



MASTER RECHERCHE BIOLOGIE - SANTE de LILLE

Projets de Recherche 2022-2023

Sujets	Tuteurs - Unités de recherche	p.
Parcours Neurosciences		
Therapeutic potential of neuroprotection of anti-ferroptotic drugs in Parkinson's disease.	David DEVOS, Jean-Christophe DEVEDJAN, Lille Neuroscience & Cognition, Inserm, UMR-S1172 - david.devos@chru-lille.fr	13
Analyse du transcriptome de lignées cellulaires de patients atteints de maladies héréditaires de la rétine.	Claire-Marie DHAENENS, Lille Neuroscience et Cognition, Inserm UMR-S 1172, Equipe 1 - claire-marie.dhaenens@inserm.fr	13
Estimation de la capacité de franchissement de porte chez des patients atteints de glaucome	Quentin LENOBLE, LiNCog, UMR S 1172, Université de Lille, CHU de Lille, Service d'Ophtalmologie. quentin.lenoble@univ-lille.fr	14
Study of the genetic risk factor DOC2A in Alzheimer's Disease (AD) process	Julien CHAPUIS, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur Lille, U1167, RID-AGE - julien.chapuis@pasteur-lille.fr	14
Evaluation de l'implication des expansions du gène RFC1 dans les syndromes parkinsoniens	Vincent HUIN, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog (JPARC) - Lille Neuroscience & Cognition, Team Alzheimer & Tauopathies, Bâtiment Biserte. vincent.huin@inserm.fr	15
Effect of supplementation of maternal diet with a natural compound on the development of brain circuits regulating metabolism	Sebastien G. BOURET, Inserm UMR-S 1172, Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain, Lille Neuroscience & Cognition Research Center. sebastien.bouret@inserm.fr	15
Caractérisation comportementale et en imagerie cérébrale d'un modèle de rat de maladie de Parkinson	Charlotte LALOUX, Equipe « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » – Unité INSERM UMR1172 LiNCOG, Pole recherche. charlotte.laloux@univ-lille.fr	16
Étude du lien entre l'évolution des paramètres d'imagerie et les troubles cognitifs post-AVC	Nacim BETROUNI, INSERM U1172, Service de neurophysiologie clinique, Hôpital R. Salengro – CHRU Lille - nacim.betrouni@inserm.fr	16
Interaction entre ferroptose et apoptose dans la mort des neurones dopaminergiques- potentiel thérapeutique dans la maladie de Parkinson	Flore GOUEL, Equipe «Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires» – Unité INSERM UMR 1172 LiNCog, Pole recherche. - flore.gouel@gmail.com	17

Compréhension du mécanisme d'action sur les acteurs pathophysiologiques de la maladie d'Alzheimer de petites molécules pharmacologiques	Nicolas SERGEANT, Inserm UMR S1172, Lille Neuroscience et Cognition (LiNCog), Équipe Alzheimer & Tauopathies - nicolas.sergeant@inserm.fr	17
Phénotypes cellulaires / in vivo de la protéine parkinsonienne LRRK2	Jean-Marc TAYMANS – Equipe 'Brain Biology & Chemistry', UMR-S 1172 Lille Neuroscience & Cognition – jean-marc.taymans@inserm.fr	18
Etude ex vivo des effets induits par les isoformes 3R et 4R de tau sur l'activité des circuits entorhinaux et hippocampaux	Sophie HALLIEZ, Alzheimer & Tauopathies, UMR-S 1172, LiNCog - sophie.halliez@inserm.fr	18
Influence of energy metabolism on ferroptosis sensitivity.	Aurélié JONNEAUX, Jean-Christophe DEVEDJIAN - UMR-S U1172-Lille Neurosciences et Cognition- Faculté de médecine, Pôle Recherche - Jonneaux.aurelie@chru-lille.fr	19
La voie Hippo: un nouveau régulateur de la niche hypothalamique ?	Ariane SHARIF - UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center, Bât Biserte - ariane.sharif@inserm.fr	19
Apport de l'imagerie et du tenseur de diffusion en particulier, dans la détermination de biomarqueurs pronostiques de sévérité de la maladie de Parkinson	Anne-Sophie ROLLAND/ Romain VIARD – INSERM UMRS 1171- Lille Neuroscience & Cognition – annesophie.rolland@chru-lille.fr - romain.viard@chu-lille.fr	20
Modification de biais attentionnels vers l'information émotionnelle: approches comportementale et neurovégétative.	Lucas DE ZORZI & Henrique SEQUEIRA - SCALab, CNRS UMR 9193, Equipe DEEP-Neuro, Cité Scientifique, Bât SN4-1er, Univ de Lille, lucas.dezorzi@univ-lille.fr et henrique.sequeira@univ-lille.fr	20
Etudes des protéines parkine, alpha-synucléine et GBA1 dans la maladie de Parkinson	Marie-Christine CHARTIER-HARLIN, Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, LiNCog, UMR-S1172 - Marie-Chistine.Chartier-Harlin@inserm.fr	21
4BL cells: novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis	Lennart MARS, Marion PRONO – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis – Lennart.Mars@inserm.fr	21
Do sugars dictate the pathogenicity of auto-antibodies?	Edmone DEWAELES / Lennart MARS – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis - Lennart.Mars@inserm.fr	22
Targeting lipid mediators of Enteric glial cell reactivity for improving inflammation resolution.	Mathias CHAMAILLARD – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmett e– mathias.chamaillard@inserm.fr	22

Parcours Diabète et Maladies cardiovasculaires		
Circadian regulation of the glycolytic pathway	Philippe LEFEBVRE, Univ. Lille, UMR Inserm 1011 philippe-claude.lefebvre@inserm.fr	24
Rôle des mitochondries circulantes dans les pathologies cardiovasculaires	Emilie DUBOIS-DERUY, U1167, Institut Pasteur de Lille. emilie.deruy@pasteur-lille.fr	24
Rôle physiopathologique des acides aminés de la voie des monocarbone dans la NAFLD : analyse des mécanismes moléculaires dans des modèles murins.	Guillaume GRZYCH, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille – guillaume.grzych@chu-lille.fr	25
The role of nuclear receptors in endothelial cell functions	Anna Rita CANTELMO, U1011, Equipe Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille. – anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	25
Role of the Cannabinoid 1 Receptor in the Crosstalk between Human Islets of Langerhans and Immune Cells in an ex vivo model of Type 1 Diabetes	Isabel GONZALEZ-MARISCAL, U1190 Inserm, Faculté de Médecine de Lille / Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) - isabel.gonzalezmariscal@univ-lille.fr	26
Identification des mécanismes moléculaires associés à l'inflammation dans la différenciation des cellules β pancréatiques au cours du diabète et du vieillissement.	Jean-Sébastien ANNICOTTE, INSERM UMR 1167 RID-AGE, Pôle Recherche. jean-sebastien.annicotte@inserm.fr	26
Rôle de l'épitranscriptome dans l'homéostasie métabolique et le développement du diabète de type 2.	Jean-Sébastien ANNICOTTE, INSERM UMR 1167 RID-AGE, Pôle Recherche. jean-sebastien.annicotte@inserm.fr	27
Régulation métabolique de la fonction et de la migration des cellules dendritiques : impact sur le psoriasis	David DOMBROWICZ, UMR 1011 Inserm, Institut Pasteur de Lille – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	27
Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal	Marie FRIMAT, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	28
Recherche de biomarqueurs de complication du diabète dans les ongles: développement et validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem.	Frédéric TESSIER, U1167 RID-AGE, frederic.tessier@univ-lille.fr	28

Characterisation of the metabolic effects of TGR5 activation in the gut: study in a murin model using a pharmacological tool	Anne TAILLEUX - Inserm UMR 1011-Institut Pasteur de Lille-Université de Lille anne.tailleux@univ-lille.fr	29
Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr	29
Study of the impact of intestinal flora on weight gain and insulin resistance: towards a new target therapy in the management of obesity.	Mathias CHAMAILLARD – U1003 Equipe 2 – Institut pasteur de Lille, rue Professeur A. Calmette – mathias.chamaillard@inserm.fr	30
Parcours Oncologie fondamentale et clinique		
Implication de la voie HBP et des processus de O-GlcNAcylation dans l'échappement à la sénescence des cellules cancéreuses coliques.	Vanessa DEHENNAUT – UMR 9020 CNRS – UMR-S 1277 Inserm– Institut de Biologie de Lille – vanessa.dehennaut@ibl.cnrs.fr	32
Rôle de la O-GlcNAcylation dans la réponse du cancer colorectal à la chimiothérapie FOLFOX	Ikram EL YAZIDI – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle UMR CNRS 8576, Université de Lille, Cité scientifique, Bât C9 –Villeneuve d'Ascq – ikram.el-yazidi@univ-lille.fr	32
Intérêt du ciblage thérapeutique de la mucine MUC4 dans les cancers épithéliaux en tant que partenaire des récepteurs de la famille ErbB/HER. Caractérisation de l'interaction avec ErbB3/HER3 dans l'adénocarcinome pancréatique.	Isabelle VAN SEUNINGEN – CANTHER/UMR9020 CNRS- U1277 Inserm/Equipe « Mucines, cancer et résistance aux drogues », bât. Cancer. isabelle.vanseuningen@inserm.fr	33
Les rôles de la protéine canal ORAI3 dans la progression des cancers de la prostate.	Charlotte DUBOIS, Laboratoire de Physiologie Cellulaire (PHYCEL INSERM U-1003) : canaux ioniques, inflammation et cancer. Équipe 1. charlotte.dubois@inserm.fr	33
Recherche de biomarqueurs de la réponse UPR pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique des tumeurs gastriques	Olivier PLUQUET – Canther UMR 9020 CNRS– UMR-S 1277 Inserm – Université de Lille - Institut Pasteur Lille - olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr	34
A mannose for your antibody : antibody recognition of mannose	Julie BOUCKAERT – UGSF – Bâtiment IRI, Avenue de Halley, Villeneuve d'Ascq – julie.bouckaert@univ-lille.fr	34
Extinction de membres du cluster HOXA par système Crispr-Cas9: implication dans le modèle des LAM	Marie-Hélène DAVID-CORDONNIER. INSERM UMR-S1277 – CNRS UMR 9020 CANTHER, Eq «Facteurs de Persistance des Cellules Leucémiques» – ONCOLille – marie-helene.david@inserm.fr	35

Modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles du gène MLH1 basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites	Julie LECLERC, CANTHER (Hétérogénéité, Plasticité et Résistance des Cancers aux Thérapies), UMR 9020 CNRS – U1277 Inserm – Univ. Lille – CHU de Lille - julie.leclerc@inserm.fr ; julie.leclerc@chu-lille.fr	35
Rôle des variants d'histones macroH2A dans la transition épithélio-mésenchymateuse et la chimiorésistance dans le cancer du pancréas	Mouloud SOUIDI, Canther, UMR 1277 Inserm / UMR 9020 CNRS, Equipe « Mucines, cancer et résistance aux drogues » Bâtiment Cancer – mouloud.souidi@inserm.fr	36
Exploration des mécanismes de résistances aux thérapies ciblées dans la Maladie de Waldenström	Stéphanie POULAIN, CANTHER, UMR 1277/CNRS UMR 9020 : Eq. «Facteurs de persistance des cellules leucémiques », IRCL, Plateforme de Génomique, Laboratoire d'Hématologie Cellulaire, CHRU de Lille – Stephanie.POULAIN@CHRU-LILLE.FR / stephanie.poulain@univ-lille.fr	36
Identifying the cellular and molecular role of a NODS-like receptor in a specific subset of phagocyte during colorectal cancer.	Lionel POULIN – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille – lionel.poulin@cncrs.fr	37
Description paléopathologique d'une collection ostéologique documentée du musée d'histoire Naturelle de Lille	Benoit BERTRAND, Unité de Taphonomie Médico-Légale & d'Anatomie, Université de Lille. benoit.bertrand@univ-lille.fr / Carina MARQUES, Department of Anthropology. University of Texas Rio Grande Valley, Texas, USA. Research Centre for Anthropology and Health (CIAS). University of Coimbra, Portugal. anac@ci.uc.pt	37
Functional characterization of extracellular vesicles in acute myeloid leukemia	Meyling CHEOK, "Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies" – UMR 9020 CNRS - UMR-S1277 Inserm - Team "Factors of Leukemic cell Persistence" -IRCL - meyling.cheok@inserm.fr	38
Vaisseaux-sur-puces pour l'étude de l'angiogenèse tumorale modulées par les thérapies anti-cancéreuses.	Fabrice SONCIN - CNRS IRL 2820 LIMMS/IIS, SMMiL-E project, Equipe Vaisseaux, Institut pour la Recherche sur le Cancer de Lille - fabrice.soncin@inserm.fr	38
Evaluation de l'intérêt du PV10 dans la prise en charge par Photothérapie Dynamique du Mélanome	Laurent MORTIER, CHRU de LILLE, Unité INSERM ONCO THAI - Laurent.MORTIER@CHRU-LILLE.FR	39
Multiplatform modelling for improving immunotherapies efficacy by targeting the suppressive properties of tumour stroma.	Nilmara DE OLIVEIRA ALVES BRITO – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille - nilmara.de-oliveira-alves-brito@inserm.fr	39

Parcours Immunité, Inflammation et Infection		
Rôle des glycosaminoglycanes du glycocalyx endothélial glomérulaire dans la physiopathologie du syndrome hémolytique et urémique atypique.	Marie FRIMAT, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	41
Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans la physiopathologie des microangiopathies thrombotiques.	Marie FRIMAT, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	41
Effet d'une supplémentation en glutamine avant greffe de moelle sur le renforcement de la barrière intestinale dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHDa)	David SEGUY - INFINITE – UMR1286 Inserm - Pôle recherche. david.seguy@univ-lille.fr	42
Etude sur organoïdes intestinaux humains des effets des microplastiques alimentaires	Mathilde BODY-MALAPEL – INFINITE U1286 – Faculté de Médecine Pôle Recherche, Université de Lille – mathilde.body@univ-lille.fr	42
Dissecting key factors for apicomplexan parasite proliferation using Toxoplasma gondii as a model.	Mathieu GISSOT - CIIL – CNRS UMR 8204 - Institut Pasteur de Lille – Equipe BAP - Laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire du Toxoplasme - mathieu.gissot@pasteur-lille.fr	43
Identification of cellular partners of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.	Sandrine BELOUZARD, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Eq. virologie moléculaire et cellulaire. sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr	43
Etude du rôle des IgG spécifiques du microbiote dans les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Bertrand MERESSE, INSERM U1286/ INFINITE - Pôle Recherche - bertrand.meresse@inserm.fr	44
Identification des cellules productrices d'interleukine-23 au cours des pneumonies à Klebsiella pneumoniae.	Laurie VAN MAELE, Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe Bactéries, Antibiotiques et Immunité, laurie.van-maele@inserm.fr	44
Role of $\Delta 9$ -desaturase activity in the bone loss related to osteoporosis in vivo and in vitro	Alexandrine DURING, Marrow Adiposity and Bone Laboratory, MABLab ULR 4490, Univ. Lille - alexandrine.during@univ-lille.fr	45
Utilisation de nanoparticules pour révolutionner le traitement contre la tuberculose.	Arnaud MACHELART, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille U1019 UMR 9017, Institut Pasteur Lille, Eq. CGIM - arnaud.machelart@inserm.fr - priscille.brodin@inserm.fr	45
Régulation métabolique de la fonction et de la migration des cellules dendritiques : impact sur le psoriasis	David DOMBROWICZ, UMR 1011 Inserm, Institut Pasteur de Lille – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	46

