue à l'apparition des comportements altérés.

Pour atteindre ces objectifs, nous mettrons en œuvre une technologie récemment développée au laboratoire, l'Ago-APP *in vivo* (Kapoor et al., 2025). Cette approche repose sur l'utilisation de deux lignées de souris transgéniques exprimant de manière conditionnelle le peptide T6B, ce qui permet de capturer les miARN engagés dans une activité inhibitrice, soit au niveau du soma, soit au niveau des synapses. Nous pourrions dans un premier temps identifier les miARN dont l'activité est altérée par la séparation maternelle dans l'ensemble du cortex préfrontal. Puis, en croisant ces souris Ago-APP avec d'autres lignées exprimant la recombinaise Cre sous le contrôle de promoteurs spécifiques, nous analyserons ces modifications au sein de sous-populations neuronales définies. Enfin, nous examinerons les cibles moléculaires des miARN identifiés. Cette analyse combinera des approches bio-informatiques, fondées sur des algorithmes de prédiction des cibles, et des

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

approches expérimentales à l'aide de la technologie CLASH, qui permet d'isoler et de séquencer des molécules hybrides constituées d'un miARN et de l'ARNm cible.

L'identification des interactions miARN/ARNm candidates — c'est-à-dire celles dont la dynamique est modifiée par la séparation maternelle — conduira à la mise en place d'analyses fonctionnelles. Celles-ci reposeront sur la modulation expérimentale de l'expression des candidats identifiés afin d'évaluer leur contribution à l'impact de la séparation maternelle sur le comportement social à l'âge adulte.

Experiences during the early stages of life—from birth to adolescence—have a decisive influence on psychological well-being in adulthood. Gradually confronted with increasingly complex social environments, individuals build and refine their adaptive abilities.

In mice, it has been shown that exposure to traumatic events during the first few days of life can lead to alterations in social behavior in adulthood. Maternal separation is a particularly stressful experience for baby mice. In our laboratory, we have shown that episodes of separation between mother and offspring lead to both a decrease in maternal care and altered social behavior in adulthood such as increased anxiety and deficit in socialization.

The brain mechanisms underlying these behavioral changes remain largely unknown. Their genetic dimension, in particular, has been little explored, but they are likely to be accompanied by a profound remodeling of the neuronal transcriptome. In this context, we hypothesized that microRNAs (miRNAs), due to their ability to finely and extensively modulate gene expression and thereby enable neurons to adapt to their environment, could play a central role. miRNAs are small non-coding RNAs capable of repressing translation and promoting the degradation of target messenger RNAs through sequence complementarity. In fact, preliminary results obtained in our laboratory show that early maternal separation is accompanied by alterations in the expression of certain miRNAs in the prefrontal cortex of young animals.

This project aims to clarify the role of microRNAs in these mechanisms by focusing on: 1/ Identifying, at different stages of development, the miRNAs whose inhibitory activity is altered following maternal separation, 2/ Determining the neuronal populations involved, 3/ Characterizing the target mRNAs whose regulation by these miRNAs contributes to the onset of altered behaviors.

To achieve these objectives, we will implement a technology we have recently developed, Ago-APP in vivo (Kapoor et al., 2025). This approach, relying on the use of two transgenic mouse lines that conditionally express the T6B peptide, allows to capture miRNAs involved in inhibitory activity, either in the soma or at the synapses. We will first identify miRNAs whose activity is altered by maternal separation throughout the prefrontal cortex. Then, by crossing these Ago-APP mice with other lines expressing Cre recombinase under the control of specific promoters, we will analyze these changes within defined neuronal subpopulations. Finally, we will examine the molecular targets of the identified miRNAs by combining bioinformatic approaches, based on target prediction algorithms, and experimental approaches using CLASH technology, which allows the isolation and sequencing of hybrid molecules consisting of an miRNA and its target mRNA.

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

The identification of candidate miRNA/mRNA interactions—i.e., those whose dynamics are altered by maternal separation—will lead to the implementation of functional analyses. These will be based on the experimental modulation of the expression of the identified candidates in order to evaluate their contribution to the impact of maternal separation on social behavior in adulthood.

