

**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

Cellules souches induites et organoïdes pour étudier le rôle des variantes génétiques apparues chez les primates

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

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
-----	---------	--------	----------

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 : NEUROSCIENCES

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 VERSION FRANCAISE

Il est généralement admis que les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle majeur dans les troubles psychiatriques en modifiant l'expression et l'activité des gènes dans des régions cérébrales clés. L'objectif global de ce projet est de déterminer la contribution des polymorphismes génétiques aux maladies psychiatriques telles que la dépression ou les troubles du spectre autistique. Nous cherchons ici à mettre en place une nouvelle approche expérimentale en psychiatrie translationnelle en combinant Cas9 et cellules souches pluripotentes induites afin d'introduire des modifications génétiques précises, similaires à celles observées chez les patients, et d'évaluer leur impact dans des modèles in vitro.

Des études génétiques humaines ont depuis longtemps montré que les polymorphismes de différents loci génétiques sont associés à un risque accru de troubles mentaux. Il a été suggéré que, combinés au stress environnemental, ces variants pourraient entraîner des modifications épigénétiques dans les circuits émotionnels vulnérables, conduisant à une activité anormale et, en fin de compte, à une réponse thérapeutique moins favorable aux troubles du spectre autistique. Des observations convergentes ont été faites chez d'autres espèces de primates, notamment les macaques et les ouistitis. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve expérimentale directe étayant cet effet des polymorphismes génétiques, ni les mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

Afin de pallier les limites des études chez l'humain, un panel d'experts internationaux a proposé un changement de paradigme pour la recherche translationnelle en psychiatrie, visant à établir des liens de causalité plutôt que de simples associations³⁵. Ils ont recommandé : (1) de combiner plusieurs modèles expérimentaux et niveaux d'analyse (du niveau cellulaire au niveau de l'organisme) pour appréhender la complexité des troubles psychiatriques ; (2) d'inclure des organismes plus proches de l'humain sur le plan évolutif, tels que les primates non humains (PNH) ; et (3) de s'appuyer sur des données neurobiologiques objectives et mesurables, notamment les altérations transcriptomiques et cellulaires/de réseaux.

Dans le cadre de ce projet, nous proposons de suivre ces recommandations. Concernant les deux premiers points, nous combinerons des études in vivo et in vitro chez l'humain ainsi que chez le ouistiti commun (*Callithrix jacchus*), un modèle de référence chez les PNH en neurosciences. Il est important de noter que des travaux antérieurs, y compris ceux de notre équipe, ont montré que des polymorphismes similaires sont partagés entre l'humain et le ouistiti (Popa et al., 2022).

Une partie de nos travaux sera également réalisée à l'aide de cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Cette approche présente de multiples avantages, car les cellules iPS : i) elles permettent de capturer tous les événements/facteurs génétiques liés à la maladie ; ii) elles peuvent donner naissance à pratiquement n'importe quel type neuronal existant dans le cerveau ; iii) elles ont été générées à partir de plusieurs espèces, y compris le ouistiti, et constituent une source renouvelable et illimitée de cellules pour la recherche ; iv) elles soulèvent très peu de questions éthiques ; et v) elles offrent une plateforme utile pour les études pharmacologiques (criblage de médicaments, détermination des doses de sécurité ou comparaisons entre différents composés). Deux avancées technologiques majeures ont

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

considérablement favorisé l'utilisation des cellules iPS comme modèle expérimental en recherche translationnelle. La première est l'avènement des technologies d'édition du génome, qui ont simplifié les modifications génétiques ciblées. Ainsi, ces technologies permettent de réparer les mutations pathogènes dans les cellules iPS dérivées de patients afin de générer des cellules iPS isogéniques « témoins » pour l'étude précise des effets de ces mutations. La seconde est la culture des cellules iPS dans des matrices 3D pour recréer des aspects fondamentaux de l'architecture du cerveau humain. Ces organoïdes cérébraux sont largement utilisés pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels des mutations conduisent à une maladie particulière. La modification des polymorphismes dans les cellules iPSC de deux espèces différentes, l'humain et le ouistiti, et l'analyse de leurs effets moléculaires renforceront considérablement nos observations et apporteront un soutien expérimental solide à la pertinence fonctionnelle des variants génétiques du gène SLC6A4. Concernant la troisième recommandation, nous appliquerons des méthodes de pointe en transcriptomique (séquençage d'ARN unicellulaire et séquençage de microARN) afin de quantifier les effets de différents polymorphismes sur les neurones vulnérables.