Caractérisation fonctionnelle du pathovar E. coli adhérent et Invasif.	Marie TITECAT - Infinite - U1286 - marie.titecat@univ-lille.fr	46
Analyse des cellules myéloïdes dans le traitement antibiotique de la pneumonie à Klebsiella pneumoniae.	Christelle FAVEEUW, Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe Bactéries, Antibiotiques et Immunité - christelle.faveeuw@inserm.fr	47
Role of IL-33 in cerebral malaria, particularly in blood–brain barrier	Corine GLINEUR, CIIL-Centre Infection et Immunité de Lille, Inserm U1019-CNRS 9017, Univ Lille, Institut Pasteur de Lille. Team : Tropical Biome & Immuno-Pathophysiology - corine.glineur@pasteur-lille.fr	47
Role of mucin glycosylation in Helicobacter pylori adhesion to the gastric epithelium and alternative strategies in H. pylori treatment in children	Catherine ROBBE-MASSELOT – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle – catherine.robbe-masselot@univ-lille.fr	48
Etude sur la descendance des modifications épigénétiques induites par une exposition gestationnelle aux nanoparticules.	Tuteur : Cécile VIGNAL – U1286, Institute for Translational Research in Inflammation (INFINITE). Pôle Recherche, 4ème étage Centre. - cecile.vignal2@univ-lille.fr	48
Mechanisms of noroviruses binding and entrance in infected cells.	Ghaffar MUHARRAM - U1019-UMR 9017 Institut Pasteur de Lille, team « Cellular Microbiology and Physics of Infections » - ghaffar.muhammad@pasteur-lille.fr	49
Des peptides antimicrobiens (PAMs) nouvellement identifiés chez organismes abyssaux pour traiter les maladies respiratoires causées par des souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques conventionnels	Aurélien TASIEMSKI / Céline WICHLACZ - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL), équipe CGIM, Inserm U1019, CNRS UMR 9017, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, Bat. IBL - aurelie.tasiemski@univ-lille.fr et celine.wichlacz@univ-lille.fr / celine.wichlacz@cnrs.fr	49
Identification des mécanismes cellulaire et moléculaire impliqués dans le développement de la fibrose.	Lionel POULIN – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille – lionel.poulin@cnrs.fr	50
4BL cells: novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis	Lennart MARS, Marion PRONO – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis – Lennart.Mars@inserm.fr	50
Do sugars dictate the pathogenicity of auto-antibodies?	Edmone DEWAELES / Lennart MARS – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis - Lennart.Mars@inserm.fr	51

Targeting the inhibitory immune sensor NLRP12 during cold perception for treating familial cold-induced autoinflammatory syndromes.	Mathias CHAMAILLARD – U1003 Equipe 2 – Institut pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette – mathias.chamaillard@inserm.fr	51
Parcours Santé de Précision		
Rôle physiopathologique des acides aminés de la voie des monocarbone dans la NAFLD : analyse des mécanismes moléculaires dans des modèles murins.	Guillaume GRZYCH, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. – guillaume.grzych@chu-lille.fr	53
Study of the genetic risk factor DOC2A in Alzheimer’s Disease (AD) process	Julien CHAPUIS, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur Lille, U1167, RID-AGE - julien.chapuis@pasteur-lille.fr	53
Evaluation de l’implication des expansions du gène RFC1 dans les syndromes parkinsoniens	Vincent HUIN, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog (JPARC) - Lille Neuroscience & Cognition, Team Alzheimer & Tauopathies; Bâtiment Biserte. vincent.huin@inserm.fr	54
Identification of cellular partners of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.	Sandrine BELOUZARD, Centre d’Infection et d’Immunité de Lille, Eq. virologie moléculaire et cellulaire. sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr	54
The role of nuclear receptors in endothelial cell functions	Anna Rita CANTELMO, U1011, équipe Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille – anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	55
Implants biodégradables de dexaméthasone à libération contrôlée pour le traitement de pathologies oculaire.	Mounira HAMOUDI, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, unité INSERM U1008: Advanced Drug Delivery Systems (ADDS) - mounira.hamoudi@univ-lille.fr	55
Towards antibody based therapies for neurodegenerative dementias: design of novel antibody fragments to inhibit Tau aggregation	Isabelle LANDRIEU, Université de Lille, Inserm, Institut Pasteur de Lille U1167 RID-AGE, CNRS EMR 9002 Biologie structurale intégrative. Isabelle.landrieu@univ-lille.fr . Team website https://bsi-lille.cnrs.fr/	56
Étude du lien entre l’évolution des paramètres d’imagerie et les troubles cognitifs post-AVC	Nacim BETROUNI, INSERM U1172, Service de neurophysiologie clinique, Hôpital R. Salengro – CHRU Lille - nacim.betrouni@inserm.fr	56
Role of the Cannabinoid 1 Receptor in the Crosstalk between Human Islets of Langerhans and Immune Cells in an ex vivo model of Type 1 Diabetes	Isabel GONZALEZ-MARISCAL, U1190 Inserm, Faculté de Médecine de Lille / Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) - isabel.gonzalezmariscal@univ-lille.fr	57

Utilisation de nanoparticules pour révolutionner le traitement contre la tuberculose.	Arnaud MACHELART, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille U1019 UMR 9017, Institut Pasteur Lille, Eq. CGIM - arnaud.machelart@inserm.fr - priscille.brodin@inserm.fr	57
A mannose for your antibody : antibody recognition of mannose	Julie BOUCKAERT – UGSF – Bâtiment IRI, Avenue de Halley, Villeneuve d'Ascq, France – julie.bouckaert@univ-lille.fr	58
Régulation métabolique de la fonction et de la migration des cellules dendritiques : impact sur le psoriasis	David DOMBROWICZ, UMR 1011 Inserm, Institut Pasteur de Lille – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	58
Exploration des mécanismes de résistances aux thérapies ciblées dans la Maladie de Waldenström	Stéphanie POULAIN, CANTHER, UMR 1277/CNRS UMR 9020 : Eq. «Facteurs de persistance des cellules leucémiques », IRCL, Plateforme de Génomique, Laboratoire d'Hématologie Cellulaire, CHRU de Lille – Stephanie.POULAIN@CHRU-LILLE.FR / stephanie.poulain@univ-lille.fr	59
Mechanisms of noroviruses binding and entrance in infected cells.	Ghaffar MUHARRAM - U1019-UMR 9017 Institut Pasteur de Lille, team « Cellular Microbiology and Physics of Infections » - ghaffar.muhammad@pasteur-lille.fr	59
Apport de l'imagerie et du tenseur de diffusion en particulier, dans la détermination de biomarqueurs pronostiques de sévérité de la maladie de Parkinson	Anne-Sophie ROLLAND/ Romain VIARD – INSERM UMRS 1171- Lille Neurosciences & Cognition – annesophie.rolland@chru-lille.fr - romain.viard@chu-lille.fr	60
Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal	Marie FRIMAT, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	60
Characterisation of the metabolic effects of TGR5 activation in the gut: study in a murin model using a pharmacological tool	Anne TAILLEUX - Inserm UMR 1011-Institut Pasteur de Lille-Université de Lille anne.tailleux@univ-lille.fr	61
Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr	61
Stratégie de ciblage de l'inhibition de l'interaction FAT10 / PPAR α pour traiter la NASH.	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr	62

Thérapie ciblée dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL): évaluation du blocage du RAGE (receptor for advanced glycation end products) et du complément	Cécile YELNIK - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - cecile.yelnik@chru-lille.fr	62
Tackling Fibrotic CROHN's Disease by CAR-Immunotherapy.	Mathias CHAMAILLARD – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, rue Professeur A. Calmette – mathias.chamaillard@inserm.fr	63

Parcours Neurosciences

Sujet : Therapeutic potential of neuroprotection of anti-ferroptotic drugs in Parkinson's disease.

Tuteurs : **David DEVOS, Jean-Christophe DEVEDJAN**, University of Lille, Lille Neuroscience & Cognition, Inserm, UMR-S1172, TEL: 0320445449 david.devos@chru-lille.fr

Neurodegenerative diseases are an upcoming tsunami already affecting millions of people. After 40 years of failure, there is an urgent need of a game changing strategy for neuroprotective treatment. Degeneration occurs in central nervous system regions associated with memory (Alzheimer's disease), automaticity (Parkinson's disease, PD) and motor function (amyotrophic lateral sclerosis), all of which require a high oxygen demand for harnessing neuronal energy.

In PD, a progressive degeneration of the substantia nigra pars compacta is associated with the appearance of iron accumulation. At a molecular level, α -synuclein regulates dopamine and iron transport with PD-associated mutations in this protein causing functional disruption to these processes. The molecular pathways that cascade down from such dyshomeostasis still remain to be fully elucidated but strong inroads have been made in recent years. We demonstrated that these alterations can trigger susceptibility to an iron-dependent cell-death pathway with unique lipoperoxidation signatures called ferroptosis.

This project proposes to go further into key modulators of this cell-death pathway that could be new therapeutic targets against ferroptosis using human dopaminergic cell culture and unique murin models (GPX4 and ACSL4 KO) with genetic and pharmacologic modulation associated with human dosages coming from large cohorts of patients and clinical trials in progress (European clinical trial Fairpark-II) and upcoming (6 new drugs in development).

Sujet : Analyse du transcriptome de lignées cellulaires de patients atteints de maladies héréditaires de la rétine.

Tuteur : **Claire-Marie DHAENENS**, Lille Neuroscience et Cognition, Inserm UMR-S 1172, Equipe 1, 1 place de Verdun, 59045 Lille. 03 20 44 49 53. claire-marie.dhaenens@inserm.fr

Les dystrophies rétiniennes héréditaires sont la cause la plus fréquente de déficience visuelle et de cécité d'origine génétique dans le monde. Elles sont liées à des mutations affectant la fonction des photorécepteurs cônes et/ou bâtonnets. Ces pathologies sont principalement isolées, avec une atteinte limitée à la rétine, mais des formes syndromiques plus rares et plus graves sont possibles. La rétinopathie est alors associée à l'atteinte d'autres organes. C'est le cas des variants du gène MFSD8 qui ont été associés à des dystrophies des cônes non syndromiques de transmission autosomique récessive, alors que ce gène est classiquement responsable de la céréoïde-lipofuscinose neuronale infantile tardive. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative avec perte sévère de la vision centrale, épilepsie, déficits moteurs et cognitifs marqués, entraînant un décès précoce. Notre équipe a identifié plusieurs patients porteurs de deux variants MFSD8 présentant des dystrophies des cônes isolées. Nous avons montré que ces pathologies étaient associées à la présence de deux variants à effet modéré ou d'un variant sévère en trans d'un variant modéré, alors que les formes syndromiques étaient dues à la présence de deux variants sévères bi-alléliques. Dans un travail préliminaire, nous avons étudié les conséquences de ces génotypes, au niveau des transcrits ARN et au niveau protéique, dans les lignées de lymphocytes immortalisés et de fibroblastes des patients. L'objectif du projet de M2 est de mettre en place une étude du transcriptome, à partir de ces lignées de cellules. Nous nous intéresserons à l'effet sur la fonction des lysosomes et de l'autophagie, que l'on suspecte d'être à l'origine du déclenchement de la maladie. Ce projet associe l'étude génétique sur l'ARN de patients par RNA-seq à de la culture cellulaire. Nous souhaitons par ailleurs mettre en place la re-différenciation de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) de patients en précurseurs de cellules de rétine et de neurones, afin d'étudier au mieux l'effet des variants sur le transcriptome des tissus exprimant la maladie. Cette étude permettra de comprendre les mécanismes déterminant soit l'atteinte isolée, soit l'atteinte syndromique, et ainsi de comprendre comment un même gène peut être à l'origine de phénotypes si différents, en termes de sévérité et de pronostic.

Titre : Estimation de la capacité de franchissement de porte chez des patients atteints de glaucome

Tuteur : **Quentin LENOBLE**, LiNCog, UMR S 1172, Faculté de Médecine, Université de Lille, CHU de Lille Claude Huriez, Service d’Ophtalmologie.
quentin.lenoble@univ-lille.fr

L’exploration visuelle et les interactions visuo-motrices semblent se produire automatiquement et sans effort cognitif durant notre vie quotidienne. En réalité, des processus très complexes sont en œuvre pour, par exemple, se déplacer dans un environnement plus ou moins encombré ou franchir une porte. Au cours du vieillissement les mécanismes cognitifs (e.g., exploration visuelle, attention spatiale, mémoire spatiale, coordination visuo-motrice, estimation des distances et de la profondeur...) impliqués dans la cognition spatiale déclinent (Klencklen et al. 2012). Ces difficultés ont un impact encore plus important lorsque les déficits liés au vieillissement normal sont amplifiés par une pathologie touchant la périphérie de la vision (e.g. le glaucome). En effet, la perte sensorielle en périphérie du champ visuel entraîne de grandes difficultés pour la mobilité (Fenwick et al. 2016). Une récente étude a montré que les patients glaucomeux surestimaient leur capacité à atteindre des objets dans leur environnement (Lenoble et al. 2019). Cependant, aucune étude ne s’est intéressée à la capacité de mobilité des patients et plus précisément au moment du franchissement de porte, une étape importante de la locomotion. Nous proposons d’étudier (à l’aide d’un matériel innovant reproduisant un environnement réaliste sur écran tactile géant ultra HD) l’habileté des patients à estimer s’ils peuvent franchir ou non une porte virtuelle. Les données expérimentales seront complétées par des enregistrements oculomoteurs afin de rendre compte d’éventuelles stratégies oculomotrices de compensation mises en place par les patients.

- Fenwick EK, et al (2016). Association of Vision Impairment and Major Eye Diseases With Mobility and Independence in a Chinese Population. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jul 28.
- Klencklen G, et al. (2012). What do we know about aging and spatial cognition? *Reviews and perspectives. Ageing Res Rev.* 2012 Jan;11(1):123-35.
- Lenoble Q, et al. (2019). Can I reach it? A study in age-related macular degeneration and glaucoma patients. *Visual Cognition*, 27(9-10), 732-739.

Title : Study of the genetic risk factor DOC2A in Alzheimer’s Disease (AD) process

Supervisor : **Julien CHAPUIS**, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur Lille, U1167, RID-AGE - 59000, Lille, France - Tel : 03.20.87.78.01 - julien.chapuis@pasteur-lille.fr

Based on the largest genome-wide association studies (GWASs), we and others have identified 75 risk loci for AD (1). However, understanding how these genes are involved in the pathophysiology of AD is one of the main challenges now. Among them, DOC2A (Double C2 Domain Alpha), is known to control spontaneous synaptic transmission through “mini” release by the pre-synaptic compartment (2). Interestingly, GWASs have associated the coding variant Doc2AG48C with a decrease of AD risk. Thus, we propose to investigate the potential protective effect of Doc2A on synaptic functions and AD process.

