

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Laboratoire VIM-Suresnes / INRAE UMR 0892

Adresse complète : 11 rue Guillaume Lenoir

Thématique de recherche : Immunologie des pathologies respiratoires chroniques

Responsable de l'équipe : Dr. Isabelle Schwartz

N° de téléphone : 01 34 65 26 34

Adresse électronique : isabelle.schwartz@inrae.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Noms des encadrants : Pr. Colas Tchérakian et Dr. Quentin Marquant

N° de téléphones : 01 46 25 27 69 et 01 46 25 20 74

Adresses électroniques :

c.tcherakian@hopital-foch.com et q.marquant@hopital-foch.com

Titre du sujet : INTREPID : INTerprétation du Rôle des Eosinophiles dans les Pneumopathies Interstitielles Diffuses

Mots clefs : Immunité de type 2, Eosinophiles, Pneumopathies interstitielles diffuses, Fibrose pulmonaire, Cytométrie en flux, ELISA, Western-blot, qPCR.

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Les Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) sont des maladies pulmonaires rares qui évoluent vers la fibrose progressive des voies respiratoires, entraînant une toux, une désaturation et des difficultés respiratoires qui engagent un mauvais pronostic vital. En France, la prévalence des PID a récemment été estimée à 19.4/100 000 habitants par an. Bien qu'elles soient considérées comme rares, les PID représentent un enjeu diagnostique et thérapeutique majeur dans la pratique pneumologique courante.

Alors que l'on ignore encore les causes de certaines PID, nous savons qu'elles peuvent évoluer de manière rapide suite à des épisodes d'exacerbations comparables cliniquement à ceux observés dans le cas de l'asthme. Nous souhaitons donc étudier les médiateurs de l'inflammation qui pourraient participer au développement des PID.

A l'hôpital Foch de Suresnes, nous avons constaté qu'un grand nombre de patients atteints de PID possède un taux anormalement élevé de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans le sang. En effet, lorsque le taux d'éosinophiles dépasse un certain seuil ($\geq 300/\text{mm}^3$ de sang), ces cellules peuvent engendrer diverses complications au niveau des voies respiratoires dont la fibrose pulmonaire. Ainsi, nous souhaitons rechercher et caractériser ces éosinophiles dans le sang et dans les voies aériennes des patients atteints de PID, afin de mieux comprendre le rôle qu'ils pourraient avoir dans le développement de ces maladies.

Dernièrement, on connaît l'essor du développement de thérapies qui neutralisent les éosinophiles, notamment dans l'asthme sévère. Dans le cas où notre étude montre une participation des éosinophiles dans le développement des PID, ces thérapies pourraient être une piste pour améliorer la prise en charge et le pronostic des patients.

Bien que les PID soient considérées comme rares, le service de pneumologie de l'hôpital Foch traite en moyenne 154 patients PID par an. Parmi ces patients, il a été observé lors d'une étude rétrospective dans l'entrepôt de données de santé de l'hôpital Foch, que les patients atteints de PID pouvaient présenter un nombre de PNE sanguin élevé (144 patients / 247 d'après les premières recherches). **Notre hypothèse est que les PNE recrutés via une activation de la réponse immunitaire de type 2 participent à la physiopathologie des PID et à leurs exacerbations.**

INTREPID est un projet de recherche translationnel transformant dont l'ambition est d'apporter de nouvelles connaissances sur les mécanismes physiopathologiques des PID fibrosantes et leurs exacerbations. Dans ce contexte, **l'objectif principal est de : Caractériser l'immunité T2, notamment les PNE, dans une population de patients souffrant de PID.**

Missions du stagiaire Master 2 :

- Caractériser l'immunité de type 2 chez les patients PID présentant ou non une éosinophilie dans les cellules du sang et de l'expectoration induite par cytométrie en flux.
- Définir le caractère inflammatoire et pro-fibrosant des éosinophiles des patients PID dans un modèle de coculture *in vitro* d'éosinophiles et de cellules épithéliales respiratoires en interface Air-Liquide (ELISA, Western-blot, qPCR).
- Veille bibliographique
- Planification des expérimentations
- Présentation des résultats
- Participation à la rédaction d'articles scientifiques

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : UMR1173 Infection et Inflammation

Adresse complète : 2 Avenue de la Source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux

Thématique de recherche : Inflammation, système immunitaire, Spondylarthrite, microbiote

Ecole doctorale de rattachement : STRUCTURE ET DYNAMIQUE DES SYSTÈMES VIVANTS (SDSV)

Responsable de l'équipe : Maxime BREBAN

Adresse électronique : maxime.breban@aphp.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Simon Glatigny

N° de téléphone : 0170429202

Adresse électronique : simon.glatigny@uvsq.fr

Titre du sujet : Rôle de la dysbiose intestinale sur les fonctions du système immunitaire lors de la spondyloarthrite

Mots clefs : microbiote intestinal, immunité, spondyloarthrite

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

La spondylarthrite (SpA) est un groupe de troubles inflammatoires chroniques avec des symptômes ostéoarticulaires et extra-articulaires telles qu'une colite. La SpA est fortement associée à l'allèle HLA-B27 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Cette forte association de la SpA avec l'allèle HLA-B27 est connue depuis 50 ans, mais le rôle pathogène du HLA-B27 reste largement inexpliqué. Des preuves de plus en plus nombreuses ont mis en évidence un rôle potentiel de la dysbiose intestinale dans la SpA. Nous avons récemment découvert que l'abondance de *Ruminococcus gnavus*, une bactérie commensale gram-positif de l'intestin, était augmentée au cours de la SpA et que cette abondance était liée à l'activité de la maladie. Dans ce projet, notre objectif est de déterminer si les souches de *R. gnavus* isolées chez les patients atteints de SpA présentent des caractéristiques spécifiques par rapport à celles des témoins sains, déterminer si elles sont pathogènes et immunogènes dans les modèles murins expérimentaux de SpA.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Institut de Chimie Physique, UMR 8000

Adresse complète : bât350, Av Jean Perrin, 91405 Orsay

Thématique de recherche : Signalisation dans les phagocytes

Ecole doctorale de rattachement : ED568 Biosigne

Responsable de l'équipe : Oliver Nüsse

N° de téléphone : 0169157644

Adresse électronique : oliver.nusse@universite-paris-saclay.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Oliver Nüsse

N° de téléphone : 0169157644

Adresse électronique : oliver.nusse@universite-paris-saclay.fr

Titre du sujet :

Imagerie dynamique de la NADPH oxydase des phagocytes

Mots clefs : imagerie, production de ROS,

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

La phagocytose est un mécanisme central dans la défense contre les infections bactériennes. La production phagosomale de formes réactives de l'oxygène (ROS) par la NADPH oxydase du phagocyte est critique pour tuer les bactéries internalisées. L'absence de la NADPH-oxydase dans les phagocytes conduit à des infections bactériennes sévères et récurrentes (Granulomatose Septique Chronique).

