

**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 DE LA PROTOCADHÉRINE FAT1 DANS LE DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL ET LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES

ROLE OF THE PROTOCADHERIN FAT1 IN CORTICAL DEVELOPMENT AND RELATED DISORDERS

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	CARDOSO	Prénom	Carlos
Téléphone portable	0661368657	Courriel	carlos.cardoso@inserm.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

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

Nom de l'UR :	UMR 1249
---------------	----------

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

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 – GÉNOMIQUE~~
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 - Project description

Le cortex cérébral est composé d'une grande diversité de neurones, dont les schémas de connectivité précis soutiennent nos capacités cognitives avancées. Les programmes de développement assurent la génération correcte et l'assemblage coordonné d'un nombre défini de sous-types neuronaux spécifiques. Ces événements sont très vulnérables aux mutations génétiques ou aux agressions environnementales, ce qui entraîne des malformations du développement cortical (MCD) associées à une déficience intellectuelle, à des caractéristiques autistiques et à l'épilepsie (Guarnieri & al, 2018). La forme la plus courante de MCD, l'hétérotopie nodulaire périventriculaire (PH), est caractérisée par des neurones ectopiques qui tapissent le ventricule. En utilisant le séquençage de l'exome entier, nous avons identifié une mutation biallélique de la protocadhérine FAT1 chez un patient atteint de PH. Un lien entre les protocadhérines et la PH a déjà été rapporté (Capello & al, 2013). Les protocadhérines sont impliquées dans la polarité des progéniteurs neuronaux, dans les processus de migration et dans l'interaction cellule-cellule. Cependant, la fonction de FAT1 dans le cerveau n'est toujours pas claire. L'objectif de ce doctorat est d'étudier les effets de la déficience de FAT1 sur l'établissement de la lamination et des réseaux corticaux et son implication dans les troubles cérébraux.

The cerebral cortex is composed of a huge diversity of neurons, whose precise connectivity patterns support our advanced cognitive skills. Developmental programs ensure the proper generation and coordinate assembly of defined numbers of specific neuronal subtypes. These events are highly vulnerable to genetic mutations or environmental insults leading to malformations of cortical development (MCD) associated with intellectual disability, autistic features, and epilepsy (Guarnieri & al, 2018). The most common form of MCD, Periventricular Nodular Heterotopia (PH) is characterized by ectopic neurons lining the ventricle. Using whole exome sequencing, we identified a biallelic mutation in the protocadherin FAT1 in a PH patient. A link between protocadherins and PH has already been reported (Capello & al, 2013). In addition, several FAT1 variants have been found in patients with bipolar affective or autism spectrum disorders (Grant & al, 2022 ; Hernando-Davalillo & al, 2022). Protocadherins are involved in polarity of neural progenitors, migration processes and in cell-cell interaction. However, the function of FAT1 in the brain remains unclear. The aim of this PhD is to investigate the effects of FAT1 impairment on the establishment of cortical lamination and network and its implication in brain disorders.

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

Mots clés – Keywords

Développement du cerveau, Malformation du cortex cérébral, Modèle Animal, Migration et maturation neuronale, électroporation in utero, transcriptome sur cellule unique.

Brain development, Cortical Malformation, Animal model, Neuronal migration and maturation, in utero electroporation, single cell transcriptomics

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Thématique

Développement du cortex cérébral et pathologies associées

Domaine

Neurobiologie du Développement - Biologie cellulaire et Moléculaire

Contexte

Le cortex cérébral est une structure centrale du système nerveux, assurant l'intégration et le traitement des informations sensorielles, et sous-tendant les comportements sociaux et moteurs, les fonctions exécutives, ainsi que les capacités cognitives supérieures telles que l'intelligence et la personnalité. Le bon accomplissement de ces fonctions repose sur l'organisation précise et l'activité coordonnée des circuits neuronaux corticaux. L'établissement de cette connectivité fonctionnelle constitue l'aboutissement d'un processus développemental long et hautement orchestré, s'étendant des stades embryonnaires à la période postnatale. Ce processus implique la production et la spécification correctes de multiples sous-types neuronaux, leur migration vers des couches corticales appropriées, ainsi que l'établissement de connexions synaptiques spécifiques entre populations neuronales distinctes. La moindre perturbation de ces étapes critiques peut compromettre l'architecture et le fonctionnement des circuits corticaux. Les altérations de ces mécanismes, qu'elles soient d'origine génétique ou consécutives à des agressions environnementales (telles que lésions vasculaires ou infections in utero), conduisent à un ensemble hétérogène de pathologies regroupées sous le terme de malformations du développement cortical (MCD). Bien que chaque entité clinique soit rare individuellement, les MCD constituent collectivement une cause majeure de déficience intellectuelle, de microcéphalie, de troubles du spectre autistique, de paralysie cérébrale et d'épilepsie. Leur impact clinique est considérable, notamment dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant, pour lesquelles les MCD représentent une proportion substantielle des cas. La majorité des patients atteints développent par ailleurs une

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

épilepsie, soulignant la gravité et la charge socio-économique associées à ces pathologies. Sur le plan génétique, les avancées récentes ont permis d'identifier les bases moléculaires de certains sous-types bien caractérisés et reconnaissables en imagerie par résonance magnétique, tels que la lissencéphalie ou les tubulinopathies. Néanmoins, le taux diagnostique demeure limité pour de nombreuses formes de MCD. Les données actuelles révèlent en outre une complexité génétique importante, impliquant des mutations germinales, mosaïques ou somatiques, ainsi que des mécanismes de « second hit », y compris au sein de lésions apparemment similaires sur le plan phénotypique. Ainsi, l'identification de nouvelles causes génétiques et la caractérisation fine des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents représentent un enjeu majeur. La pathogenèse des MCD reste en effet largement incomprise. Des anomalies du nombre cellulaire et/ou du positionnement neuronal, conduisant à une organisation aberrante des circuits corticaux, sont proposées comme mécanismes centraux dans les formes les plus fréquentes, notamment les hétérotopies et la lissencéphalie. Une compréhension intégrée de ces processus est essentielle pour améliorer le diagnostic, affiner la classification des MCD et, à terme, développer des approches thérapeutiques ciblées.