Specific aims : We will characterize the impact of the Doc2A expression on AD all marks (A β peptides production, Tau phosphorylation). In parallel, spontaneous neuronal activity will be recorded.

Methods Primary neuronal culture will be performed using our custom microfluidic neuron culture devices integrating microelectrode arrays allowing us to record electrophysiological activity. Lentiviral transduction will be used to induce silencing of DOCA2 expression.

Bibliographical references

1. Bellenguez C et al. New insights on the genetic etiology of Alzheimer’s and related dementia. *Nat genet.* In Press
2. Pang Z P. et al. Doc2 supports spontaneous synaptic transmission by a Ca²⁺-independent mechanism. *Neuron.* 2011 April 28; 70(2): 244–251

Titre : Evaluation de l'implication des expansions du gène RFC1 dans les syndromes parkinsoniens

Tuteur : **Vincent HUIN** ; Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog (JPARC) - Lille Neuroscience & Cognition, Team Alzheimer & Tauopathies ; Bâtiment Biserte, 1, Place de Verdun, F-59045, Lille, France ; Tel : 03 20 44 48 01 ; vincent.huin@inserm.fr

Des expansions du gène RFC1 (replication factor complex subunit 1) ont récemment été identifiées comme la cause du CANVAS, une maladie génétique constituant une cause majeure d'ataxie (Cortese et al., Nat Genet. 2019). Les patients présentent une ataxie, une neuronopathie, des troubles cognitifs et une dysautonomie. Dans une récente étude, nous avons rapporté un parkinsonisme chez 10 % des patients CANVAS et une accumulation d' α -synucléine dans le cerveau d'un patient (Huin et al., Brain. 2021).

Le but du projet est d'évaluer la fréquence chez ces mutations du gène RFC1 chez les patients atteints de syndromes parkinsoniens par PCR fluorescente, RP-PCR et Southern-Blot. Différents syndromes parkinsoniens seront étudiés (cohorte de démences à corps de Lewy, d'atrophie multi-systématisée type cérébelleux et de maladie de Parkinson). La mise en évidence de RFC1 comme facteur causal ou de risque d'apparition de ces maladies serait crucial pour ces patients et/ou pour proposer des thérapies personnalisées.

Les étudiants souhaitant poursuivre en thèse d'université seront favorisés.

Title : Effect of supplementation of maternal diet with a natural compound on the development of brain circuits regulating metabolism

Mentor : **Sebastien G. BOURET**, Inserm UMR-S 1172, Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain, Lille Neuroscience & Cognition Research Center. Tel : 03-5950-7551. sebastien.bouret@inserm.fr

Recent data from the host lab indicated that exposure to maternal high-fat diet during pregnancy and lactation alters the neurodevelopment of central (hypothalamic) and peripheral (autonomic) circuits, with long-lasting functional consequences on metabolism¹. Such nutritional insults during early life increase the offspring's risk for hypertension, type 2 diabetes, and obesity in adult life. There is therefore an important need to develop interventions to target these neurodevelopmental defects with the hope to improve lifelong health. Although pharmacological approaches targeting pregnant mothers are difficult to set up, nutritional supplementation to future mothers could efficiently and safely reduce the risk of several diseases. Based on a set of preliminary data from a collaborative lab, we identified a natural compound that has been found to improve the offspring's metabolic health, when added in the mother's high-fat diet during gestation and lactation. In this Master 2 project, we propose to examine whether this original maternal supplementation could mediate its beneficial health effects through improving the development of brain circuits involved in feeding and metabolism.

¹ Park, S., Aintablian, A., Coupe, B., Bouret, S.G., 2020. The endoplasmic reticulum stress-autophagy pathway controls hypothalamic development and energy balance regulation in leptin-deficient neonates. Nat Commun 11, 1914.

Titre : Caractérisation comportementale et en imagerie cérébrale d'un modèle de rat de maladie de Parkinson

Tuteur : **Charlotte LALOUX**, Equipe « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » – Unité INSERM UMR1172 LiNCOG, Fac de médecine, Pole recherche, 1 place de Verdun 59045 Lille cedex, Tel: 03.20.44.54.49 - charlotte.laloux@univ-lille.fr

La maladie de Parkinson, outre ses symptômes moteurs connus, est aussi caractérisée par des troubles anxieux et une altération des fonctions cognitives. Ces troubles non-moteurs sont mal pris en charge car leur origine physiopathologique est encore méconnue. Pour mieux comprendre les causes possibles de l'apparition de ces altérations, l'objectif du présent projet de recherche est d'étudier un modèle animal mimant ces symptômes de la pathologie humaine.

L'analyse comportementale des rats se déroulera sur 4 mois avec des tests évaluant le degré d'anxiété, des tests d'interaction sociale, un test d'évaluation de la mémoire visuo-spatiale et de flexibilité mentale, ainsi qu'une tâche attentionnelle qui sera réalisée en chambre de conditionnement opérant avec écran tactile. Le cerveau des animaux sera aussi étudié en imagerie cérébrale in vivo par IRM.

Ce travail s'inscrit dans un projet de recherche visant à corrélérer les anomalies observées en imagerie avec des marqueurs de la dysfonction tissulaire dans les zones cérébrales impliquées dans les troubles psycho-comportementales et cognitives associés à la maladie.

Titre : Étude du lien entre l'évolution des paramètres d'imagerie et les troubles cognitifs post-AVC

Tuteur : **Nacim BETROUNI**, INSERM U1172, Service de neurophysiologie clinique, Hôpital Roger Salengro – CHRU de Lille- Tel 03.20.44.63.54 - nacim.betrouni@inserm.fr

Les troubles cognitifs post-AVC sont fréquents et touchent jusqu'à 40% des patients. Ils constituent une des premières causes de dépendance. La prise en charge de ces troubles est grandement liée à la précocité de leur diagnostic. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré un intérêt comme marqueur précoce pour ce diagnostic. Dans un travail précédent de l'équipe, nous avons montré que les paramètres de texture, mesurés sur les IRM T1 acquises en baseline pouvaient prédire l'apparition des troubles 6 mois post-AVC. Cependant, il a été constaté aussi que l'évolution des patients ne se faisait pas que vers l'aggravation et certains patients récupéraient à plus long terme, laissant ainsi penser que ces troubles pouvaient être transitoires.

Dans cette étude, nous souhaitons étudier de manière longitudinale, le lien entre les paramètres de texture et l'état cognitif des patients. Les données de la cohorte lilloise STROKDEM seront utilisées. Les patients ont été inclus suite à un AVC, des IRM et des évaluations neuropsychologiques ont été réalisées 72h post-AVC avec un suivi à 6 mois, 3 ans et 5 ans.

Titre : **Interaction entre ferroptose et apoptose dans la mort des neurones dopaminergiques- potentiel thérapeutique dans la maladie de Parkinson**

Tuteur : **Flore GOUEL**, Equipe « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » – Unité INSERM UMR1172 LiNCog, Fac de médecine, Pole recherche, 1 place de Verdun 59045 Lille - Tel: 03.20.44.54.49 – flore.gouel@gmail.com

La maladie de Parkinson (MP) se caractérise par la mort progressive et spécifique des neurones dopaminergiques, l'agrégation d'alpha-synucléine (a-syn) dans les corps de Lewy et l'accumulation de fer dans la substance noire pars compacta. L'apoptose a longtemps été considérée comme le mécanisme principal responsable de la mort neuronale, mais plusieurs autres types de mort cellulaire régulée ont été plus récemment mis en évidence et impliqués dans le MP. Ainsi nous avons montré dans des modèles in vitro et in vivo de la MP la prévalence de la ferroptose qui se caractérise par une peroxydation lipidique dépendante du fer. Cependant il semble exister une interaction entre plusieurs de ces voies de mort cellulaire régulée mais les mécanismes impliqués sont peu ou pas connus.

Ce projet propose d'étudier les interactions entre la mort par ferroptose, prévalente dans les neurones dopaminergiques, et d'autres voies de mort cellulaire, notamment l'apoptose. Pour cela la lignée humaine de neurones dopaminergiques LUHMES sera cultivée en présence de modulateurs pharmacologiques et génétiques des acteurs clés de l'apoptose, et l'impact de cette modulation sera étudié en termes de survie, de stress oxydatif, d'expression génique et protéique. L'implication de l'a-syn dans ces processus sera aussi analysée grâce à l'utilisation de lignées KO et surexprimant cette protéine, déjà présentes au laboratoire.

Titre : **Compréhension du mécanisme d'action sur les acteurs pathophysiologiques de la maladie d'Alzheimer de petites molécules pharmacologiques**

Tuteur : **Nicolas SERGEANT** Laboratoire d'accueil : Inserm UMRS1172 – Lille Neurosciences et Cognition - Équipe Alzheimer & Tauopathies -Tel: 0663101728 - nicolas.sergeant@inserm.fr

La maladie d'Alzheimer associe deux protéinopathies, les dépôts amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) dont les constituants principaux sont les protéines microtubulaires Tau et le peptide β -amyloïde qui dérive de son précurseur l'APP. Le lien hypothétique entre ces deux processus suppose que la dérégulation du métabolisme de l'APP favorise l'émergence de la DNF dans le cerveau. Le métabolisme complexe de la protéine transmembranaire APP est dépendant du trafic vésiculaire, lui-même dépendant du réseau microtubulaire dont la dynamique est régulée par les isoformes des protéines microtubulaires Tau. Pour comprendre les interactions fonctionnelles entre ces deux molécules, un modèle cellulaire exprimant à la fois l'APP humaine et plusieurs isoformes de protéines Tau sera utilisé. En collaboration avec l'équipe du Professeur Melnyk, plusieurs familles de molécules pharmacologiques ont été synthétisées pour agir sur ces métabolismes.

A l'aide d'une étude de relation structure fonction, l'objectif du projet est de définir quel type de molécule est la plus efficace pour agir sur le métabolisme de l'APP et de Tau. Ce projet fera appel à des techniques de biologie cellulaire (culture cellulaire et différenciation), de biologie moléculaire (transfection, PCR et RT-PCR), de microscopie et de biochimie. A l'aide d'outils moléculaires ou de petites molécules pharmacologiques agissant à l'interface de l'APP et de Tau, les liens fonctionnels liant ces deux molécules seront étudiés et l'objectif est de définir la ou les molécules les plus efficaces pour mieux comprendre l'interface entre les deux acteurs de la maladie d'Alzheimer et envisager ainsi un projet thérapeutique in vivo à l'aide de nouveaux modèles animaux du laboratoire.

Titre : **Phénotypes cellulaires / in vivo de la protéine parkinsonienne LRRK2**

Tuteur : **Jean-Marc TAYMANS** – Equipe ‘Brain Biology & Chemistry’, UMR-S 1172 Lille Neurosciences & Cognition – Place de Verdun – 0320298868 – jean-marc.taymans@inserm.fr

La maladie de Parkinson (MP) est la maladie neurodégénérative motrice la plus répandue et la ‘leucine-rich repeat kinase 2’ (LRRK2) en est un déterminant génétique important. LRRK2 est une protéine codant plusieurs domaines fonctionnels tels que domaines GTPase, kinase et plateformes d’interaction. LRRK2 est l’élément central d’une voie de signalisation régulant la morphologie cellulaire (comme l’arborisation neuronale) et la physiologie vésiculaire (tels que l’autophagie ou le relâchement de neurotransmetteurs). Notre recherche sur ces voies de signalisation ont permis d’identifier plusieurs étapes clés de sa signalisation tant en modèles expérimentaux que dans des échantillons de patients de la MP, ouvrant des perspectives pour le développement de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles thérapies neuroprotectrices.

Les travaux de ce stage M2 porteront sur un ou plusieurs des mécanismes de la voie de signalisation LRRK2, en particulier à travers la phosphorégulation de LRRK2 et à travers les nouveaux substrats et interacteurs de LRRK2. Des approches moléculaires et pharmacologiques seront développées pour réguler l’activation de LRRK2 et pour étudier le lien entre l’activation de LRRK2 et effets cellulaires tels que la physiologie vésiculaire, relargage exosomal, la morphologie cellulaire ou les changements d’expression de gènes marqueurs de l’activité de LRRK2. Plusieurs techniques de pointe de la biologie moléculaire et cellulaire seront employées dont les manipulations moléculaires et pharmacologiques en culture cellulaire et in vivo, application de vecteurs viraux en culture cellulaire, la modulation de l’expression génique par la technologie CRISPR, l’immunocytochimie et l’immunohistochimie, microscopie confocale ou dosages enzymatiques in vitro.

Titre : **Etude ex vivo des effets induits par les isoformes 3R et 4R de tau sur l’activité des circuits entorhinaux et hippocampaux**

Tuteur : **Sophie HALLIEZ**, Alzheimer & Tauopathies, UMR-S 1172, LiNCog -- tél : 03 20 29 75 53 - sophie.halliez@inserm.fr

Les tauopathies sont un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives affectant différents réseaux neuronaux. Elles comprennent, entre autres, la maladie d’Alzheimer, la maladie de Pick et la paralysie supranucléaire progressive. Si ces maladies sont regroupées sous le terme de tauopathies, c’est parce qu’elles se caractérisent toutes par des lésions intracellulaires résultant de l’agrégation et de la phosphorylation anormales d’une protéine associée aux microtubules, la protéine tau. Les mécanismes expliquant la formation de tau anormale/pathologique dans les tauopathies restent pour le moment mal compris mais ils impliqueraient un transfert inter-cellules d’espèces pathologiques. Dans le cerveau adulte normal, la protéine tau existe sous 6 isoformes différentes résultant d’épissage alternatif. Une distinction est notamment faite entre les formes 3R et 4R qui possèdent respectivement 3 et 4 domaines de liaison aux microtubules. Le type d’isoformes constituant les lésions tau est fonction de la tauopathie considérée. Dans la maladie d’Alzheimer, la tau pathologique est constituée des isoformes 3R et 4R en proportions équivalentes tandis qu’elle est majoritairement constituée de formes 3R dans la maladie de Pick et de formes 4R dans la paralysie supranucléaire progressive.

Le projet consiste à modéliser ex vivo les dysfonctionnements engendrés au sein des circuits entorhinaux et hippocampaux par des isoformes 3R et 4R de tau sous différents états d’agrégation. Méthodes : culture organotypique de tissu cérébral, immunomarquages, système MicroElectrode Arrays, microscopie confocale.

Sujet : **Influence of energy metabolism on ferroptosis sensitivity.**

Tuteurs : **Aurélié JONNEAUX, Jean-Christophe DEVEDJIAN** - UMR-S U1172-Lille Neurosciences et Cognition- Faculté de médecine Pôle Recherche. 03.20.44.54.49 - Jonneaux.aurelie@chru-lille.fr

Parkinson's disease (PD) is a complex illness characterized by progressive dopaminergic neuronal loss. In 2016, we showed that ferroptosis is an important cell death pathway for dopaminergic neurons. Ferroptosis is an iron-dependent, regulated cell death process and mechanistically distinct from apoptosis and other known cell death pathways. Since, increasing evidences show that several PD pathological hallmarks are in fact related with key features and/or triggers of the ferroptotic cell death pathway. These include iron overload, elevated lipid peroxidation, reduced GSH levels, GPX4 expression, XCT downregulation, DJ-1 depletion and CoQ10 reduction. And among them mitochondrial dysfunction and metabolic alteration caused by intra- and extra-cellular seems to determines the fate of cells in front of this specific cell death pathway. Mitochondria play a central role in energy homeostasis.