La NADPH oxydase active est constitué de 2 protéines membranaires et 4 protéines cytosoliques qui doivent former un complexe à la membrane du phagosome. Notre laboratoire étudie l'assemblage de ce complexe à l'aide de sous-unités de l'oxydase marquées avec une protéine fluorescente. Nous avons des cellules phagocytaires qui expriment la sous-unité membranaire de la NADPH oxydase fusionné à une protéine fluorescente. L'objectif est d'étudier l'assemblage de la NADPH oxydase par imagerie FRET-FLIM.

Ce projet de master 2 consisterait à caractériser cette lignée sur le plan de l'expression de la sous-unité marquée, sa fonctionnalité et sa localisation pendant la phagocytose. Ensuite, les expériences de FRET-FLIM seront initiées. Les techniques vont de la culture cellulaire, la cytométrie en flux, le western blot, le dosage de ROS par luminescence et la microscopie à fluorescence.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : BioMaps (Laboratoire d'imagerie biomédicale multimodale Paris Saclay) - UMR9011

Adresse complète : 4 Place du Général Leclerc, 91400 Orsay

Thématique de recherche : Imagerie du système immunitaire

Ecole doctorale de rattachement : INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL À L'APPLIQUÉ (ITFA)

Responsable de l'équipe : Vincent Lebon

N° de téléphone : 01.69.86.77.01

Adresse électronique : vincent.lebon@universite-paris-saclay.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Charles TRUILLET

N° de téléphone : 01.69.86.77.27

Adresse électronique : charles.truillet@universite-paris-saclay.fr

Titre du sujet : Etude de l'impact de l'infiltration des lymphocytes T par imagerie TEP sur l'efficacité de la radiothérapie interne ciblant PD-L1.

Mots clefs : Imagerie TEP, immunoTEP, Radioimmunothérapie, Isotope tumoricide

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Certaines cellules tumorales parviennent à se développer et à provoquer des cancers, malgré la fonction physiologique du système immunitaire qui consiste à reconnaître et à détruire ces cellules cancéreuses. Bien que les immunothérapies utilisant les bloqueurs de points de contrôle immunitaires aient montré leur efficacité, elles ne bénéficient qu'à une faible proportion de patients. Une approche prometteuse est la combinaison de radionucléides

thérapeutiques avec ces bloqueurs, également appelée radioimmunothérapie (RIT), qui représente un nouveau paradigme de traitement ciblé du cancer. Cependant, il semble que l'infiltration immunitaire joue un rôle prépondérant dans l'efficacité de la RIT. En effet, la RIT induit une réponse immunitaire antitumorale qui contribue à l'élimination indirecte des cellules tumorales en favorisant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires.

Dans ce projet, nous proposons d'évaluer l'impact de l'infiltration de certaines populations de lymphocytes T sur le potentiel thérapeutique d'un nouvel agent RIT ciblant PD-L1 dans un modèle orthotopique du cancer du poumon préclinique.

Le travail de cette thèse repose sur deux axes principaux :

- L'étude de la radiothérapie interne ciblant PD-L1 sur le microenvironnement tumoral réalisée à l'aide de techniques d'immunohistologie et de cytométrie en flux. Nous chercherons à comprendre comment la RIT affecte le microenvironnement de la tumeur au niveau de l'expression de PD-L1.
- Nous validerons la valeur prédictive de l'infiltration des lymphocytes T dans un modèle syngénique en utilisant une technique d'imagerie appelée immunoTEP. Pour cela, nous utiliserons un ligand développé par notre laboratoire, qui permettra de visualiser et de quantifier l'infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs.

En combinant ces deux approches, nous espérons mieux comprendre les mécanismes immunitaires impliqués dans la réponse à la RIT ciblant PD-L1 et d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Ces résultats pourraient avoir un impact significatif sur le développement de nouvelles stratégies de traitement personnalisé pour les patients atteints de cancer du poumon.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil
Master 2 Parcours Immunologie**

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Equipe Biologie des phagocytes, Infection et Immunité

Adresse complète : Institut Cochin. INSERM U1016-CNRS UMR 8104- Université de Paris
22, Rue Méchain 75014 Paris.

Thématique de recherche : IMMUNOLOGIE

Ecole doctorale de rattachement : BioSPC

Responsable de l'équipe : NIEDERGANG Florence

N° de téléphone : 33 1 40 51 64 21

Adresse électronique : florence.niedergang@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : OUAAZ Fatah

N° de téléphone : 33 1 40 51 64 21

Adresse électronique: fatah.ouaaz@inserm.fr

Titre du sujet : Role of dendritic cell subsets in antigen presentation and B lymphocyte activation: Regulation and impact of viral infection

Mots clés : Dendritic cell, B lymphocyte, antigen, activation, NF- κ B

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Dendritic cells (DCs) are professional antigen-presenting cells, which sample antigens (Ags) in the periphery and migrate to the lymph node (LN) where they activate T cells. Previously, we have reported that DCs were able to store internalized Ag that they release in native form from the late endosomes in the extracellular medium, to be recognized by B lymphocytes. Recently, we reported that murine DCs are important peripheral carriers of Ag to the LN B-cell zone and also potent B-cell activators both in vivo and in vitro. Importantly, we highlight that Ag released by DCs is sufficient to efficiently induce early B-cell activation through the transcription factor NF- κ B/cRel. The regulation of Ag transfer by DCs to B cells, however, is unclear. Furthermore, the respective role of the LN-resident DC subsets in Ag-dependent B-cell activation in steady- state and upon viral infection still remain to be investigated.