Pour atteindre notre objectif global, le projet se compose de trois objectifs :

Objectif 1 : Identifier les signatures moléculaires chez l'humain et le ouistiti porteurs de variants communs.

En prenant les polymorphismes du gène SLC6A4 comme exemple, nous comparerons les profils transcriptomiques humains et de ouistiti dans des régions cérébrales précises.

Objectif 2 : Manipuler des loci génétiques dans des cellules iPSC humaines et de ouistiti afin d'établir un lien de causalité entre les polymorphismes et des réponses cellulaires spécifiques.

Dans le cadre de cet objectif, nous cherchons à valider l'influence de variants génétiques précis (dans le gène FoxP2 ou SLC6A4) sur le développement d'organoïdes cérébraux. Pour ce faire, nous modifierons le locus correspondant dans des cellules iPSC humaines et de ouistiti afin de générer des lignées isogéniques porteuses des différents polymorphismes. En utilisant ces lignées et des protocoles organoïdes bien établis, nous caractériserons *in vitro* leur effet par séquençage d'ARN en cellule unique.

ENGLISH VERSION

It has been generally accepted that genetic and environmental factors play a major role in psychiatric conditions by modifying the gene expression and activity in key brain areas. The overall objective of this project is to **determine the contribution of genetic polymorphisms in psychiatric diseases such as depression or autism spectrum disorders. Here, we seek to set up a novel experimental approach in translational psychiatry by combining Cas9 and induced pluripotent stem cells to introduce precise genetic modifications found in human patients and assess their impact in *in vitro* models.**

Human genetic studies have long indicated that the polymorphisms in different genetic loci are associated to a higher risk of mental disorders. It has been proposed that, in concert with environmental stress, these variants might result in epigenetic changes in vulnerable emotional circuits, leading to abnormal activity and, ultimately, to a poor therapeutic outcome to ADs. Convergent observations have been made in other primate species

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

including macaques and marmosets. However, there is currently no direct experimental evidence supporting such effect of genetic polymorphisms as well as the underlying neurobiological mechanisms.

In order to overcome the limitations of human studies, a panel of international experts proposed a paradigm shift on translational research in psychiatry aiming at providing causal links rather than associations³⁵. They recommended (1) to combine several experimental models and levels of analysis (from cellular to organismic levels) to capture the complexity of psychiatric disorders; (2) to include organisms that are evolutionary closer to human such as NHPs; and (3) to rely on objective measurable neurobiological data including transcriptomic and cellular/network alterations.

In this project, we propose to follow these recommendations. Regarding the first two points, we will combine *in vivo* and *in vitro* work in human as well as in the common marmoset (*Callithrix jacchus*), a reference NHP model in neuroscience. Importantly, previous work including from our team have shown that similar polymorphisms in are shared between humans and marmosets (Popa et al 2022)