Therefore, the objectives of this study are to evaluate the metabolic activity of our model of dopaminergic neurons (LUHMES) according to the different energetic substrates present in the environment and to evaluate if there was an influence of these substrates on the ferroptosis pathway.

Titre : **La voie Hippo : un nouveau régulateur de la niche hypothalamique ?**

Tuteur: **Ariane SHARIF** - UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center, Laboratoire Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine (<https://hypothalamus.eu/>), Bât Biserte - 59045 Lille - Tel: 03-20-62-20-65 - Email: ariane.sharif@inserm.fr

Des cellules souches neurales (CSN) capables de produire de nouveaux neurones et de nouvelles cellules gliales persistent dans le système nerveux central adulte dans des zones spécialisées appelées niches. Hormis les deux niches bien décrites que sont la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux (ZSV) et la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe (ZSG), une troisième niche de CSN a été identifiée ces dernières années au sein de l'hypothalamus, une petite région diencephalique contrôlant des fonctions majeures telles que la fonction de reproduction et le métabolisme énergétique. Des travaux ont montré que les tanocytes, des cellules épendymogliales spécialisées bordant le plancher du troisième ventricule, sont des CSN produisant de nouveaux neurones appartenant aux circuits de régulation de l'homéostasie énergétique. Si de multiples voies de signalisation ont été impliquées dans le contrôle des CSN dans la ZSV et la ZSG, les mécanismes moléculaires du contrôle des propriétés de CSN des tanocytes restent à ce jour largement inexplorés. Les travaux du laboratoire ont montré que les tanocytes expriment les composants de la voie Hippo, une voie de signalisation majeure pour le contrôle de la croissance des organes et des CSN lors du développement. Ce projet de recherche vise à rechercher si la voie Hippo contrôle les propriétés de CSN des tanocytes. Il reposera sur la mise en œuvre d'expériences in vitro (cultures primaires de tanocytes) et in vivo (neuroanatomie, chirurgie stéréotaxique, suivi métabolique chez la souris). Une dérégulation de l'activité de la niche hypothalamique étant associée à des désordres métaboliques (obésité, diabète), une meilleure connaissance des mécanismes de régulation des CSN hypothalamiques est importante pour mieux appréhender la physiopathologie du métabolisme énergétique.

Sujet : Apport de l'imagerie et du tenseur de diffusion en particulier, dans la détermination de biomarqueurs pronostiques de sévérité de la maladie de Parkinson

Tuteurs : **Anne-Sophie ROLLAND/ Romain VIARD** – INSERM UMRS 1171- Lille Neuroscience & Cognition, 1 Place de Verdun, 59045 Lille – annesophie.rolland@chru-lille.fr - romain.viard@chu-lille.fr

Il n'existe à l'heure actuelle, dans la maladie de Parkinson, aucun biomarqueur pronostique permettant d'évaluer la sévérité de la mort neuronale et sa progression, rendant difficile les études cliniques de phase 2 de neuroprotection. De même, il n'existe pas de marqueur thérapeutique permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement neuroprotecteur. Il est donc indispensable de développer de tels biomarqueurs, non invasifs, facilement utilisables en pratique courante. L'imagerie de résonance magnétique (IRM) et le développement de nouvelles séquences sur des machines à hauts champs ont le potentiel de fournir de tels biomarqueurs. En effet, l'IRM est largement utilisée pour observer des modifications quantitatives de l'intégrité structurale dans différentes régions du cerveau (accumulation de fer, neuromélanine) mais peut également être utilisée pour mesurer des modifications physiologiques à l'échelle microstructurale (altération de substance blanche). Le tenseur de diffusion (DTI) permet notamment d'étudier les faisceaux de fibres donc de cartographier les patterns de connectivité et leurs altérations.

L'étude proposée ici vise à déterminer l'utilisation du DTI en tant que biomarqueur pronostique de sévérité dans une cohorte prospective de patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson (cohorte PREDISTIM) aussi bien d'un point de vue moteur que non moteur.

Titre : Modification de biais attentionnels vers l'information émotionnelle : approches comportementale et neurovégétative.

Tuteurs : **Lucas DE ZORZI & Henrique SEQUEIRA** - SCALab, CNRS UMR 9193, Equipe DEEP-Neuro, Cité Scientifique, Bât SN4-1er, FST, Univ de Lille, 69655 Villeneuve d'Ascq - Tél. 03 20 43 69 29 ou 06 89 93 17 76 - E-mail: lucas.dezorzi@univ-lille.fr et henrique.sequeira@univ-lille.fr

La saillance caractéristique des stimuli émotionnels leur donne un avantage reconnu dans la capture spontanée de ressources attentionnelles en même temps qu'elle provoque des réponses physiologiques marquées, notamment neurovégétatives. Des dérégulations de la mobilisation attentionnelle pour ces stimuli constituent des biais attentionnels et favorisent l'apparition et le maintien de troubles affectifs tels que l'anxiété et la dépression. Ces troubles sont également reconnus pour leur réactivité neurovégétative, mal adaptée à diverses stimulations d'ordre émotionnel. Des procédures visant à modifier les biais attentionnels semblent permettre de réduire ces symptomatologies, bien que les bénéfices de telles procédures sur l'activité neurovégétative demeurent inconnus. L'objectif du projet est donc de mettre en place une procédure de modification de biais attentionnels et d'évaluer ses effets sur les activités cardiaque, respiratoire et électrodermale. Sur la base d'une expérimentation préliminaire en cours, des participants sains seront donc recrutés et inclus, soit dans un groupe recevant un entraînement attentionnel, soit dans un groupe contrôle. L'inclusion prévue d'un peu plus d'une centaine de participants devrait notamment apporter des résultats permettant de faire émerger une procédure capable de réduire les biais de négativité chez des populations cliniques.

Sujet : Etudes des protéines parkine, alpha-synucléine et GBA1 dans la maladie de Parkinson

Tuteur : **Marie-Christine CHARTIER-HARLIN**, Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, LiNCog, UMR-S1172, place de Verdun, 59045 Lille ; 03.20.95.27.29 - Marie-Chistine.Chartier-Harlin@inserm.fr

La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par la mort des neurones dopaminergiques et des dépôts d'alpha-synucléine (a-syn) dans les neurones survivants. Les mutations de ce gène et celui de la parkine (PK) conduisent respectivement à des formes autosomiques dominantes et récessives de la MP. La PK est une E3-ligase et aussi un facteur de transcription (TF). La glucocérébrosidase 1 (GBA1) est un autre gène modulant le risque de MP et conduisant à une accumulation d'a-syn. L'hypothèse serait que la PK pourrait réguler la transcription de l'a-syn ex-vivo et in vivo directement ou indirectement, via le contrôle de GBA1.

Le but ultime du projet est de mieux comprendre la biologie des 3 protéines clefs impliquées dans la MP et permettre la caractérisation de l'interaction fonctionnelle et moléculaire entre PK, a-syn et GBA1. Pour cela, différents tests cellulaires et moléculaires, in vivo et in vitro seront menés ainsi que des études ChIP-seq et transcriptomes de cellules issues de patients. De plus, la détection de modifications d'a-syn et GBA1 dans des échantillons de fluides humains pourrait conduire à de nouvelles voies d'identification de biomarqueurs de la MP.

Ce projet est financé par une ANR Synapark et pourra se poursuivre par une thèse.

Title: 4BL cells: novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis

Tutors : **Lennart MARS, Marion PRONO** – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis, Head Lennart MARS – 03.20.62.68.61 – Lennart.Mars@inserm.fr

The last decade has seen remarkable progress in the comprehension and clinical management of Multiple Sclerosis (MS). Undoubtedly an autoimmune disease, MS mobilises the full breath of the innate and adaptive immune response. The complexity of this chronic inflammatory disease goes beyond autoreactivity, implicating immune dysregulation caused by genetic predisposition, progressive immune-senescence and aging, and at the latest stages immune independent neurodegeneration.

We are working on a novel B cell subset that expands in the elderly (>65) and contributes to CD8 immune senescence. Our preliminary data suggests these B cells are augmented in MS patients and blunted by MS treatments. We thus hypothesise the pathogenic implication of these cells as they demonstrate a strong antigen presenting capacity, secrete inflammatory cytokines, express co-stimulatory molecules, migrate to sites of inflammation, and favorably expand T cells.

A motivated M2R student will study their frequency and phenotype in Multiple Sclerosis, in parallel we will study their function and pathogenicity in animal models.

Title: **Do sugars dictate the pathogenicity of auto-antibodies?**

Tutors : **Edmone DEWAELES / Lennart MARS** – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis, Head Lennart MARS – 03.20.62.68.61 – Lennart.Mars@inserm.fr

Antibodies (Abs) exert their function by binding to distinct Fc receptors and complement. The affinity of these interactions is traditionally ascribed to the Ab isotype. At least for IgGs this view is evolving. N-linked glycans are increasingly proposed to influence binding to the classical Fc-gamma receptors (FcγR).

We are studying the impact of Fc-glycosylation in MOG-antibody mediated demyelinating diseases. We have created unique animal models in which Fc-glycosylation controls the pathogenicity of MOG-autoantibodies. In addition, we have collected PBMCs and sera of patients with MOG-antibody associated disease. Using a translational approach, we study the molecular and cellular mechanisms by which Fc-glycosylation drives inflammatory disease. A motivated M2R student will use recombinant FcγR ELISAs or cell-transfectants, flow cytometry, immune histochemistry and cellular and molecular immunology techniques in order to decipher how sugars dictate auto-antibody pathogenicity.

Title: **Targeting lipid mediators of Enteric glial cell reactivity for improving inflammation resolution.**

Tuteur: **Mathias CHAMAILLARD** – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 0359317427 – 0359317480 – mathias.chamaillard@inserm.fr

The Master project is in the frame of the research dedicated to the discovery of more efficient treatment for Crohn's disease (CD). The project will study the role of enteric glial cells (EGCs) to induce inflammation resolution and define the molecular defects of EGC from patients that sustain their involvement in CD pathophysiology. Our working hypothesis is that EGC reactivity set-up a tripartite communication with both macrophages and intestinal epithelial barrier. The project of the Master student will focus on the role of NOD2 as a major actor of EGCs reaction to inflammation. He/She will define EGCs as active player in inflammation resolution through regulation of the interplay with tissue resident macrophages and intestinal epithelial barrier at steady state. In vitro/In vivo-correlation will be included with established mouse models of inflammation as reference considering also systemic effects. The work of the Master student will provide new insight concerning the role of lipid mediators of EGCs in inflammation resolution and will define molecular target actors for future therapies.

Parcours Diabète et Maladies cardiovasculaires

Title: **Circadian regulation of the glycolytic pathway.**

Mentor: **Philippe LEFEBVRE**, University of Lille, UMR Inserm 1011 - philippe-claude.lefebvre@inserm.fr

Background: Depending on the cellular state which can be very schematically defined as either quiescent (differentiated) or proliferating, glucose usage is routed either toward a highly efficient slow oxidative phosphorylation, or toward fast, inefficient anaerobic glycolysis respectively. Metabolic pathways are submitted to numerous regulations to achieve adaptative responses that match cellular energy requirement and fuel availability. Among these regulations, the circadian rhythm is a major player and through components of the molecular clock (CMC), cellular responses are adjusted to the day-night cycle. How the cross-talk between circadian rhythm and glycolysis takes place is unknown. We have discovered molecular interactions between CMCs and glycolytic enzymes (GE) that potentially control glucose routing toward aerobic or anaerobic glycolysis, hence facilitating, or not, cellular proliferation.

Project and technical aspects: The project aim at investigating molecular aspects of the CMC/GE crosstalk. Molecular and cellular biology techniques will be used to characterize cellular metabolic responses after manipulation of expression levels of CMCs and GEs through RNA interference or CrispR/Cas9 gene invalidation. Cellular differentiation and proliferation will be measured. Targeted or unbiased investigations of the transcriptome and/or the proteome will be used to assess the functional consequences of this cross-talk.

Objectives: Upon completion of his/her training in an environment fostering scientific interactions, the candidate is expected to master basic cellular and molecular biology techniques and essential analysis tools, to be able to apprehend the general purpose of his/her research project, and to acquire written and oral presentation skills.

Sujet : **Rôle des mitochondries circulantes dans les pathologies cardiovasculaires**

Tuteur : **Emilie DUBOIS-DERUY**, U1167, Institut Pasteur de Lille, 0320277362, emilie.deruy@pasteur-lille.fr

Contexte : L'insuffisance cardiaque (IC), dont la prévalence est en constante augmentation, est une pathologie multifactorielle pour laquelle il existe de nombreux facteurs de risque, tels que l'âge, le tabagisme ou l'obésité. Elle s'accompagne du développement d'une hypertrophie et d'une fibrose, associés à un stress oxydant mitochondrial. L'augmentation du stress oxydant induit également la mitophagie, qui va dégrader les mitochondries dysfonctionnelles dans les cellules. Récemment, il a été montré que les mitochondries pouvaient également être sécrétées afin d'être éliminées.

But : Analyser le rôle des mitochondries circulantes dans les dysfonctions cardiaques.

Méthodes : Culture cellulaire (cardiomyocytes et fibroblastes de rats néonataux, cardiomyocytes de rats adultes et cellules humaines ; cytométrie en flux, western blot, modèles expérimentaux murins.

Projet : Nous déterminerons d'abord si la quantité de mitochondries sécrétées diffère en fonction du type cellulaire. Par ailleurs, nous disposons de traitements pharmacologiques permettant d'induire un phénotype d'hypertrophie ou de fibrose dans ces cellules ainsi que des traitements anti-oxydants permettant d'inhiber ces phénotypes. Nous déterminerons par cytométrie après marquage au mitotracker (nombre), au JC-1 (potentiel de membrane) ou au mitoSOX (stress oxydant) si la quantité ou la fonctionnalité des mitochondries sécrétées sont modifiées par ces traitements. Enfin, nous adapterons ces techniques afin de quantifier les mitochondries dans le plasma d'animaux présentant des dysfonctions cardiaques.

Ces résultats nous permettront d'analyser le potentiel des mitochondries sécrétées en tant que biomarqueurs des dysfonctions cardiaques.

Profil recherché : Maîtrise des techniques de culture cellulaire et de biochimie (western blot, immunomarquage) validée par un stage précédent. Des connaissances sur les pathologies cardiovasculaires seront un plus. En fonction des résultats du Master 2, le projet pourra se développer pour un sujet de thèse.

Titre : Rôle physiopathologique des acides aminés de la voie des monocarbones dans la NAFLD : analyse des mécanismes moléculaires dans des modèles murins.