On the basis of these findings, the candidate will now explore: 1) the mechanisms of regulation of Ag transfer and B cell activation by DCs by investigating the role of Glucocorticoids (GCs) in comparison to LPS; 2) the role of the LN resident-DC subsets cDC1/CD8 α^+ and cDC2/CD11b $^+$ in Ag transport, transfer and B-cell activation in steady- state and upon viral infection.

The candidate will use wild-type (wt) and transgenic MD4 mice, whose B cells express a BCR specific for Hen Egg Lysozyme (HEL), our Ag model. Bone marrow derived-DCs (BMDCs) and ex vivo purified spleen/LN DC subsets will be used after pulse with Ag for both in vivo and in vitro assays. Ag capture and transfer from DCs to B cells as well the subsequent B-cell activation will be assessed by Western Blot (WB), Confocal Microscopy (CM) and Flow Cytometry (FC). Regulation of Ag transfer by GCs will be analyzed by using Dexamethasone or Cortisol and microbial LPS. Viral infection of DCs will be carried out by using both Newcastle Disease (NDV) and Influenza A (IAV) viruses. NF- κ B activation will be analyzed from cytosolic/nuclear extracts by WB and its direct role will be approached by a specific chemical inhibition with Pentoxifylline (PTXF). All experimental approaches are available in the laboratory.

We expect to provide new mechanistic insights into Ag transfer and B-cell activation modalities by DCs and also new approaches for NF- κ B pathway and DC subset targeting for vaccination to elicit anti-viral humoral immunity.

References

- 1- El-Barbry, H., Capitaio, M., Barrin, S., Amziani, S., Pierre Paul, P., Borreill, S., Guilbert, T., Donnadiou, E., Niedergang, F., & Ouaz, F. (2020). Extracellular Release of Antigen by Dendritic Cell Regurgitation Promotes B Cell Activation through NF- κ B/cRel. *Journal of Immunology*, 205(3), 608–618.
- 2- Jubrail, J., Africano-Gomez, K., Herit, F., Mularski, A., Bourdoncle, P., Oberg, L., Israelsson, E., Burgel, P. R., Mayer, G., Cunoosamy, D. M., Kurian, N., & Niedergang, F. (2020). Arpin is critical for phagocytosis in macrophages and is targeted by human rhinovirus. *EMBO reports*, 21(1), e47963.
- 3- Niedergang (2019). Dendritic cells mature to resist lamin degradation and herpes virus release. *Cell Biol*, 218 :387-388.
- 4- Le Roux, D., Le Bon, A., Dumas, A., Taleb, K., Sachse, M., Sikora, R., Julithe, M., Benmerah, A., Bismuth, G., & Niedergang, F. (2012). Antigen stored in dendritic cells after macropinocytosis is released unprocessed from late endosomes to target B cells. *Blood*, 119(1), 95–105.
- 5- Le Roux, D., & Niedergang, F. (2012). New insights into antigen encounter by B cells. *Immunobiology*, 217(12), 1285–1291.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

INSERM UMR S951 - Integrated genetic approaches for the treatment of rare genetic diseases

Adresse complète : **GENETHON**, 1bis, Rue de l'Internationale - 91000 EVRY

Thématique de recherche : Thérapies géniques pour les maladies monogéniques

Ecole doctorale de rattachement : Structure et Dynamique des Systèmes Vivants (SDSV n°577)

Responsable de l'équipe : Giuseppe RONZITTI

N° de téléphone : N/A

Adresse électronique : gronzitti@genethon.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : David GROSS

N° de téléphone : 01 69 47 10 22

Adresse électronique : david.gross@inserm.fr

Titre : Etude du rôle du foie dans la tolérance immune aux vecteurs AAV de thérapie génique

Mots clefs : Lymphocytes T – Tolérance immune – Thérapie génique – Vecteurs rAAV

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Les vecteurs recombinants dérivés des virus adéno-associés (AAV) sont les meilleurs vecteurs de thérapie génique in vivo pour traiter les maladies monogéniques. Ces dix dernières années, **5 « médicaments » AAV ont obtenu des autorisations de mise sur le marché**, et plus de 2000 enfants atteints d'amyotrophie spinale, ont été traités par le Zolgensma, un AAV développé initialement par notre laboratoire.

Malgré ces succès, **la barrière immunologique reste un défi majeur qui limite l'efficacité de ces thérapies**. En effet, à la fois le vecteur viral AAV et, souvent, le transgène thérapeutique sont des antigènes pour lesquels le patient n'a qu'une tolérance immune partielle ou pas de tolérance du tout. Ainsi, l'administration de ces AAV résulte parfois en une réponse immune qui peut conduire au rejet des cellules génétiquement modifiées. De manière importante, il a été montré que le ciblage du foie par les AAV est fortement tolérogène.

L'objectif de ce projet est de mieux comprendre l'importance du foie et les mécanismes de tolérance qui y sont établis. Il s'agira : 1) de créer un vecteur AAV capable ou non de cibler le foie, et codant pour un nouveau transgène modèle, 2) de vérifier sa fonctionnalité et 3) de caractériser divers aspects de la réponse immune générée par ces vecteurs, à savoir la présence de cytokines inflammatoires, d'anticorps, de cellules T cytotoxiques et/ou régulatrices. Au cours de ce projet, il sera fait appel à des techniques variées allant de la biologie moléculaire à la cytométrie en flux, en passant par la culture cellulaire.

Quelques revues et articles de l'équipe sur le sujet :

Gross DA, Tedesco N, Leborgne C and Ronzitti G. Overcoming the challenges imposed by humoral immunity to AAV vectors to achieve safe and efficient gene transfer in seropositive patients. **Front. Immunol.** **2022** Apr 7;13:857276.

Ronzitti G, Gross DA and Mingozi F. Human Immune Responses to Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors. **Front. Immunol.** **2020** Apr 17;11:670.