The cerebral cortex plays key roles in processing and integrating information from all bodily senses to result in social and motor behaviours, in planning and organization, and in determining intelligence and personality (Kandel and Squire, 2000). The proper execution of these tasks relies on adequate activities of cortical neural circuits. This connectivity is the end-point of a long process of embryonic and postnatal development which depends on the proper generation and specification of dozens of neuronal subtypes, their migration to appropriate layers and the formation of synaptic connections between distinct neuronal subtypes (Ayala et al, 2007; Kaas et al, 2013; Lodato and Arlotta, 2015). Alterations in any of these processes, due to genetic mutations and/or environmental insults (e.g. vascular injury, in utero infection), lead to defined brain disorders collectively known as malformations of cortical development (MCD). Although each individual MCD phenotype is considered rare, altogether MCDs represent a major cause of intellectual disability (ID), microcephaly autism, cerebral palsy and epilepsy (Guerrini et al, 2014; Coryell et al, 2018). It is estimated that up to 40% of children with intractable seizures present MCD (Barkovich et al, 2012) and that at least 75% of patients with MCDs will develop epilepsy (Leventer et al, 1999), illustrating the severe burden these disorders have on patients, families and society. Considering the genetic etiology of MCDs, the diagnostic rate is satisfactory only for some subtypes well characterized and easily recognizable by magnetic resonance imaging (MRI), such as lissencephaly (or smooth brain; Dobyns et al, 2014) and tubulinopathies (Bahi-Buisson et al, 2014). Moreover, recent data point to a high range of genetic complexity of MCDs with germline versus mosaic versus somatic mutations and second hit events even in individual variants of lesions (Poduri et al, 2013; Martin et al, 2017). It is thus crucial to identify and/or better specify the genetic causes and cellular mechanisms of a much larger number of MCD cases. The pathogenesis of MCDs remains also largely elusive. Abnormal cell number or neuronal positioning leading to aberrant cortical circuit assembly and function has been postulated as pathological signatures in most common forms of MCD, like heterotopias and lissencephaly (Guarnieri et al, 2018).

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

Objectifs

L'objectif de ce projet est de comprendre l'impact des mutations de FAT1 sur le développement et le fonctionnement des réseaux corticaux, et de déterminer les mécanismes physiopathologiques responsables de l'épileptogenèse.

The aim of this proposal is to understand the impact of FAT1 mutations on cortical network development and function and to determine the physio-pathological mechanisms responsible for epileptogenesis.

Méthode – Method

Toutes les méthodologies proposées dans ce projet sont déjà développées, couramment utilisées au laboratoire et validées par des publications scientifiques.

All methodologies proposed in the project are already developed, well used in the lab, and validated in publications.

Références bibliographiques

1. Guarnieri, F. et al. Disorders of neurogenesis and cortical development. 36, 20–23 (2018).
2. Parrini, E. et al. Genetic basis of brain malformations. Mol. Syndromol. 7, 220–233 (2016).
3. Staley, K. Molecular mechanisms of epilepsy. Nat. Neurosci. 18, 367–372 (2015).
4. Cappello, S. et al. Mutations in genes encoding the cadherin receptor-ligand pair DCHS1 and FAT4 disrupt cerebral cortical development. Nat. Genet. 45, 1300–1310 (2013).
5. Zou, D. et al. Association of FAT1 with focal epilepsy and correlation between seizure relapse and gene expression stage. Seizure Eur. J. Epilepsy (2023)
6. Badouel, C. et al. Fat1 interacts with Fat4 to regulate neural tube closure, neural progenitor proliferation and apical constriction during mouse brain development. Dev. 142, 2781–2791 (2015).
7. Gross, G. G. et al. Recombinant Probes for Visualizing Endogenous Synaptic Proteins in Living Neurons. Neuron 78, 971–985 (2013).
8. Van Gassen, K. L. I. et al. Characterization of febrile seizures and febrile seizure susceptibility in mouse inbred strains. Genes, Brain Behav. 7, 578–586 (2008).
9. Falace A, et al. FLNA regulates neuronal maturation by modulating RAC1-Cofilin activity in the developing cortex. Neurobiology of Disease, 198:106558 (2024).

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

Ce projet sera mené en collaboration étroite avec plusieurs membres de l'équipe et bénéficie d'un financement dans le cadre du programme AMU-Amidex.

This project will be conducted in close collaboration with several members of the team and is supported by funding from the AMU-Amidex program.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Etudiant titulaire d'un master 2 recherche en neurosciences ou en biologie du développement. Connaissances en biologie cellulaire et moléculaire, expérimentation en laboratoire, traitement de données et analyses statistiques (logiciel R) seraient un atout. Aptitudes rédactionnelles et orales en anglais.

Student holding a master in neuroscience or developmental biology. Skills in cellular and molecular biology, laboratory experimentation, data processing and statistical analysis (R software) would be an asset. Writing and speaking skills in English.