Tuteur : **Guillaume GRZYCH**, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille. – guillaume.grzych@chu-lille.fr

La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) est la complication hépatique du syndrome métabolique, très associée au diabète et à l'obésité. La NAFLD est une pathologie évolutive qui se caractérise par des lésions hépatiques dues à une accumulation de lipides dans le foie ou stéatose isolée (NAFL Non-Alcoholic Fatty Liver). En cas d'inflammation associée, la NAFL évolue vers la stéato-hépatite (NASH Non-Alcoholic Steato Hepatitis). Les complications possibles de la NAFLD sont la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Les mécanismes induisant le passage de la NAFL à la NASH sont encore mal compris. Dans à une étude de cohorte, chez des patients atteints de NASH, nous avons mis en évidence un profil plasmatique métabolique particulier incluant des changements des concentrations des acides aminés participant au métabolisme des monocarbones. Il s'agit d'un métabolisme régulateur, notamment de la méthylation, qui peut entraîner des modifications épigénétiques. Des données de la littérature montrent que 1/L'activation du récepteur nucléaire peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) par le fénofibrate induit une augmentation des concentrations plasmatique d'homocystéine, un intermédiaire du métabolisme des monocarbones, dans un modèle murin et chez l'humain ; 2/ L'expression hépatique de PPAR α est diminuée dans la NASH chez l'humain. Aussi, nous émettons l'hypothèse que PPAR α pourrait être un régulateur du métabolisme des monocarbones dans le contexte de la NASH.

Le projet vise comprendre les mécanismes moléculaires sous-tendants les variations plasmatiques des intermédiaires de la voie des monocarbones observées chez les patients NASH et l'implication du récepteur PPAR α dans ces mécanismes en utilisant des modèles murins. Les modèles murins présenteront une NASH induite par régime avec soit une inactivation génique de PPAR α (Ko total ou Ko spécifique dans les hépatocytes) ou soit une activation pharmacologique de PPAR α (par les fibrates). Les concentrations plasmatiques et hépatiques des intermédiaires de la voie des monocarbones seront analysées par spectrométrie de masse. Ces analyses métabolomiques seront complétées par des analyses d'expression génique dans le foie par Q-PCR ou analyse transcriptomique globale, et permettront d'identifier les gènes responsables des variations métaboliques observées. Les modèles murins sont disponibles au laboratoire. Une partie des échantillons de foie et de plasma sont déjà utilisables. Les dosages des intermédiaires de la voie des monocarbones sont en cours de validation.

Title: The role of nuclear receptors in endothelial cell functions

Tutor: **Anna Rita CANTELMO**, U1011, Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Prof. Calmette, Lille - 03 20 87 71 48 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Nuclear receptors (NR) are a family of ligand-regulated transcription factors that are activated by steroid hormones, such as estrogen and progesterone, and various other lipid-soluble signals, including retinoic acid and oxysterols. Once activated, NR directly regulate the transcription of genes that control a wide variety of biological processes, including cell proliferation, differentiation and metabolism. Given the wide variety of processes controlled by NR, their dysregulation can contribute to numerous diseases, including cardiovascular disorders.

The vasculature is the interface between the blood circulation and underlying tissue, and as such is exposed to all the known NR activators. Despite several evidences highlighting the key role of NR in regulating vascular biology, we still have limited knowledge on the mechanisms underlying their actions in cells of vascular origin.

The aim of this project is to develop a NR atlas of human endothelial cells (ECs) to identify potential candidate receptors that may play a role in vascular stability and/or disease. We will determine the expression profile (at RNA and protein level) of NR family members in ECs from different vascular beds in basal condition. To gain more insight into the transcriptional regulatory networks governed by NR in EC dysfunction, we will analyze the changes in the NR transcriptome induced by the disruption of EC barrier.

Our results will highlight the importance of NR regulation in EC stability and lay the basis to assess their potential as therapeutic targets in vascular diseases.

Title: **Role of the Cannabinoid 1 Receptor in the Crosstalk between Human Islets of Langerhans and Immune Cells in an ex vivo model of Type 1 Diabetes**

Supervisor: **Isabel GONZALEZ-MARISCAL**, U1190 Inserm, Faculté de Médecine de Lille, Place de Verdun / Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) - isabel.gonzalezmariscal@univ-lille.fr

Insulin-dependent diabetes, known as type 1 diabetes (T1D), is an autoimmune disease that results in progressive destruction, and finally the loss of insulin-producing beta cells in islets of Langerhans by infiltration of immune cells into the islets, i.e., insulinitis. Diabetes increases the risk of renal failure, blindness, peripheral neuropathy and premature death. To date no prevention exists for T1D, hence patients require exogenous insulin injections for life. Insulin therapy is inextricably linked to risk of dangerous hypoglycemia, and sustained hyperglycemia remains a leading cause of renal failure, blindness and amputations in young adults with a significant deterioration in lifespan and life quality. Our preliminary data show that the cannabinoid 1 receptor (CB1R), present in beta cells, plays an important role in the process of insulinitis in mouse models of T1D. We have described that genetic ablation of CB1R in pancreatic beta cells enhances islet function and viability, and avoids islet inflammation in mice. We have also found that pharmacological blockade of CB1R provide benefits over beta cells during the immune attack that precedes insulinitis in human islets ex vivo. Based on our data, we hypothesized that the CB1R plays a key role in human islets immunoreactivity, and that genetic ablation by CRISPR/Cas9 in whole islets can prevent the initiating underlying pathophysiology of T1D, insulinitis, such that beta cell dysfunction and inflammation, and beta cell death and subsequent loss are avoided. We will transduce human islets in order to knockdown CB1R using CRISPR/Cas9 technology, and investigate the impact on islet viability and islet-immune cell interaction ex vivo in the context of T1D. We will first determine efficiency of transduction and evaluate off-targets before assessing its impact on insulinitis. We will culture human islets of Langerhans in 3D-co-cultures with same donor's T lymphocytes in the presence of cytokines to activate the pro-inflammatory response and beta cell destruction. Infiltration of immune cells will be evaluated by fluorescence microscopy. To examine islet viability/function, we will analyze hormone secretion from islets in a perfusion system. We predict that CB1R knockdown will reduce immune cell infiltration and improve insulin secretion in human islets of Langerhans, and perhaps modulate other islet hormones such as glucagon and/or somatostatin.

The student will be trained and supervised in advanced cell and molecular biology techniques by expert technical staff in our laboratory and will work closely with the supervisor on a daily basis.

Titre: **Identification des mécanismes moléculaires associés à l'inflammation dans la dédifférenciation des cellules β pancréatiques au cours du diabète et du vieillissement.**

Tuteur: **Jean-Sébastien ANNICOTTE** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Faculté de Médecine-Pôle Recherche- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – +33 (0)3 20 97 42 54 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Le diabète de type 2 se caractérise par une glycémie élevée et se développe en raison d'une insuffisance de la capacité des cellules bêta pancréatiques à produire de l'insuline. L'incidence et la sensibilité au diabète de type 2 augmentent avec l'âge, mais le (s) mécanisme (s) sous-jacent (s) dans les cellules bêta qui contribuent à cette susceptibilité accrue n'ont pas été entièrement élucidés. Nous proposons dans ce projet d'étudier le rôle de l'inflammation dans la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques au cours du vieillissement et/ou du diabète. Le but de ce projet de recherche sera d'évaluer la relation entre inflammation, différenciation et plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro, mais également des modèles de souris génétiquement modifiées spécifiquement dans certains tissus et permettant le lignage cellulaire. Nous espérons ainsi, au travers de ce projet, identifier de nouvelles cibles responsables du vieillissement prématuré des cellules productrices d'insuline afin de développer des stratégies thérapeutiques originales qui constitueront les traitements de demain.

Titre: **Rôle de l'épitranscriptome dans l'homéostasie métabolique et le développement du diabète de type 2.**

Tuteur: **Jean-Sébastien ANNICOTTE** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Faculté de Médecine-Pôle Recherche- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – +33 (0)3 20 97 42 54 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques joue un rôle majeur dans la pathogenèse du diabète de type 2. Notre équipe vient de démontrer que les modifications épitranscriptomiques, en particulier la méthylation de l'ARN en position m⁶A, et les enzymes impliquées dans ce processus biologique, modulent la sécrétion d'insuline au sein des cellules β . Nous proposons de développer un projet visant à moduler l'activité de ces enzymes afin de découvrir les rôles physiologiques et physiopathologiques de ces modifications épitranscriptomiques de l'ARN dans la régulation des réponses cellulaires lors du développement du diabète. Nous combinerons les technologies de séquençage haut débit, des modèles de souris, Cripsr / Cas9 et les études sur les îlots humains pour disséquer les processus régulés par la modification de l'ARN impliqués dans le contrôle de l'homéostasie métabolique. Le déchiffrement du code épitranscriptomique de la cellule β pancréatique permettra d'identifier un nouveau niveau d'information contrôlant l'expression des gènes, la synthèse des protéines et la fonction tissulaire.

Titre: **Régulation métabolique de la fonction et de la migration des cellules dendritiques: impact sur le psoriasis**

Tuteur: **David DOMBROWICZ**, UMR 1011 Inserm, Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille. 0320877967 – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Contexte. Le psoriasis est une pathologie cutanée inflammatoire chronique affectant 3% de la population générale. Nous avons montré qu'un régime riche en graisses (ou des concentrations élevées d'acides gras) exacerbe le développement du psoriasis in vivo et dans un modèle in vitro en altérant le métabolisme des cellules dendritiques (DC), notamment la glycolyse et le cycle des pentose phosphate, conduisant à une augmentation de la production d'IL-23 (Mogilenko et al. Cell 2019). Cependant l'impact des acides gras et d'autres composés majeurs associés aux pathologies métaboliques (glucose, cholestérol), sur la migration des DC, une étape essentielle dans le processus inflammatoire, est peu caractérisé.

Objectif. Le Master 2 visera évaluer l'impact des acides gras, du glucose et du cholestérol sur la migration et les fonctions des DC.

Méthodes. Dans un modèle murin de psoriasis exacerbé par l'alimentation, le phénotype et la migration des DC sera analysée par diverses techniques: cytométrie de flux, RNA-seq sur cellules uniques, mesures du métabolisme intracellulaire (SCENITH). Des tests fonctionnels seront réalisés in vitro (production de cytokine, présentation antigénique).

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Stoyan Ivanov (LP2M, Nice).

Mots clé. DC, métabolisme, migration, psoriasis, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Sujet : Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal

Tuteur : **Marie FRIMAT**, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

L'incidence croissante de l'insuffisance rénale chronique et la durée de vie insuffisante des greffons rénaux soulignent l'enjeu majeur du vieillissement rénal, dont le processus est médié par le développement de lésions vasculaires. Le rôle du récepteur aux produits de glycation avancée (RAGE) est largement suspecté, cependant les mécanismes moléculaires doivent être clarifiés.

Dans ce projet, RAGE, ses ligands et voies de signalisation seront étudiés en condition de vieillissement vasculaire à partir de biopsies rénales issues de cohortes de patients (rein natif >70ans, greffons avec lésions vasculaires liées au vieillissement). Dans le but d'étudier spécifiquement le compartiment vasculaire, nous réaliserons une étude par single nuclei RNAseq, évaluant ainsi la place de RAGE et ses connexions avec les autres voies du vieillissement rénal chez l'homme. En parallèle, un modèle de réduction de masse néphronique (mimant un vieillissement rénal prématuré) sera appliqué sur des souris WT et RAGE^{-/-}. Les mécanismes liant RAGE à l'inflammaging seront clarifiés en ciblant notamment le système du complément. En effet, l'activation du complément est impliquée dans l'inflammaging, mais les liens possibles avec RAGE restent imprécis. En parallèle, nous étudierons la dysfonction mitochondriale, l'inflammation bas-grade, le stress oxydatif, la sénescence cellulaire et analyserons la corrélation entre ces différents marqueurs connus pour être influencés par RAGE et le vieillissement rénal et vasculaire.

Ce projet vise ainsi à mieux comprendre la physiopathologie du vieillissement rénal et constituera, le cas échéant, une ouverture vers l'évaluation clinique des antagonistes de RAGE dans la prévention du vieillissement rénal.

Matériels et méthodes : Isolement de nuclei à partir de biopsies rénales de patients et analyse transcriptomique (analyse sous traitée) ; Sur échantillons murins : Immunohistochimie, Immunofluorescence, WB, RT-PCR.

Titre: Recherche de biomarqueurs de complication du diabète dans les ongles: développement et validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem.

Tuteur: **Frédéric TESSIER**, U1167 RID-AGE, 03.20.62.35.61, frederic.tessier@univ-lille.fr

Dans le monde, la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter et pourrait atteindre 10% de la population mondiale en 2040. En plus du contrôle régulier de la glycémie, il est conseillé aux patients diabétiques d'effectuer certains examens annuels afin de contrôler l'apparition de complications. Malheureusement, l'analyse de l'hémoglobine glyquée recommandée 3 fois par an n'est réalisée que sur moins de la moitié des patients. Les produits de glycation (AGE) sont de bons biomarqueurs pour l'identification précoce des complications potentielles liées au diabète. Différentes études ont montré que certains AGE étaient prédictifs de la rétinopathie diabétique et que les taux d'AGE dans le sang et la peau étaient un prédicteur de maladie microvasculaire. Les méthodes d'analyse actuellement utilisées quantifient quelques AGE par mesures invasives ou bien mesurent la fluorescence caractéristique de certains AGE sur la peau. Pour ce projet, l'étudiant(e) devra participer au développement et à la validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem (LC-MS/MS) pour quantifier plusieurs produits de glycation dans les ongles. Plusieurs questions méthodologiques devront être élucidées, notamment la durée maximale et les conditions optimales de conservation des échantillons et leur méthode de pré-traitement (lavage et homogénéisation). La validation de la méthode impliquera les éléments suivants: linéarité, précision, exactitude, spécificité, répétabilité, limites de détection et de quantification et robustesse. Ce projet se fera à partir d'une échantillothèque d'ongles de sujets sains et diabétiques, déjà constituée au laboratoire. L'objectif final sera la publication d'un article scientifique sur notre nouvelle méthode LC-MS/MS validée pour la quantification d'AGE dans les coupures d'ongles humains.

Publication récente du laboratoire: Jaramillo Ortiz et al. (2021) Biomarkers of disease in human nails: a comprehensive review. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 1-17

Title: Characterisation of the metabolic effects of TGR5 activation in the gut: study in a murin model using a pharmacological tool

Supervisor: **Anne TAILLEUX** - Inserm UMR 1011-Institut Pasteur de Lille- Université de Lille anne.tailleux@univ-lille.fr

Background - The intestine is an organ contributing to metabolic and inflammatory homeostasis via 1/ its nutrient absorption function, 2/ its metabolically active commensal flora, 3/ its barrier function, by controlling permeability, 4/ its enteroendocrine function, by synthesising and secreting signalling molecules, and 5/ its homeostatic function, through the immune cells it contains. TGR5 is a G protein-coupled membrane bile acid receptor expressed by different cell types involved in the regulation of metabolic homeostasis, in particular the incretin glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-producing enteroendocrine cells, known for its beneficial effects on metabolic homeostasis. A pharmacological tool was developed, consisting of a pharmacophore conferring agonist activity on the TGR5 receptor and a kinetophore that reduces its intestinal absorption and targets the actions of the molecule in the distal part of the intestine when administered orally.

Hypothesis - Activation of TGR5 in the gut promotes GLP-1 secretion, which could improve metabolic homeostasis, reduce food intake and improve glucose tolerance in a context of metabolic disease.