Leborgne C, Barbon E, Alexander JM, Hanby H, Delignat S, Cohen DM, Collaud F, Muraleetharan S, Lupo D, Silverberg J, Huang K, van Wittengerghé L, Marolleau B, Miranda A, Fabiano A, Daventure V, Beck H, Anguela XM, Ronzitti G, Armour SM, Lacroix-Desmazes S, Mingozi F. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. **Nat Med.** **2020** Jul;26(7):1096-1101.

Poupiot J, Costa Verdera H, Hardet R, Colella P, Collaud F, Bartolo L, Davoust J, Sanatine P, Mingozi F, Richard I, Ronzitti G. Role of Regulatory T Cell and Effector T Cell Exhaustion in Liver-Mediated Transgene Tolerance in Muscle. **Mol Ther Methods Clin Dev.** **2019** Sep 3;15:83-100.

Bartolo L, Li Chung Tong S, Chappert P, Urbain D, Collaud F, Colella P, Richard I, Ronzitti G, Demengeot J, Gross DA, Mingozi F and Davoust J. Dual muscle-liver transduction imposes immune tolerance for muscle transgene engraftment despite pre-existing immunity. **J. Clin. Invest. Ins.** **2019** Jun 6;4(11).

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Equipe Immunité Innée, INSERM U932

Adresse complète : Institut Curie, 12 rue Lhomond, 75005 Paris

Thématique de recherche : Immunité innée, vieillissement

Ecole doctorale de rattachement : BioSPC

Responsable de l'équipe : Nicolas Manel

N° de téléphone : 01 56 24 64 33

Adresse électronique : nicolas.manel@curie.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Nicolas Manel

N° de téléphone : 01 56 24 64 33

Adresse électronique : nicolas.manel@curie.fr

Titre du sujet : Regulation of the cGAS-STING pathway in inflammation and immune defense

Mots clefs : intracellular innate immunity, cGAS-STING, inflammation

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

The ability of the cells to detect and respond to non-self and altered self is essential for host defense and survival. In mammals, the cGAS-STING pathway has emerged as a crucial mediator of intracellular DNA detection and innate immune defenses. cGAS detects the presence of DNA and produces the second messenger cGAMP, which binds to the intracellular receptor STING, resulting in the activation of inflammatory signaling pathways. Activation of the cGAS-STING pathway is now recognized to play a major role in a wide range

of human conditions, including infections, cancer, inflammatory diseases, and aging. Furthermore, key protein domains of cGAS and STING are conserved in evolution. cGAS-STING, therefore, represents a universal pathway of cellular defenses through life. It is therefore crucial to understand how the pathway is controlled.

Our lab has contributed to seminal studies in the cGAS-STING field, including mechanisms of intracellular viral detection (Immunity 2013, Science 2015, Science Immunology 2017, Cell 2018, Science Signaling 2021), the intracellular control of cGAS-STING (J Exp 2017, 2019, 2020), the regulation of nuclear cGAS (Cell Reports 2019, Cell 2021). Recently, we have identified novel putative regulators of cGAS and STING through genetic and proteomic screens. These regulators have potential significance to viral infections, inflammatory diseases, cancer immunity, and aging. The M2 student will have the possibility to study a selection of these new factors, in collaboration with more senior scientists in the team.

Our lab employs all the state-of-the-art techniques in molecular biology, cellular biology, imaging, proteomics, cytometry, genomics, mouse models, and human primary cells. We are located at Institut Curie, a leading and internationally recognized research center at the heart of Paris, in a highly collaborative and multidisciplinary team and immunology department. A previous lab experience in molecular plasmid cloning is strongly desirable for this M2 project.

Lab website and full list of publications: <https://sites.google.com/view/nicolasmanellab>

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2022-2023

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : « Physiologie et pathologie moléculaires des rétrovirus endogènes et infectieux », UMR 9196

Adresse complète : Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif

Thématique de recherche : immunologie, virologie, approches thérapeutiques

Ecole doctorale de rattachement : BioSPC

Responsable de l'équipe : Odile Heidmann

N° de téléphone : 01 42 11 61 34

Adresse électronique : odile.heidmann@gustaveroussy.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Marianne Mangeney

N° de téléphone : 01 42 11 61 34

Adresse électronique : marianne.mangeney@gustaveroussy.fr

Titre du sujet : FOXO1, une nouvelle cible en immunothérapie cellulaire

Mots clefs : Lymphocytes T, signalisation cellulaire, différenciation cellulaire, immunothérapie cellulaire, réponse antitumorale.

Résumé du sujet (en quelques lignes) : La thérapie par injection de cellules T exprimant un récepteur chimérique (CAR-T cells) représente une avancée remarquable dans le traitement des leucémies et lymphomes B. Cependant, le taux de rechute reste de l'ordre de 30% et ce traitement ne présente qu'une efficacité très limitée dans le traitement des tumeurs solides. Dans ce contexte, nous avons récemment mis au point un nouveau protocole d'obtention de CAR-T cells basé sur l'utilisation du facteur de transcription FOXO1 (CAR-TFOXO1 cells). Le projet que nous proposons consiste à comparer in vitro et in vivo l'activité antitumorale de

CAR-T cells classiques à celle des CAR-TFOXO1 cells. Au cours du stage, l'étudiant.e étudiera tout particulièrement la plus-value des CAR-TFOXO1 cells dans le contexte de tumeurs solides. Ce projet pourrait permettre à terme de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients porteurs de tumeurs solides par cette immunothérapie cellulaire innovante.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : MICALIS (Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé), INRAe U1319

Adresse complète : Equipe ProbiHôte, Institut MICALIS, Domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas

Thématique de recherche : Immunologie mucoale, Inflammation et Microbiologie

Ecole doctorale de rattachement : Biosigne

Responsable de l'équipe : Dr. Philippe Langella

N° de téléphone : 01.34.65.20.70

Adresse électronique : philippe.langella@inrae.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Dr. Marie-Laure Michel