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

Mots clés – Keywords

Micro-ARN
Sous-types neuronaux
Séparation maternelle
Comportement social

Micro-RNAs
Neuronal subtypes
Maternal separation
Social behavior

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Contrôle moléculaire du comportement social par les micro-ARN.

Molecular control of social behavior by the micro-RNA pathway

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

Objectifs

Identifier les interactions microARN/ARNm responsable du comportement social altéré des jeunes animaux soumis à un stress de séparation maternelle durant les premiers jours de vie.

Identify the microRNA/mRNA interactions responsible for altered social behaviour in young animals subjected to maternal separation stress during early life.

Méthode – Method

La modification de l'activité des microARN après un évènement de séparation maternelle en comparaison de la condition contrôle sera analysée par la technologie Ago-APP qui permet d'immunoprécipiter les microARN associés à une protéine Argonaute.

Les microARN capturés seront séquencés par une technique de fabrication de « library » spécifique.

Les ARNm ciblés par les microARNs seront prédits bio-informatiquement ou identifiés expérimentalement par la technique CLASH.

Les vecteurs de sur- et sous-expression seront transfectés par infection virale (AAV).

The change in microRNA activity after maternal separation compared to the control condition will be analyzed using Ago-APP technology, which allows microRNAs associated with an Argonaute protein to be immunoprecipitated.

The captured microRNAs will be sequenced using a specific library construction technique.

The mRNAs targeted by the microRNAs will be predicted bioinformatically or identified experimentally using the CLASH technique.

The overexpression and underexpression vectors will be transfectected by viral infection (AAV).

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

Références bibliographiques

Rombaut, C., Roura-Martinez, D., Lepolard, C. & Gascon, E. Brief and long maternal separation in C57Bl6J mice: behavioral consequences for the dam and the offspring. *Front Behav Neurosci* 17, 1269866 (2023).

Kapoor S, Erni A, Vincenzi F, Tessier B, Venugopal V, Meister G, Favereaux A, Cremer H, Beclin C. In vivo AGO-APP for cell-type- and compartment-specific miRNA profiling in the mouse brain. *Cell Rep. Methods* 2026, 6 (1), 101267

Roura-Martinez D, Popa N, Jaouen F, Rombaut C, Lepolard C, Bachar D, Borges A, Cazorla M, Villet M, Moreno S, Marie H, Gascon E. Combination of Cas9 and adeno-associated vectors enables efficient in vivo knockdown of precise miRNAs in the rodent and primate brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025 Dec 16;122(50):e2513076122.

In vivo AGO-APP identifies a module of microRNAs cooperatively preserving neural progenitors Narbonne-Reveau K, Erni A, Eichner N, Sankar S, Kapoor S, Meister G, Cremer H, Maurange C, Beclin C. *PLoS Genet*. 2025 Apr 29;21(4):e1011680.

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

Les expériences, les analyses et la rédaction du manuscrit de thèse seront réalisés au sein de l'Institut de Neurosciences de la Timone (INT) dans l'équipe d'Eduardo Gascon et/ou dans les plate-formes technologiques de l'INT. Deux ANRs en cours (BadBoredom et Mofisco) et une en cours d'évaluation serviront à couvrir les frais liés au projet ainsi que les congrès et formations de l'étudiant(e)

The experiments, analyses, and writing of the thesis manuscript will be carried out at the Timone Institute of Neuroscience (INT) within Eduardo Gascon's team and/or at the INT's technological platforms.

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

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Le candidat devra avoir les connaissances de base en biologie cellulaire et moléculaire. Un background en neuroscience n'est pas indispensable mais peut constituer un plus.

Le(a) candidat(e) aura à manipuler des souris vivantes.

Un état d'esprit ouvert, une bonne capacité d'adaptation et la faculté de travailler en équipe seront appréciés.

The candidate must have basic knowledge in cellular and molecular biology. A background in neuroscience is not essential but may be an advantage.

The candidate will be required to handle live mice.

An open mind, good adaptability, and the ability to work in a collaborative environment will be appreciated.