Objective - Our objective will be to analyse the metabolic effects and their molecular mechanisms of activation of the TGR5 receptor in the gut by a selective agonist, BDM72881.

Methods - The effects of acute/chronic administration of the intestinal TGR5 agonist BDM will be evaluated in preclinical models reproducing the metabolic disease by metabolic phenotyping, measuring food intake and energy expenditure (metabolic cages), functional test to assess metabolic homeostasis (OGTT), as well as the determination of peptides co-secreted with GLP-1 (ELISA multiplex). The molecular mechanisms will be evaluated by measuring expression of genes involved in metabolic homeostasis (liver, intestine, ...).

Key words - TGR5 receptor, enteroendocrine function, incretins, gastrointestinal peptides, metabolic homeostasis, pharmacological tool, biochemical analyses, histological analyses, gene expression measurement.

Titre: Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH

Tuteur: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr

Les maladies du foie gras non-alcooliques (NAFLD) touchent un tiers de la population générale. Les NAFLD sont caractérisées par une accumulation intrahépatique de lipides (stéatose) évoluant vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH) pouvant mener au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). A ce jour, aucun traitement médical efficace contre la NASH n'est disponible, hormis le changement du mode de vie ou la chirurgie bariatrique. Parmi les différents mécanismes participant au développement et à la progression de la NASH, la perturbation des voies de dégradation conduisant à la formation des corps de Mallory (MDB) semblerait être un médiateur potentiel de progression de la NASH vers une cirrhose et un CHC. Cependant les mécanismes conduisant à la formation des MDB au cours de la NASH ne sont pas encore connus. Nos analyses transcriptomiques de biopsies de foies issues de 2 cohortes indépendantes de patients obèses atteints de NASH montrent que l'expression de FAT10/UBD est corrélée positivement avec les différents grades histologiques de NAFLD. FAT10 est une protéine de la famille des « ubiquitin-like » impliquée dans les processus de FATylation régulant la dégradation protéique. De manière intéressante, il a été montré que FAT10 est impliquée dans la formation des MDB induits par un agent chimique, le DCC, chez la souris. Le projet de Master 2 vise donc à déterminer le rôle de FAT10 dans la formation des MDB au cours du développement de la NASH, in vitro, dans des modèles d'hépatocytes humains et in vivo, dans un modèle de souris développant une NASH.

Titre Study of the impact of intestinal flora on weight gain and insulin resistance: towards a new target therapy in the management of obesity.

Tuteur: **Mathias CHAMAILLARD** – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 0359317427 – 0359317480 – mathias.chamaillard@inserm.fr

In recent years, biomedical research on cardiovascular diseases has identified the intestinal flora as a transmission belt ensuring lipid and carbohydrate homeostasis during the day. While the prevalence of these diseases increases, many questions remain about the nature of the mechanisms causing the disorders of the intestinal flora that have been implicated in the development of obesity and insulin resistance. In this particularly competitive context, our preliminary data allowed us to reveal a particularly unexpected actor in the control of weight gain and glucose tolerance, which seems to act in response to other intestinal flora bacteria than it is initially implicated in the development of insulin resistance. Our research program aims to fill gaps in the mechanisms by which intestinal flora induces insulin resistance by using our respective expertise in immunology and lipid metabolism. For that, we propose: 1- To evaluate the contribution of intestinal microbiota to weight gain and glucose tolerance in mice. 2- Identify the cellular and molecular mechanisms involved in these unexpected variations in weight gain and glucose tolerance. This program will contribute to a better understanding of the fundamental pathophysiological aspects of insulin resistance mechanisms as a risk factor for the development of cardiovascular pathologies. In addition, the accomplishment of this project also opens the possibility to evaluate the effectiveness of immunotherapies in preclinical models of dyslipidemias and to allow a greater number of patients often at therapeutic stalemate to benefit from innovative treatments against diabetes and cardiovascular diseases.

Parcours Oncologie fondamentale et clinique

Sujet : Implication de la voie HBP et des processus de O-GlcNAcylation dans l'échappement à la sénescence des cellules cancéreuses coliques.

Tuteur : **Vanessa DEHENNAUT** – UMR 9020 CNRS – UMR-S 1277 Inserm– Institut de Biologie de Lille, 1 rue du Pr. Calmette, CS50447, 59021 Lille cedex. – 03 20 87 10 97 – vanessa.dehennaut@ibl.cnrs.fr

Si la possibilité d'utiliser des thérapies pro-sénescence ou TIS (Therapy Induced Senescence) pour le traitement du cancer colorectal (CCR) suscite un intérêt considérable ; ces thérapies conduisant à un arrêt du cycle cellulaire en appelant des doses plus faibles de chimiothérapie; des études ont rapporté l'existence de mécanismes d'échappement à la TIS au cours desquels certaines cellules cancéreuses sénescents sont capables de ré-entrer dans le cycle cellulaire, et acquièrent un phénotype d'autant plus transformé, limitant ainsi son utilisation thérapeutique. Néanmoins, la découverte récente de molécules dites « sénolytiques », offrent la possibilité de dépasser cette limite en éliminant les cellules cancéreuses entrées en TIS ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques combinant TIS et sénolytiques. Mais avant de pouvoir envisager de telles stratégies combinatoires, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires régissant l'établissement et l'échappement à la TIS des cellules cancéreuses coliques apparaît nécessaire. Notre projet s'intéresse à la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP) qui fournit l'UDP-GlcNAc, substrat de l'OGT, enzyme catalysant la O-GlcNAcylation, une modification post-traductionnelle dont les niveaux augmentent anormalement dans les CCR. Nos premiers résultats montrent que la sénescence des cellules cancéreuses coliques HCT116 et LS174T induite par un traitement à faible dose de chimiothérapie est associée à une rediminution des niveaux de O-GlcNAcylation. Nous montrons également qu'une élévation artificielle des niveaux de O-GlcNAcylation (par inhibition de l'OGA, l'enzyme catalysant l'hydrolyse du résidu de GlcNAc) réduit le pourcentage de cellules sénescents en réponse à la chimiothérapie alors qu'une inhibition de l'OGT combinée à un traitement à faible dose de chimiothérapie provoque un basculement des cellules HCT116 de la sénescence vers l'apoptose. L'ensemble de ces résultats suggèrent donc que la O-GlcNAcylation joue un rôle important dans l'établissement de la TIS. En revanche, l'implication putative de la O-GlcNAcylation dans l'échappement à la TIS n'a pour l'instant pas été étudiée, c'est l'objectif de ce stage de Master 2 recherche.

Sujet : Rôle de la O-GlcNAcylation dans la réponse du cancer colorectal à la chimiothérapie FOLFOX

Tuteur : **Ikram EL YAZIDI** – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, UMR CNRS 8576, Université de Lille, FST. Cité scientifique, Bâtiment C9 – 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex – Tél : 0320336499 – ikram.el-yazidi@univ-lille.fr

La O-GlcNAcylation des protéines est une modification post-traductionnelle senseur de l'état nutritionnel. Elle est augmentée dans les cancers colorectaux (CCR) et les désordres métaboliques. Le FOLFOX est administré comme chimiothérapie dans le traitement du CCR avancé et métastatique. Une étude clinique établit une corrélation entre la mortalité par CCR au stade III, la récurrence après traitement au 5-FU (un des deux médicaments du FOLFOX) et un régime riche en glucides. D'autres études montrent un lien entre cette récurrence et les désordres métaboliques. Afin d'appréhender la chimiorésistance au FOLFOX, dans un contexte normal ou physiopathologique de diabète et d'obésité, nous proposons de décrypter les relations moléculaires entre cette glycosylation simple qu'est la O-GlcNAcylation et les mécanismes de cette résistance.

Le projet a pour but d'identifier les acteurs régulés par O-GlcNAcylation et impliqués dans la réponse au FOLFOX par des études transcriptomiques et glyco-protéomiques. Ces recherches seront menées sur des cellules normales ou cancéreuses coliques humaines, sensibles ou résistantes au FOLFOX et des tissus tumoraux. Pour tous les groupes de cellules, traités ou non avec des régulateurs de la O-GlcNAcylation en présence ou non de FOLFOX, des quantifications d'ARNm par Q-PCR en temps réel pour les acteurs impliqués dans la réponse à cette chimiothérapie seront réalisées. De même, les taux et la distribution subcellulaire des protéines correspondantes et les niveaux de O-GlcNAcylation seront analysés par Western-blot et immunohistochimie. La confrontation des résultats obtenus in vitro et sur tissus contribuera à la compréhension du rôle de la O-GlcNAcylation dans les mécanismes de résistance du cancer colorectal au FOLFOX.

Sujet : Intérêt du ciblage thérapeutique de la mucine MUC4 dans les cancers épithéliaux en tant que partenaire des récepteurs de la famille ErbB/HER. Caractérisation de l'interaction avec ErbB3/HER3 dans l'adénocarcinome pancréatique.

Tutrice : **Isabelle VAN SEUNINGEN** – CANTHER/UMR9020 CNRS- U1277 Inserm/Equipe « Mucines, cancer et résistance aux drogues », Rue Polonovski, bâtiment Cancer, 59045 LILLE cedex, tél : 0631529030-0320298867, mail : isabelle.vanseuningen@inserm.fr

Le cancer du pancréas est un cancer mortel pour lequel aucun diagnostic n'existe et pour lequel les thérapies actuelles restent peu voire pas efficaces. Ceci est le plus souvent dû à une grande résistance de la tumeur pancréatique aux traitements. Il est donc impératif pour ce cancer dévastateur de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques. Dans ce cadre, nous travaillons sur l'interaction de la mucine MUC4 avec les récepteurs oncogéniques de la famille ErbB et le ciblage de MUC4 par l'utilisation de petites molécules inhibitrices ce qui permettrait d'agrandir la fenêtre thérapeutique et permettrait au clinicien de mieux appréhender la prise en charge et le traitement du malade. Le projet, qui est la suite de nos travaux sur l'interaction de MUC4 avec ErbB2 pour laquelle des petites molécules inhibitrices sont en cours d'évaluation, vise à aller plus loin dans la compréhension du fonctionnement du complexe quaternaire MUC4- ErbB2- ErbB3-NRG. Au cours du Master 2, nous voulons comprendre le mode d'interaction entre MUC4 et ErbB3 et commencer à appréhender la cinétique de formation du complexe quaternaire. Le projet impliquera de la biochimie (GST pull-down, co-immunoprécipitation, western-blotting), de la biologie moléculaire (ARN interférence) et cellulaire (prolifération, migration et invasion cellulaires) et des études d'interaction moléculaires par thermophorèse (en collaboration avec nos collègues du centre LiNCog (Pr Nicolas Lebègue, Dr Maxime Liberelle).

Sujet : Les rôles de la protéine canal ORAI3 dans la progression des cancers de la prostate.

Tutrice : **Charlotte DUBOIS**, Laboratoire de Physiologie Cellulaire (PHYCEL INSERM U-1003) : canaux ioniques, inflammation et cancer. Équipe 1 Rôle des canaux ioniques dans l'initiation et la progression tumorale. charlotte.dubois@inserm.fr

Ces dernières années le laboratoire a mis en évidence différentes perturbations des canaux calciques, telles que leur activité ou bien leur expression, dans la progression du cancer (Prevarskaya et al., 2018, 2010). Parmi ces canaux calciques mis en évidence, un membre de la famille des ORAI (1-2 et 3) a retenu notre attention. Le laboratoire a montré que l'ARN messager codant pour la protéine ORAI3 est augmenté dans les formes avancées du cancer de la prostate (CPa). Le laboratoire a montré que la protéine ORAI3 forme un canal calcique hétéromérique avec ORAI1 qui favorise la prolifération cellulaire ainsi que la résistance à la mort des cellules cancéreuses prostatiques (DUBOIS et al., 2014). Des résultats non publiés du laboratoire, montrent que ce canal calcique ORAI1/3 peut également contribuer à d'autres caractéristiques des cellules cancéreuses (angiogenèse tumorale notamment) en fonction du microenvironnement (activateurs disponibles). Les objectifs du stage seront de mettre en évidence les voies cellulaires identifiées in vitro (plusieurs modèles déjà créés au laboratoire et caractérisés par protéomique) et in vivo (en cours). Les techniques employées seront les suivantes, culture cellulaire, biologie cellulaire (western blot, co-immunoprécipitation). Selon l'avancée du projet la préparation d'échantillons obtenus in vivo (fixation/inclusion/marquage), immunofluorescence et RNAScope sur cellules et tissus. La biologie moléculaire (Q-PCR) et l'imagerie calcique seront également utilisées. L'équipe 1 se situe sur le campus cité scientifique. L'environnement est international avec une majorité des étudiants non-francophones, un plus pour perfectionner son anglais indispensable en science.

Titre : **Recherche de biomarqueurs de la réponse UPR pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique des tumeurs gastriques**

Tuteur : **Olivier PLUQUET** – Canther UMR 9020 CNRS– UMR-S 1277 Inserm – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille, 03 20 87 10 26 olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr

Les adénocarcinomes gastriques ont un pronostic sombre et le taux de récurrence reste très élevé. L'exploration du profil moléculaire de ces tumeurs pourrait nous amener à mieux comprendre les déterminants de la réponse ou de la résistance aux traitements préopératoires. Les voies de l'UPR (Unfolded Protein Response) ont une importance capitale dans la régulation de l'homéostasie protéique de la cellule. Cette réponse est fortement impliquée dans le développement tumoral, la résistance aux traitements, et peuvent exercer une sélection positive des cellules cancéreuses dans les tumeurs solides. Nous disposons d'échantillons tumoraux de cancers gastriques ayant reçu ou non un traitement préopératoire, ainsi que les sérums correspondants. Nos premières données sur les tissus de la jonction oeso-gastriques montrent des profils spécifiques de signature UPR avec ou sans traitement pré-opératoire. Notre but est de déterminer si les signatures UPR pourraient être pronostiques et prédictives de réponses aux chimiothérapies in vitro. Pour cela :

- 1-Nous poursuivrons la caractérisation des signatures moléculaires de l'UPR dans les tumeurs gastriques (ARNm et protéique)
- 2-Nous étudierons l'hétérogénéité tumorale et l'infiltration immunitaire de ces tumeurs en relation avec les signatures établies
- 3-Nous définirons sur des lignées cellulaires, les sensibilités aux traitements chimiothérapeutiques par chimiogrammes et déterminerons s'ils modifient les signatures moléculaires de l'UPR.

Title : **A mannose for your antibody : antibody recognition of mannose**

Tutrice : **Julie BOUCKAERT** – UGSF – Bâtiment IRI, 50 Avenue de Halley, 59658 Villeneuve d'Ascq, France – Tel. 03 62 53 17 29 - Email: julie.bouckaert@univ-lille.fr

Protein glycosylation has received much attention due to its many roles in normal physiological and pathological conditions. Paucimannose is the tri- or dimannosyl N-glycan core structure of all eukaryotic organisms, in its unsubstituted form. Paucimannose is expressed abundantly in plants and invertebrates, but has been detected in only very small amounts in normal mammalian tissue where now it is very clearly associated with many human cancers (Proteomics. e1900010. doi: 10.1002/pmic.201900010). The expression of paucimannose-carrying glycoproteins is upregulated under embryogenic, tumorigenic and inflammatory conditions and an important presence of mannose-recognizing antibodies may be circulating under these same circumstances.