N° de téléphone : 01.34.65.24.88

Adresse électronique : marie-laure.michel@inrae.fr

Titre du sujet : Interaction des cellules lymphoïdes avec le microbiote : impact dans l'inflammation intestinale

Mots clefs : cellules lymphoïdes, microbiote, tractus digestif, immunorégulation, inflammation

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Les maladies inflammatoires intestinales telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, affectent 4 millions de gens dans le monde ; mais ni les bases génétiques ni les réponses immunes impliquées sont comprises. Dans ce but, le microbiote intestinal est activement examiné, notamment son interaction avec les cellules immunes de l'hôte¹. Nos

données ont révélé que le microbiote intestinal est capable de moduler in vitro et in vivo les propriétés fonctionnelles des cellules lymphoïdes innées mucoales et les lymphocytes T². Ainsi, le but de notre projet de recherche est d'identifier les mécanismes et les métabolites impliqués dans cette régulation et d'évaluer leur impact dans l'inflammation intestinale. Ceci contribuera à comprendre la physiologie intestinale et les mécanismes environnementaux impliqués dans les maladies intestinales et ouvrira des voies thérapeutiques potentielles.

1. Lavelle A and Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;17(4):223-237.
2. Dupraz L, Magniez A, Rolhion N, Richard ML, Da Costa G, Touch S, Mayeur C, Planchais J, Agus A, Danne C, Michaudel C, Spatz M, Trottein F, Langella P, Sokol H and **Michel ML**. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Cell Reports* 2021 Jul 6;;36(1):109332

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Institut Mondor de Recherche Biomédicale. Inserm U955- Equipe 21 –
Physiopathologie des Maladies Rénales

Adresse complète : Hôpital Henri Mondor, Inserm U955 RDC haut, 1 rue Gustave Eiffel,
94010, Créteil, FRANCE

Thématique de recherche : Syndromes néphrotiques et dysimmunités

Ecole doctorale de rattachement : Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé –
Université Paris-Est

Responsable de l'équipe : Pr. Djillali SAHALI
N° de téléphone : 01 49 81 25 37
Adresse électronique : dil.sahali@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Dr. Sabine LE GOUVELLO
N° de téléphone : 01 49 81 26 64
Adresse électronique : sabine.le-gouvello@inserm.fr

Titre du sujet : Analyse comparée de l'état de sénescence du microenvironnement tumoral
au sein de mélanomes primaire et métastatique, par la technique d'Immunofluorescence
hyperplex.

Mots clefs : sénescence ; épuisement ; lymphocyte T ; macrophage ; cellules dendritiques

Résumé du sujet : La sénescence cellulaire dans les cellules animales est une réponse au
stress qui conduit à un arrêt stable de la prolifération accompagné de modifications de la

transcription. Initialement décrite en tant que mécanisme suppresseur des tumeurs, la sénescence cellulaire des lymphocytes T intra-tumoraux et le dysfonctionnement qui en résulte, est apparue récemment comme un acteur potentiel de l'échappement des tumeurs à la réponse immunitaire anti-tumorale.

Cependant, il reste à élucider : 1) si les lymphocytes T CD8+ sénescents sont impliqués dans la tumorigénèse ou la progression tumorale ? 2) si c'est le microenvironnement tumoral qui induit ce phénotype ou bien si les lymphocytes T CD8+ sénescents sont recrutés dans la tumeur à partir des organes lymphoïdes secondaires ou du sang périphérique, faisant de l'âge du patient et/ou de son exposition antérieure à des stress un facteur-critique ? 3) en quoi diffère le phénotype « sénescents » du phénotype « épuisé », qui pourrait contribuer à mieux comprendre les résultats limités à long terme des immunothérapies interférant avec les récepteurs inhibiteurs CTLA-4 et/ou PD-1/PD-L1 des lymphocytes T « épuisés » ?

Notre projet de recherche vise à poser ces questions à un niveau cellulaire dans le contexte du mélanome de stade I comparé au mélanome métastatique, par la mise en œuvre de la technologie d'immunofluorescence hyperplex cyclique (= plus de 20 marqueurs sur une même coupe de biopsie) en aval de résultats d'analyses bioinformatiques de données de scRNAseq. La perspective de ce projet est d'implémenter la prise en charge diagnostique des patients par la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs de sensibilité aux immunothérapies.

Ce projet transdisciplinaire bénéficie de la collaboration entre le Dr. S. LE GOUVELLO, immuno-biologiste spécialisée dans la sénescence des lymphocytes T dépendante de stress environnementaux (UPEC/ IMRB Inserm U955, Créteil), le Dr. D.L. GAY (DLG Biologics, Paris) immuno-dermatologiste reconnue pour ses travaux sur la cicatrisation cutanée et sur les cellules souches cutanées, le Dr. C. MANN (CEA, CNRS, Université Paris-Saclay) spécialisé dans les modifications de la transcription induites par la sénescence dans différents types cellulaires, le Dr. O. ZEHOU dermatologue, responsable de la prise en charge des patients atteints de mélanomes suivis à l'hôpital Henri Mondor, et le Pr Nicolas ORTONNE, Pathologiste expert en dermatopathologie dont l'activité de recherche est essentiellement dédiée à la cancérologie cutanée.



**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : INSERM U955 équipe 16

Adresse complète : Hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil

Thématique de recherche : Exploration des mécanismes physiopathologique à l'origine de la maladie de Verneuil, maladie inflammatoire chronique de la peau

Ecole doctorale de rattachement : Ecole doctorale SVS

ed-svs@univ-paris-est.fr

Responsable de l'équipe : Pr Yves Lévy

N° de téléphone : + 33 (0) 1 49 81 39 10

Adresse électronique : yves.levy@aphp.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Pr Sophie HUE

N° de téléphone : + 33 (0) 1 49 81 48 86

Adresse électronique : sophie.hue@aphp.fr

Titre du sujet :

Etude des mécanismes à l'origine de la perte d'homéostasie des cellules souches du follicule pileux dans l'hidradénite suppurée : rôle des cellules T régulatrices ?