A part of our work will also be carried out using induced pluripotent stem cells (iPSCs). This approach is endowed with multiple advantages as iPSCs: i) enable to capture all the genetic events/factors linked to the disease; ii) can give rise to virtually any neuronal type existing in the brain; iii) from multiple species including marmosets have been generated and provide a renewable and unlimited source of cells for research; iv) raise very few ethical issues; and v) provide a useful platform for pharmacological studies (drug screening, safety doses or comparisons among different compounds). Two major technological breakthroughs have boosted the use of iPSCs as experimental model in translational research. The first is the advent of genome-editing technologies that has eased tailored genetic modifications. Thus, such technologies enable repairing 'pathogenic mutations' in patient-derived iPSCs to generate isogenic 'control' iPSCs for the precise investigation of the effects of such mutations, specifically. The second is culture of iPSCs in 3D matrices to recreate basic aspects of human brain architecture. Such brain organoids are widely used to get insights into the molecular/cellular mechanisms by which mutations lead to a particular disease. Editing polymorphisms in iPSCs from two different species, human and marmosets, and analyzing their molecular effects will considerably strengthen our observations and provide a robust experimental support to the functional relevance of *SLC6A4* genetic variants.

Concerning the third recommendation, we will apply state of the art methods in transcriptomics (single cell RNA sequencing and microRNA sequencing) to quantify the effects of *different* polymorphisms on the vulnerable neurons

To reach our overall objective, the project is composed of three aims as follows:

Aim 1. Identify molecular signatures in humans and marmosets carrying shared variants

Taking *SLC6A4* polymorphisms as an example, we will compare human and marmosets transcriptomic profiles in precise brain regions

Aim 2. Manipulate genetic loci in human and marmoset iPSCs to causally link polymorphisms to specific cellular outputs

In this aim, we seek to validate the influence precise genetic variants (in *FoxP2* gene or *SLC6A4*) in the development of brain organoids. For that, we will edit corresponding locus in human and marmoset iPSCs to generate isogenic lines bearing the different polymorphisms. Using these lines and well-

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

established organoid protocols, we will characterize *in vitro* their effect using single-cell RNA sequencing

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

Mots clés – Keywords

Maladies psychiatriques
Cellules souches et organoïdes cérébraux
Primate humain et non-humain
Transcriptomique en cellule unique

Psychiatric disorders
Stem cells and brain organoids
Human and non human primates
Single-cell transcriptomics

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Neurobiologie de maladies psychiatriques. Cellules souches

Neurobiology of psychiatric disorders. Stem cells

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

Objectifs

Obtenir des évidences expérimentales de l'implication de variantes génétiques dans les maladies psychiatriques.

Provide experimental evidence of the causal link between genetic variants and psychiatric disorders.

Méthode – Method

Analyses moléculaires dans des échantillons post-mortem humain et ouistiti

Génération des lignées isogoniques iPSCs (humaines et ouistiti)

Culture organoïdes

Transcriptomique en cellule unique.

Molecular profiling of human and marmoset brain samples

Generation of isogenic iPSC lines (human and marmoset)

Growing brain organoids

Single-cell transcriptomics

Références bibliographiques

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.

Cerrito P, Gascon E, Roberts AC, Sawiak SJ, Burkart JM. Neurodevelopmental timing and socio-cognitive development in a prosocial cooperatively breeding primate (*Callithrix jacchus*). *Sci Adv*. 2024 Nov;10(44):eado3486. doi: 10.1126/sciadv.ado3486. Epub 2024 Oct 30.PMID: 39475609

Popa N, Bachar D, Roberts AC, Santangelo AM, Gascon E. Region-specific microRNA alterations in marmosets carrying SLC6A4 polymorphisms are associated with anxiety-like behavior. *EBioMedicine*. 2022 Aug;82:104159. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104159. Epub 2022 Jul 26.PMID: 35905539

Santangelo AM, Ito M, Shiba Y, Clarke HF, Schut EH, Cockcroft G, Ferguson-Smith AC, Roberts AC. Novel Primate Model of Serotonin Transporter Genetic Polymorphisms Associated with Gene Expression, Anxiety and Sensitivity to Antidepressants. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Aug;41(9):2366-76. doi: 10.1038/npp.2016.41. Epub 2016 Mar 21.PMID: 26997299.

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

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 (PolyDep et Badoredom) 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.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

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

Le(a) candidat(e) aura à manipuler des échantillons humains.

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 human samples.

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