The master2 student will examine a new assortment of nanobodies/ antibodies for their potential to recognize paucimannosylated glycoproteins. Purification of the antibodies and glycoproteins will make it possible to measure the antibody affinities for glycoproteins and to set up crystallization trials.

Titre: **Extinction de membres du cluster HOXA par système Crispr-Cas9: implication dans le modèle des LAM**

Tuteur: **Marie-Hélène DAVID-CORDONNIER**. INSERM UMR-S1277 – CNRS UMR 9020 CANTHER (CANCer heterogeneity, plasticity and resistance to THERapies), Equipe «Facteurs de Persistance des Cellules Leucémiques» – ONCOLille, Place de Verdun, 59045 Lille – 03 20 16 92 23 – marie-helene.david@inserm.fr

La leucémie la plus fréquente de l'adulte est la leucémie aiguë myéloïde (LAM), caractérisée par un blocage de la différenciation des progéniteurs en cellules hématopoïétiques fonctionnelles. Différents sous-types de LAM sont définis selon les modifications cytogénétiques (translocation, inversion, délétions,...) et moléculaires (mutations par ex), souvent multiples, qui en sont la cause.

HOXA9 et d'autres membres du cluster HOXA sont (co-)surexprimés dans un grand nombre de LAM. Si le rôle d'HOXA9 est primordial dans le blocage de la différenciation associées à ces LAM, d'autres membres du cluster HOXA pourraient également avoir un rôle dans cette leucémie.

Le projet de M2R portera plus particulièrement sur la modification à l'échelle du génome de l'expression de certains membres du cluster HOXA par utilisation du système Crispr-Cas9. Les différents objectifs seront (1) la construction des vecteurs permettant l'expression des sgRNA dans un système lentiviral, (2) la sélection des clones ayant une expression éteinte et (3) l'évaluation des clones sur la survie cellulaire et les processus de mort et de différenciation.

Les méthodologies mises en œuvre seront : clonage plasmidique, culture cellulaire, production et infections lentivirales, extractions de protéines/ARN, Western Blot, qRT-PCR, cytométrie en flux, immunohistochimie.

Titre: **Modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles du gène MLH1 basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites**

Tuteur : **Julie LECLERC**, CANTHER (Hétérogénéité, Plasticité et Résistance des Cancers aux Thérapies), UMR9020 CNRS – U1277 Inserm – Université de Lille – CHU de Lille - julie.leclerc@inserm.fr ; julie.leclerc@chu-lille.fr

Les épimutations constitutionnelles du gène MLH1 représentent un mécanisme alternatif aux mutations génétiques dans l'étiologie du syndrome de Lynch, qui est un syndrome de prédisposition au cancer. Les patients porteurs de cette altération épigénétique présentent une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Les mécanismes moléculaires responsables de l'établissement de cette hyperméthylation restent très mal connus. Initialement considérées comme non transmissibles à la descendance en raison de la suppression des marques épigénétiques dans les cellules germinales, des cas de transmission intergénérationnelle ont ensuite été décrits, souvent associée à la présence d'un événement génétique en cis (épimutations secondaires). Nous avons ainsi identifié, dans plusieurs familles, des variants génétiques distincts ségrégeant avec l'hyperméthylation (Leclerc et al., Genetics in Medicine 2018).

Nous développons actuellement des modèles cellulaires d'épimutation constitutionnelle secondaire du gène MLH1. La technologie CRISPR-Cas9 est utilisée afin de modifier la séquence du gène MLH1 et de reproduire les variants génétiques identifiés chez les patients dans des iPSC (cellules souches pluripotentes induites) obtenues à partir de fibroblastes de donneurs sains. Les objectifs du projet sont d'utiliser ces modèles cellulaires pour caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement de l'hyperméthylation (DNA-immunoprécipitation et spectrométrie de masse), et pour tester des thérapeutiques déméthylantes (epigenome editing). Des organoïdes seront également générés à partir des iPSC afin d'étudier l'évolution du taux de méthylation lors de la différenciation. Ce projet sera réalisé au sein du laboratoire CANTHER et du plateau technique de culture 3D d'organoïdes (Plateau OrgaRES / Plateforme OrgaLille).

Titre: Rôle des variants d'histones macroH2A dans la transition épithélio-mésenchymateuse et la chimiorésistance dans le cancer du pancréas

Tuteur: **Mouloud SOUIDI**, Canther, UMR 1277 Inserm / UMR 9020 CNRS, Equipe « Mucines, cancer et résistance aux drogues » Bâtiment Cancer, Rue Polonovski, LILLE – Tel: 03 20 29 88 59 – mouloud.souidi@inserm.fr

L'adénocarcinome pancréatique est un cancer métastatique et fortement chimiorésistant. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un programme biologique qui joue un rôle clé dans le développement de métastases et la résistance aux chimiothérapies. Plusieurs voies de signalisation et facteurs de transcription régulant la TEM ont été identifiés, cependant la régulation épigénétique de la TEM reste mal connue. Les variants d'histones jouent un rôle clé dans la régulation épigénétique et l'expression des gènes dans les cancers. Parmi eux, macroH2A, un variant impliqué dans la reprogrammation des cellules souches et la progression du cancer. Deux gènes codent pour les protéines macroH2A1 et macroH2A2 qui diffèrent dans leurs localisations génomiques et leurs niveaux d'expression selon les types cellulaires.

Nos résultats préliminaires montrent que l'expression de macroH2A varie très rapidement après l'induction de la TEM par le TGF β . Le projet de Master 2 vise à élucider le rôle de ces variants dans la TEM et la chimiorésistance dans le cancer du pancréas. La compréhension des mécanismes épigénétiques impliquant macroH2A dans la TEM pourrait permettre l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et/ou de potentiels biomarqueurs de réponse aux traitements.

Méthodologie: Culture cellulaire (adhérentes et en sphères), transfection/établissement de lignées stables, CRISPR/Cas9, tests de chimiorésistance, extraction de protéines/ARN, RT-qPCR, Western blot, immunofluorescence, immunoprécipitation, Immunoprécipitation de la chromatine (ChIP).

Titre: Exploration des mécanismes de résistances aux thérapies ciblées dans la Maladie de Waldenström

Tuteur : **Stéphanie POULAIN**, Equipe CANTHER, UMR 1277 /CNRS UMR 9020 : Equipe « Facteurs de persistance des cellules leucémiques », Institut contre le Cancer de Lille (IRCL), Plateforme de Génomique, Laboratoire d'Hématologie Cellulaire, CHRU de Lille – Tel : 03.20.44.47.83 - Mail : Stephanie.POULAIN@CHRU-LILLE.FR / stephanie.poulain@univ-lille.fr

La Maladie de Waldenström (MW) est une hémopathie lymphoïde chronique B rare. La mutation gain de fonction MYD88L265P est identifiée chez 90% des patients (pt). L'utilisation de l'ibrutinib, inhibiteur de la kinase BTK activée par MYD88 et l'émergence d'autres thérapies ciblées (inhibiteur de PI3K ou de Bcl2) a marqué un cap décisif dans la prise en charge thérapeutique de la MW. Des résistances sont toutefois décrites. Une dépendance fonctionnelle de ces cellules résistantes à d'autres voies de signalisation peut apparaître devenant ainsi le « talon d'Achille » de la cellule tumorale pour une autre thérapie ciblée. C'est le concept de létalité synthétique. Mieux comprendre ces mécanismes de résistance est donc nécessaire pour optimiser les nouvelles combinaisons thérapeutiques. L'objectif du projet est d'analyser les mécanismes de résistance aux thérapies ciblées dans la MW. Des lignées cellulaires de MW résistantes aux principales thérapies ciblées sont disponibles. Une étude de l'évolution clonale sera réalisée par des techniques de génomique à haut débit. A partir de cette caractérisation moléculaire, les mécanismes de létalité synthétique seront recherchés à partir des réseaux fonctionnels dérégulés afin d'identifier de nouvelles classes ou combinaison thérapeutiques actives sur les cellules résistantes. Les facteurs de résistances identifiés dans les modèles seront validés par l'étude de cellules primaires de pts résistants (accès aux biobanques protocolaires nationales). Ce projet devrait permettre d'identifier de nouveaux biomarqueurs théranostiques et d'optimiser l'association de nouvelles classes thérapeutiques dans la MW en exploitant le concept de létalité synthétique.

Méthodologies envisagées: culture cellulaire, séquençage à haut débit (whole exome sequencing et/ou NGS ciblé, single cell), GEP et validation des cibles en QPCR et expression en cytométrie en flux, drug screening ...

Title: **Identifying the cellular and molecular role of a NODS-like receptor in a specific subset of phagocyte during colorectal cancer.**

Tutor: **Lionel POULIN** – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 03 20 87 72 44 – lionel.poulin@cnrs.fr

The Chamaillard's laboratory is interested in defining how Nods-like receptors contribute to microbial tolerance, host defence and antitumoral immunity, and how deregulation of several Nods-like receptors break down in Crohn's disease and colitis-associated colorectal cancer. Using a variety of techniques and complex genetic models, we have contributed to the field of mucosal immunology by identifying novel dendritic cell subsets and several pathways that underlie inflammation-driven carcinogenesis. Recently, we identified a NODS-like receptor involved in favoring colorectal cancer development in mouse and in human. As this unexpected pro-tumoral role has been identified in myeloid cells, the objective of the master project is to characterize the cellular and molecular mechanisms governing the exact role of this NODS-like receptor in phagocytic cells. This work implies the use of various techniques such as cytometry, cell culture, ELISA, Westernblot, histology, etc.

Titre: **Description paléopathologique d'une collection ostéologique documentée du musée d'histoire Naturelle de Lille**

Tuteurs: **Benoit BERTRAND**, Unité de Taphonomie Médico-Légale & d'Anatomie, Université de Lille, France. T. +33(0) 320 623 515 - benoit.bertrand@univ-lille.fr / **Carina MARQUES**, Department of Anthropology. University of Texas Rio Grande Valley, Texas, USA. Research Centre for Anthropology and Health (CIAS). University of Coimbra, Portugal. anac@ci.uc.pt

La paléopathologie se situe à l'interface entre les sciences biomédicales dont elle reprend la démarche diagnostique et les techniques d'analyse, et les sciences archéologiques et historiques qui lui fournissent ses supports d'étude. Le sujet proposé se donne pour objectif de reconnaître les traces de maladies sur une collection documentée de crânes hébergés au musée d'histoire Naturelle de Lille qui représentent un matériel d'étude précieux à la recherche paléopathologique. Grâce à l'application de protocoles paléopathologiques standard, une attention particulière sera portée sur la détection sur os sec des lésions ostéolytiques et ostéoblastiques. Les modèles de formation et de destruction osseuse, la topographie des lésions, leur extension et leur sévérité seront enregistrés, conformément aux directives paléopathologiques et biomédicales. Le raisonnement basé sur des observations macroscopiques sera confronté à des techniques d'imagerie non destructives comme la tomographie par rayons X et la radiographie. L'étude prévoit d'explorer le rôle de divers facteurs démographiques tels que le sexe ou l'âge au décès. Cette approche est particulièrement importante pour le diagnostic différentiel des maladies néoplasiques et infectieuses et contribue à valoriser, tout en la préservant, cette collection ostéologique.

Title: **Functional characterization of extracellular vesicles in acute myeloid leukemia**

Tutor: **Meyling CHEOK**, "Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies" - UMR9020 CNRS - UMR-S1277 Inserm - Team "Factors of Leukemic cell Persistence" -IRCL- Institute for Cancer Research in Lille - place de Verdun, LILLE - +33 (0)3 20 16 92 13 - meyling.cheok@inserm.fr

Acute myeloid leukemia (AML) is an inherently heterogeneous hematological malignancy and therapy for this aggressive disease occurring in both adults and in children largely relies on intensive chemotherapy. CD81 is a membrane protein and we have recently shown its abnormal expression on AML blasts and its relevance in AML prognosis. The role of CD81 in AML development remains largely unknown and may include its function the biosynthesis and processing of extracellular vesicles for which it is a known marker.

The objective of our study is to establish the link between the membrane expression of CD81 in blasts and the level of exosomes in the blood of AML patients at diagnosis.

We will use AML cell lines modified to have a differential expression of CD81 to explore mechanistic insights and will use primary AML samples taken at diagnosis and potentially at relapse to validate our results. CD81 expression will be studied by flow cytometry and other quantitative and qualitative methods. The exosomes will be isolated by differential ultracentrifugation and characterized by nanoparticle tracking analysis (NTA) and flow cytometry. Suitable and adapted methods for these studies will follow international guidelines.

To determine molecular mechanisms by which CD81 overexpression may lead to therapy resistance in AML, to predict drug resistance prior to treatment, and to discover potential new targeting strategies.

Titre: **Vaisseaux-sur-puces pour l'étude de l'angiogenèse tumorale modulées par les thérapies anti-cancéreuses.**

Tuteur: **Fabrice SONCIN** - CNRS IRL2820 LIMMS/IIS, SMMiL-E project, équipe Vaisseaux, Institut pour la Recherche sur le Cancer de Lille, Place de Verdun 59045 Lille - 03 20 29 56 96 - fabrice.soncin@inserm.fr

Les vaisseaux sanguins forment une barrière au passage efficace des cellules immunes et des thérapies vers les tissus tumoraux. Les vaisseaux sanguins sont également à l'origine de l'angiogenèse, la mise en place de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Nous créons des modèles de vaisseaux-sur-puces qui permettent, d'une part, de reproduire en 3D et sous perfusion des vaisseaux sanguins composés de cellules endothéliales et périvasculaires et, d'autre part, de moduler leur perméabilité et leur état d'activation envers les cellules de l'immunité. Le projet de M2R consiste à :

- modifier les dispositifs de vaisseaux sur puce actuels par micro-fabrication pour permettre d'y reproduire une angiogenèse induite par des facteurs de croissance ou des cellules tumorales,
- valider biologiquement le processus de bourgeonnement angiogénique induit dans les nouveaux dispositifs,
- étudier le rôle de cytokines pro-angiogéniques et de thérapies anti-cancéreuses modulant la barrière vasculaire et l'angiogenèse sur ces interactions cellulaires.

Ce projet sera encadré par un biologiste dans une équipe pluridisciplinaire. Il s'adresse à un.e étudiant.e intéressé.e par les aspects d'organes sur puce et de microfluidique appliqués à la biologie et souhaitant poursuivre sur par thèse d'Université.

Titre: Evaluation de l'intérêt du PV10 dans la prise en charge par Photothérapie Dynamique du Mélanome

Tuteur: **Laurent MORTIER**, Unité INSERM ONCO THAI/ Directrice de l'Unité : Nadira DELHEM - Laurent.MORTIER@CHRU-LILLE.FR

Les mélanomes sont les plus graves des cancers cutanés. De nombreuses stratégies ont été développées mais les cliniciens sont fréquemment désarmés notamment face à des métastases cutanées qui ne peuvent pas être retirées suite à leur nombre.