Mots clefs : Hair follicoids , Hidradenitis suppurativa, cellules T régulatrices

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Growing hair in a culture dish is the dream of researchers and pharmaceutical companies to explore biology and pathology of hair follicles. Such a system also paves the way for discovery and validation of drugs targeting plethora of hair follicle pathologies without using animal models. A procedure, called follicloid, has just been designed to do this and we propose in this project to use it to explore the



pathophysiology of Hidradenitis suppurativa (HS) and study interactions between hair follicles and Treg lymphocytes.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : UMR 1125 Inserm, Li2P, « Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde », Université Sorbonne Paris Nord.

Adresse complète : Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, 1 rue de Chablis, 93 000 Bobigny.

Thématique de recherche : Immunopathologie, physiopathologie, inflammation, polyarthrite rhumatoïde.

Ecole doctorale de rattachement : ED 146 Galilée

Responsable de l'équipe : Pr. Marie-Christophe Boissier

N° de téléphone : 0148387303

Adresse électronique : marie-christophe.boissier@aphp.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Pr. Patrice Decker

N° de téléphone : 0148387791

Adresse électronique : patrice.decker@univ-paris13.fr

Titre du sujet : Antigenicity, immunogenicity and pathogenicity of neutrophil extracellular traps (NET) in rheumatoid arthritis : impact of the environment.

Mots clefs : inflammation, autoimmunité, polyarthrite rhumatoïde, mécanismes pathogènes, interactions cellulaires.

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Rheumatoid arthritis (**RA**) is a chronic inflammatory autoimmune disease. It affects 200,000 patients in France and leads to joint destruction. Its **etiology is still unknown**. Despite recent therapeutic advances and the development of targeted therapies, only 25 % of patients reach long-term remission. Therefore **new therapeutic targets must be identified**.

Polymorphonuclear neutrophils (**PMN**) are classically defined as pro-inflammatory cells, but can also be immuno-modulatory. They are activated and recruited in joints of RA patients (1). Once activated, PMN release neutrophil extracellular traps (**NET**), extracellular complexes made of DNA and associated proteins. First described as antibacterial, NET can be **pathogenic** in pro-inflammatory autoimmune diseases. **We have shown** that NET, especially NET from RA patients, are pro-inflammatory and activate diverse cell types (2).

The aim of the project is to analyze the **effects of NET on immune cells** and to determine the **functional consequences** on other cell types involved in RA pathogenesis. We will next analyze the mechanisms involved and we will look for physiological stimuli inducing NET, especially in RA. We will also compare cells from RA patients and healthy individuals to test whether those mechanisms are amplified in patients. Finally, we will analyze the contribution or environmental factors on those mechanisms.

Our expertise on PMN and NET, pro-inflammatory mechanisms and RA pathophysiology, arthritis mouse models, as well as our access to fresh samples from RA patients and healthy individuals guarantee the development of the present project.

Our selected references: (1) Ribon...and Decker, Front Immunol, 2019; (2) Ribon ...and Decker, J Autoimmun, 2019 ; (3) Lindau...and Decker, Ann Rheum Dis, 2014 ; (4) Lindau...and Decker, Eur J Immunol, 2013.

Techniques used: Cell sorting, cell culture (human and mouse), flow cytometry, ELISA, immunoblot, biochemistry, immunofluorescence microscopy, live cell imaging, mouse models, RNA-sequencing.

Projet Master-2 2023

Lieu : CEA Paris-Saclay, Centre de recherche IDMIT/UMR1184 (IMVA-HB), Equipe Cellules Souches et Applications Thérapeutiques - 18 route du panorama, Fontenay-aux-Roses cedex - Tél. : +33 (0) 1 46 54 71 76 - Courriel : olivier.goupille@cea.fr

Encadrant : ce travail encadré par Olivier GOUPILLE sera réalisé dans l'équipe CSAT dirigée par Emmanuel PAYEN, en collaboration avec l'équipe CoVir dirigée par Olivier LAMBOTTE, au sein de l'UMR 1184 dirigée par Roger LE GRAND.

Mots clés : adipocytes, culture 3D, lymphocytes T, macrophages, métabolisme, infection virale, cytokine, métabolites, interactions cellulaires

Les adipocytes vivent en interaction étroite avec les cellules immunitaires ou les cellules tumorales ; ainsi toute perturbation du tissu adipeux (TA) peut avoir des effets sur la persistance des agents infectieux (virus, bactéries, parasites) ayant un tropisme pour les cellules immunitaires ou les adipocytes, mais aussi sur la progression des tumeurs. L'obésité augmente le risque d'infections et de cancers. L'étude du TA sain ou obèse comme organe métabolique et immunologique permettra de mieux comprendre la susceptibilité aux infections virales et à certains cancers et de tester de nouvelles pistes thérapeutiques pour améliorer les traitements et réduire les comorbidités.

Le (TA) est composé d'adipocytes blancs et bruns qui ont des fonctions métaboliques distinctes. C'est un organe endocrine et immunitaire, constitué, outre d'adipocytes, de macrophages et de lymphocytes T. C'est également un réservoir de pathogènes au sein duquel les virus de la grippe et du SIDA par exemple, sont capables de persister. L'interaction entre les cellules immunitaires et les adipocytes du TA blanc a un effet sur le métabolisme des adipocytes mais également sur la fonction des cellules immunitaires innées et adaptatives. L'on observe un dysfonctionnement du TA au cours de ces infections virales et l'obésité rend les individus plus susceptibles à ces infections. Nous émettons l'hypothèse que l'environnement métabolique du TA est immuno-modulateur, qu'il contribue à la persistance de ces virus en contrôlant le devenir des cellules immunitaires, et que l'obésité, modulant l'environnement métabolique, perturbe ce système.

Notre objectif est d'élucider les mécanismes moléculaires mis en jeu dans le dialogue entre les adipocytes blancs ou bruns et les cellules immunitaires.

Afin d'étudier ce dialogue, nous avons mis au point un système de co-culture paracrine 3D, en conditions normales et obésogènes, contenant les principales populations cellulaires du tissu adipeux. Ce modèle est composé d'une culture 3D d'adipocytes et de cellules endothéliales, organisées en adiposphères pré-vascularisées, générées à partir de la fraction vasculaire stromale du tissu adipeux humain. Les cellules immunitaires générées à partir de PBMC ou de lignées de cellules immunitaires sont co-cultivées avec des adiposphères séparées par une interface semi-perméable pour faciliter l'analyse en aval et prévenir les interactions indésirables dans les co-cultures hétérotypiques.

Le projet de master vise à participer au décryptage des mécanismes de persistance du VIH dans le TA en caractérisant en détail le dialogue entre les différents types cellulaires. L'impact des co-cultures sur le phénotype des adipocytes et des cellules immunitaires (par immunohistochimie et cytométrie en flux), sur l'expression génique (par RT-qPCR), sur la sécrétion de molécules susceptibles de moduler le dialogue cellulaire (cytokines, adipokines et métabolites, par la technologie Luminex Multiplex) seront

analysés. Pour mieux étudier l'équilibre entre les cellules immunitaires latentes et réactivées dans une expérience de co-culture, nous tirerons partie des lignées cellulaires T myéloïdes comme modèle rapporteur fluorescent de latence/réactivation du VIH-1 par cytométrie de flux. Ce système permet de mesurer facilement comment le réservoir VIH-1 change en réponse à des composés thérapeutiques spécifiques combinant notre modèle 3D avec des lignées cellulaires rapportrices de la latence du VIH-1.

Mention de Master (M2)
Biologie Santé
(Université Paris Est Créteil) & (Université Paris Sud)

Spécialité IMMUNOLOGIE

Fiche de renseignement concernant les laboratoires d'accueil

(Remplir les champs grisés directement dans word puis retourner la fiche à l'attention de V. Godot par mail veronique.godot@gmail.com)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Team Pirenne, INSERM U955
Adresse complète : 8, rue du Général Sarraill 94010 Créteil

Thématique de recherche : Immunologie des muqueuses / Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Ecole doctorale de rattachement : ED 402 : Sciences de la Vie et de la Santé

Responsable de l'équipe : France Pirenne
N° de téléphone : 01 56 72 76 00
Adresse électronique : France.pirenne@efs.sante.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Mathieu Uzzan
N° de téléphone : 01 49 81 53 68
Adresse électronique : mathieu.uzzan@aphp.fr

Titre du sujet : Evaluation de la réponse humorale au cours de la maladie de Crohn

Mots clefs : Lymphocyte B, BCR, maladie de Crohn

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

La physiopathologie de la maladie de Crohn (MC) est complexe et imparfaitement connue. La localisation préférentielle de la MC est l'iléon terminal. Les éléments physiopathologiques qui expliquent spécifiquement la localisation iléale terminale isolée, sont à ce jour inconnus. Il est trouvé de manière plus fréquente au cours de la MC des anticorps IgG dirigés contre certaines flagellines. De manière intéressante et confirmé par plusieurs études, la réponse humorale systémique anti-flagelline est spécifique de l'atteinte iléale de la MC et est volontiers associée à une forme compliquée sténosante. Les déterminants cellulaires au niveau intestinal de cette réponse anti-flagelline n'ont à ce jour pas encore été explorés. Les techniques pour étudier la réponse lymphocytaire B, ont fortement évolués ces dernières années et il est actuellement

Responsables UPEC : Pr Véronique Godot & Pr Jean-Daniel Lelièvre
Responsables Paris Sud : Dr Géraldine Schlecht-Louf & Pr Olivier Lambotte

possible de l'étudier à une échelle unicellulaire. Notre laboratoire a notamment développé une expertise poussée dans ces techniques. L'objectif de l'étude est de caractériser les déterminants cellulaires de la réponse humorale au niveau systémique et intestinal, et notamment la réponse contre les éléments du microbiote. Cela nous permettra d'identifier des éléments essentiels utiles à la compréhension de la physiopathologie spécifique en cause dans l'inflammation intestinale iléale terminale au cours de la MC. De nouvelles cibles thérapeutiques voire de potentiels biomarqueurs d'intérêt pourront ainsi être mis en évidence par ces travaux de recherche. L'étude se fait à partir d'échantillons humains (sang et biopsie) provenant de patients ayant une MC iléale terminale.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Parcours Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2023-2024

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : INSERM U1184-ImVA

Adresse complète : 78 rue du Général Leclerc – Bâtiment de recherche – CHU – Le Kremlin bicêtre - 94270

Thématique de recherche : Maladie Auto-immune

Ecole doctorale de rattachement : ED 569

Responsable de l'équipe : Xavier Mariette

N° de téléphone : 01 45 21 37 58

Adresse électronique : xavier.mariette@aphp.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrant : Paoletti Audrey

N° de téléphone : 0149596735

Adresse électronique : audrey.paoletti@universite-paris-saclay.fr

Titre du sujet : Evaluation phénotypique et fonctionnelle anti-tumorale des macrophages dérivés des monocytes sous l'effet des inhibiteurs de JAK

Mots clefs : Biothérapies, inhibiteurs de JAK, anti-TNF, anti-IL-6, Rhumatisme, inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, Cancer

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Certains rhumatismes inflammatoires (RI) sont associés à un risque plus élevé de cancer pour différentes raisons. L'utilisation de biothérapies anti-inflammatoires diminue l'activité de la maladie, mais diminuent également l'immunosurveillance, ce qui pourrait favoriser l'émergence de cancer. Les immunothérapies utilisées dans le traitement des cancers activent le système immunitaire pour détruire la tumeur en inhibant des points de contrôle

immunitaire (Immune Check point Inhibiteurs ou ICI). Ces molécules exposent à des effets secondaires auto-immuns dans différents organes qui peuvent nécessiter des traitements tels que des biothérapies anti-inflammatoires. Le traitement de ces maladies dans le contexte du cancer reste un défi. Moduler le système immunitaire avec des biothérapies anti-inflammatoires utilisés dans les RI pourrait être bénéfique ou préjudiciable selon la molécule et le contexte, ce qui nécessite une meilleure connaissance des mécanismes par lesquels elles modulent le système immunitaire.

L'objectif de ce projet est de comprendre comment l'utilisation de biothérapies anti-inflammatoires couramment utilisées dans les RI peut avoir un impact :

- Augmenter le risque de cancer avec l'exemple des inhibiteurs de JAK chez les patients atteints de PR.
- Diminuer l'épuisement du système immunitaire lié à l'inflammation chronique. Cela pourrait ouvrir la voie à l'utilisation de ces biothérapies pour améliorer l'efficacité des immunothérapies.
- Être bénéfique dans le contrôle de l'auto-immunité induite par l'immunothérapie anticancéreuse sans réduire l'effet anti-tumoral.

Dans l'ensemble, l'étude de la relation étroite entre le cancer et les RI à travers le prisme de leurs traitements peut être bénéfique pour améliorer la prise en charge des RI.



Team: Immunosurveillance of the Central Nervous System
<http://www.ciml.univ-mrs.fr/science/lab-rejane-rua/immunosurveillance-central-nervous-system>.
Group leader: Rejane RUA
Internship supervisors: Laurie Arnaud Paroutaud, Narjess Haidar & Rejane RUA
Address: Centre d'Immunologie Marseille-Luminy, 163 av. Luminy, 13288 Marseille Cedex 9
Mail: larnaud@ciml.univ-mrs.fr; haidar@ciml.univ-mrs.fr.

Neuroimmunology Internship proposal – 1st semester of 2024

Unveiling brain development: exploring border macrophages impact on neurocognition in health and disease

The meninges represent a tissue enveloping the brain. Recent data, including from our team, revealed that they contain a large panel of resident immune cells located at the brain borders, including meningeal macrophages.

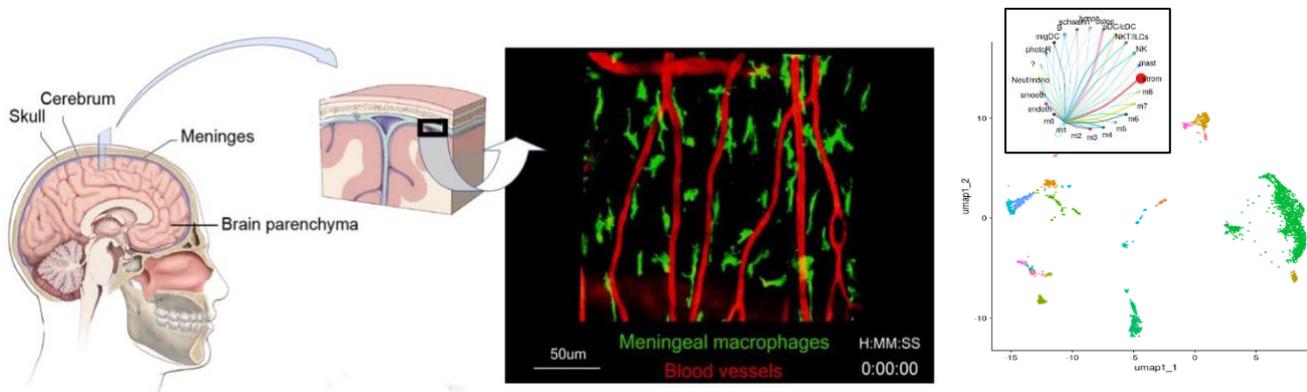


Figure 1. Location of the meninges at brain surface (left). Image extracted from an intravital movie of CX3CR1-GFP mouse showing a top-down view of meningeal macrophages (green) along the vasculature (red) (middle). UMAP representation of immune and non-immune meningeal populations and CellChatDB prediction of macrophage interactions (right).

Meningeal immune cells can have a beneficial role in brain functions and promote social and cognitive behavior in the adult. Whether this positive action on the brain also occurs in early-life and whether it can help brain development and growth is unknown. Interestingly, the meninges and their resident immune cells (especially macrophages) penetrate the brain parenchyma between substructures, including the hippocampus which is an important neurogenic niche. In this line, **the objective of this M2 project is to investigate whether meningeal macrophages could influence developmental neurogenesis in (i) physiological and (ii) pathological conditions.**

(i) We hypothesize that meningeal macrophages could act on developmental neurogenesis through the **release of specific factors**. To address this question, we are combining multiple chemical and genetic innovative models to deplete macrophages, and analyze neurogenic output with RT-qPCR, immunohistochemistry and an original *in vitro* approaches of meningeal explant co-culture with neurospheres developed in the team. We are also performing behavioral experiments in macrophage-depleted mice.

(ii) In addition, **early-life inflammation correlates with an increased risk of developing neurological disorders**, including autism. Because meningeal macrophages could be a relay and amplify inflammation, we hypothesize that they could play a major role in inflammation-induced neurodevelopmental disorders. We will thus also deplete macrophages in murine models of neonatal inflammation.

The student will join a young and dynamic team (ERC laureate) consisting of 1 researcher, 2 post-docs, 2 engineers, 4 PhD students, and will be supervised by Laurie Arnaud-Paroutaud (Post-doc), Narjess Haidar (PhD) and Rejane Rua (PI). The CIML institute, located at the entrance of the Parc National des Calanques, stands as a leading immunology institute in France, with approximately 250 members and offering access to essential equipment, including state-of-the-art microscopes, cytometers, and genomic facilities.

Selection of recent publications

Eme-Scolan E, Arnaud-Paroutaud L, Haidar N, Roussel-Queval A & Rua R. Meningeal regulation of infections: A double-edged sword. *European Journal of Immunology* (2023).

Rebejac J, Eme-Scolan E, Arnaud-Paroutaud L, (...) and Rua, R. Meningeal macrophages protect against viral neuroinfection. *Immunity* (2022)

Rua R, Pujol N. IL-17: good fear no tears. *Nat Immunol comments* (2020)

Rua R, et al. Infection drives meningeal engraftment by inflammatory monocytes that impairs CNS immunity. *Nature Immunology* (2019)

Rua R, McGavern DB. Advances in Meningeal Immunity. *Cell Press Trends Mol Med* (2018)

Kwang and Rua, et al. T-bet-dependent NKp46 + innate lymphoid cells regulate the onset of T H 17-induced neuroinflammation, 2017, *Nature Immunology*