La Photothérapie Dynamique (PDT) est aujourd'hui une approche innovante et non invasive consistant à utiliser un photosensibilisateur (PS) capable d'être activé à une longueur d'onde spécifique. Son activation permet en présence d'oxygène de produire des ROS et de détruire ainsi les cellules tumorales. Par ailleurs nous avons pu démontrer que la PDT était capable d'induire une réponse immunitaire pouvant induire une destruction de métastases situées à distance du site de traitement par PDT (effet abscopal).

Le PV10 est une solution à 10% de Rose Bengale capable d'induire une réponse immunitaire qui a pu être évaluée dans plusieurs essais cliniques ayant démontré l'efficacité de cette stratégie thérapeutique dans la prise en charge du mélanome.

Le PV10 est par ailleurs un PS capable d'induire une réaction de PDT.

L'objectif de notre travail est donc d'évaluer l'intérêt du PV10 dans la prise en charge par PDT du mélanome. Ce PS ayant la capacité d'induire à lui seul une réponse immunologique induisant un effet clinique, nous souhaitons dans le cadre de ce travail évaluer l'intérêt de la PDT à induire une réponse immune amplifiée par rapport au PV10 utilisé en monothérapie.

Titre: Multiplatform modelling for improving immunotherapies efficacy by targeting the suppressive properties of tumour stroma.

Tuteur: **Nilmara DE OLIVEIRA ALVES BRITO** – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 0359317290 - nilmara.de-oliveira-alves-brito@inserm.fr

Only a fraction of treated patients with colorectal cancer responds to immunotherapies or immune checkpoint inhibitors (ICI). We hypothesize that complex interactions between immunosuppressive stromal cells and tumor-infiltrating immune cells are critical for therapy responses, which may be recapitulated by advanced organotypic cell- and tissue cultures under carefully optimized and validated conditions. We anticipate that the identification of novel pharmaceutical targets may improve the efficacy of ICIs. To this end, the Master student will use a synthetic, biomimetic scaffold and native hydrogels, coupled with 3D bioprinting and microfluidics, to generate engineered microtissues with defined and tuneable TME composition, stiffness, and porosity. This panel of model systems will be thoroughly characterized, validated and compared to each other and to the original primary tumour biopsies, to monitor the faithful retention or gradual loss of stromal and immune cell populations over time. The Master student will monitor the effects of physical stress conditions and genotoxic bacteria on tumor, stromal and immune cells, and their interactions. This is a prerequisite to perform longer-term in vitro drug and chemosensitivity assays. The Master student will also establish standardized protocols for cost-effective, robust in vitro assays, to characterize therapy-induced dynamic changes by single-cell RNA sequencing and high content confocal microscopy. Specifically, we will monitor critical cellular processes, including immunogenic cell death, calcium signalling,

Parcours Immunité, Inflammation et Infection

Sujet : Rôle des glycosaminoglycanes du glycocalyx endothélial glomérulaire dans la physiopathologie du syndrome hémolytique et urémique atypique.

Tuteur : **Marie FRIMAT**, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

L'identification, chez plus de 50% des patients, de mutations des protéines régulant le complément suggère une implication forte de ce système dans les lésions endothéliales du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Ces mutations ne constituent, cependant, que des facteurs de susceptibilité et les mécanismes menant de l'activation dérégulée du complément à une microangiopathie thrombotique (MAT) rénale restent mal compris. Parmi les acteurs peu caractérisés, susceptibles de moduler la réponse au complément à la surface de l'endothélium figure le glycocalyx. Recouvrant les cellules endothéliales, cette structure riche en héparanes-sulfates participe en effet à lier le facteur H (FH), principal régulateur de la voie alterne du complément.

Nos données actuelles issues d'une cohorte monocentrique de patients-MAT suggèrent une association entre SHU, altération des héparanes-sulfates et activation tissulaire du complément. Dans le cadre de ce projet, nous compléterons l'analyse par une caractérisation des dépôts de FH et protéines apparentées sur les biopsies rénales de patients. Nous évaluerons sur modèle cellulaire endothélial, en situation statique et dynamique (chambre de flux), si la modulation du glycocalyx (dégradation enzymatique ou sous l'effet de l'hème / stimulation pharmacologique) influence le niveau d'activation du complément à la membrane ainsi que les capacités de liaison du FH. L'impact surajouté d'un FH déficient (sérum déplété) dans ce modèle sera également évalué. L'amélioration des connaissances de la physiopathologie et des facteurs de susceptibilité du SHUa pourrait permettre d'envisager de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

Matériels et méthodes : isolement d'HUVECs, culture de cellules endothéliales primaires en conditions statique et dynamique ; sur cellules endothéliales : Cytométrie de flux, Immunofluorescence (IF), ELISA, RT-qPCR, Respiration mitochondriale ; sur biopsies : Immunohistochimie, IF.

Sujet : Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans la physiopathologie des microangiopathies thrombotiques.

Tuteur : **Marie FRIMAT**, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger. marie.frimat@univ-lille.fr

L'activation excessive du complément, puissant système de l'immunité innée, est particulièrement impliqué dans le syndrome hémolytique et urémique atypique, prototype de microangiopathie thrombotique (MAT) à tropisme rénale. Cependant, les mécanismes conduisant de cette activation à l'acquisition d'un phénotype endothélial pro-inflammatoire restent mal compris. Nos résultats, au laboratoire, ont mis en avant le rôle du Récepteur aux produits de la glycation avancée (RAGE, receptor for advanced glycation end products) en tant que lien entre le système du complément et l'activation endothéliale, en particulier en condition hémolytique.

Ce projet propose de préciser ce lien à travers une approche transversale : 1- caractérisation du RAGE, de ses ligands et du complément sur des biopsies rénales de patients ayant présenté une MAT; 2- à partir d'échantillons murins WT ou RAGE KO préalablement récoltés, étude de l'impact de l'hème (produit de l'hémolyse) sur l'expression de RAGE, de ses ligands, des produits d'activation du complément ; 3- étude sur modèle cellulaire endothélial in vitro dans lequel le RAGE sera bloqué de l'impact d'une exposition à l'hème sur l'activation du complément et l'acquisition d'un profil proinflammatoire et prothrombotique (cette 3ème étape sera réalisée en fonction du temps restant).

Nous préciserons ainsi le rôle du RAGE dans les pathologies liant le complément et activation endothéliale et pourrons dégager de potentiels nouveaux axes thérapeutiques.

Matériels et Méthodes : isolement d'HUVECs, culture de différents types de cellules endothéliales primaires (HUVEC, glomérulaire, derme, pulmonaire) ; à partir d'échantillons murins : Immunohistochimie, Immunofluorescence, RT-qPCR ; sur cellules endothéliales (selon temps disponible): Cytométrie de flux, Immunofluorescence, ELISA sur surnageants, RT-qPCR, Respiration mitochondriale.

Sujet : Effet d'une supplémentation en glutamine avant greffe de moelle sur le renforcement de la barrière intestinale dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHDA)

Tuteur : **David SEGUY** - INFINITE – UMR1286 Inserm, Faculté de Médecine - Pôle recherche, 59045 Lille. Tél: 06 65 39 32 12 david.seguy@univ-lille.fr

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), constitue le traitement de référence des hémopathies malignes. Chez ces patients, la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHDA), qui correspond à l'alloréactivité des lymphocytes T du donneur vis à vis des antigènes du patient, constitue la première cause de mortalité. Chez ces patients, la dénutrition et le jeûne augmentent le risque de GvHDA. Inversement, notre équipe a montré qu'une nutrition entérale débutée le lendemain de la greffe, probablement grâce à son action trophique sur l'intestin, diminue la fréquence et la gravité de la GVHDA. Nous avons également montré qu'avant la greffe, un taux plasmatique de citrulline bas est associé à la survenue d'une GvHDA sévère après la greffe. Cette citrulline est uniquement produite, à partir de la glutamine contenue dans les protéines de l'alimentation, par les entérocytes qui ont un rôle déterminant dans la barrière intestinale.

Nous souhaitons démontrer qu'une supplémentation en glutamine débutée avant une allo-CSH est capable de diminuer la prévalence et la sévérité de la GvHDA chez la souris.

Des souris femelles B6D2F1 seront conditionnées par irradiation, puis recevront une allogreffe de moelle à partir de souris donneuses C57BL/6. Dans la semaine précédant la greffe, ces souris recevront en plus de leur alimentation habituelle, soit de la glutamine, soit un placebo administrés quotidiennement par gavage. La sévérité de la GvHDA sera évaluée sur le score clinique, l'histologie intestinale (taille des villosités et des cryptes, étude de la prolifération, de l'apoptose et des protéines de jonction), le taux de citrulline et de cytokines circulantes, l'existence d'une translocation bactérienne intestinale.

Sujet : Etude sur organoïdes intestinaux humains des effets des microplastiques alimentaires

Tutrice : **Mathilde BODY-MALAPEL** – INFINITE U1286 – Faculté de Médecine Pôle Recherche, Université de Lille – 03 20 97 42 33 – mathilde.body@univ-lille.fr

Les microplastiques peuvent soit être fabriqués intentionnellement, soit provenir de la fragmentation de plastiques plus larges. Ils sont ubiquitaires (environnement, air, eaux). A ce jour, les microplastiques ont été détectés dans les eaux de boisson, le sel, la bière, le miel et les fruits de mer (Toussaint et al., 2019), et également dans les biberons des nourrissons (D. Li et al., 2020). Cela conduit à un intérêt croissant des scientifiques et du public en général sur les impacts sanitaires de l'exposition aux microplastiques. Des données récentes suggèrent que l'ingestion de certains microplastiques induit une dysbiose et des dysfonctions intestinales dans plusieurs modèles animaux dont la souris (Hirt and Body-Malapel, 2020; B. Li et al., 2020). Une étude a montré que des microplastiques sont présents dans les selles humaines (Schwabl et al., 2019). Pourtant les effets de l'ingestion de microplastiques sur la santé intestinale chez l'homme ne sont pas connus.

Des organoïdes intestinaux humains seront générés à partir d'échantillons chirurgicaux ; les effets de microplastiques représentatifs de la contamination alimentaire humaine seront analysés sur la prolifération, la transdifférenciation et le statut inflammatoire des organoïdes (analyses morphométriques, immunohistochimie, et quantification par PCR en temps réel de marqueurs de différenciation cellulaire, de cytokines et de chimiokines). Ce projet permettra de caractériser les effets immunotoxiques des microplastiques alimentaires sur l'épithélium intestinal humain.

Title : **Dissecting key factors for apicomplexan parasite proliferation using *Toxoplasma gondii* as a model.**

Tutor : **Mathieu GISSOT** - CIIL – CNRS UMR 8204 - Institut Pasteur de Lille – Equipe BAP - Laboratoire de Biologie cellulaire et moléculaire du Toxoplasme - 1, rue du Professeur Calmette, 59000 Lille - Bureau: 0359317430 - mathieu.gissot@pasteur-lille.fr

Toxoplasma gondii is responsible for toxoplasmosis, a disease of importance for pregnant women and immuno-deficient patients. *T. gondii* is an eucaryotic unicellular pathogen member of the apicomplexa phylum which includes other parasites of medical and veterinary interests. The pathogenesis of these parasites is based on their ability to divide in order to multiply efficiently and rapidly while producing a large number of parasites. The division of these parasites is controlled by the centrosome. However, the composition and centrosome structure of apicomplexes remains largely unknown suggesting the presence of a large number of apicomplex-specific proteins. Using *T. gondii* as a model Apicomplexa, we propose to dissect the role of new centrosomal proteins that were identified in a previous study [1]. We will produce mutants for centrosomal proteins and inspect their localization together with known markers of the centrosome using state-of-the-art imaging techniques. The consequences of the conditional expression of these proteins will also be examined. The selected trainee will gain significant experience in molecular and cellular biology. In the longer term, this study aims at identifying new therapeutic targets for future therapies against these parasites.

1. Khelifa AS, Guillen Sanchez C, Lesage KM, Huot L, Mouveaux T, Pericard P, et al. TgAP2IX-5 is a key transcriptional regulator of the asexual cell cycle division in *Toxoplasma gondii*. Nat Commun. 2021;12: 116. doi:10.1038/s41467-020-20216-x

Title : **Identification of cellular partners of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.**

Supervisor : **Sandrine BELOUZARD**, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe virologie moléculaire et cellulaire. Email : sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr

Coronaviruses are enveloped viruses with a positive single-stranded RNA. Three viral proteins are anchored in the envelope : the spike protein (S), the small envelope protein (E) and the membrane protein (M). The spike protein is involved in viral entry whereas M and E are involved in viral assembly. The M protein is the most abundant component of the viral envelope, it is considered as the motor of viral assembly. Indeed, the M protein has been shown to interact with all the others structural proteins and the co-expression of M and E is sufficient to induce the production of virus-like particles (VLPs). Coronavirus assembly occurs in the intermediate compartment between the endoplasmic reticulum and the Golgi (ERGIC). Knowledge on the mechanisms of coronavirus morphogenesis are still partial. The aim of this project is to better characterize the role of the M protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in viral assembly. More precisely our goal is to identify host cellular factors that interact with the M protein and that may be involved in viral assembly. The role of these factors will then be characterized.

Titre : **Etude du rôle des IgG spécifiques du microbiote dans les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Tuteur : **Bertrand MERESSE**, INSERM U1286/ INFINITE Faculté de Médecine Lille - Pôle Recherche – 03.20.62.34.78 - bertrand.meresse@inserm.fr

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, sont des pathologies qui se caractérisent par un cortège de symptômes digestifs en lien avec la détérioration de la muqueuse intestinale (douleurs abdominales, nausées, troubles du transit, anémie et perte de poids). Bien que non mortelles, les MICI sont toujours incurables et très handicapantes.

Si leur étiologie et leur physiopathologie sont encore mal connues, de nombreuses études chez l'homme et dans des modèles animaux suggèrent que l'inflammation intestinale chronique est le résultat d'une réponse immunitaire aberrante dirigée contre des antigènes du microbiote intestinal, et survenant chez des individus génétiquement prédisposés. La dysbiose du microbiote intestinal et la dysrégulation du système immunitaire vis-à-vis d'antigènes bactériens occupent une place centrale dans ce paradigme. On trouve, notamment chez les malades des niveaux élevés d'immunoglobulines G (IgG) circulantes dirigées contre les antigènes de la flore commensale (anti-oligomannane de *Saccharomyces cerevisiae*, -flagelline, -porine3 C d'*Escherichia coli*, -protéine de *Pseudomonas fluorescens* ...). Le rôle de ces anticorps (Ac) dans la physiopathologie des colites n'est cependant pas encore établi. Ils pourraient avoir un effet délétère en contribuant à l'activation de cellules immunitaires proinflammatoires dans l'intestin ou au contraire, avoir un effet bénéfique en neutralisant les bactéries commensales qui s'infiltrent dans la muqueuse à travers les lésions intestinales. Pour définir le rôle des IgG dirigés contre les bactéries commensales, nous utiliserons le modèle de colite spontanée chez le rat transgénique HLA-B27, dans lequel nous avons pu corrélérer l'apparition de la colite à une augmentation des Ac spécifiques de microbes commensaux. Des rats seront immunisés avec des antigènes bactériens ou seront traités avec des injections d'IgG polyvalentes (IVIg) afin d'augmenter ou de neutraliser les effets des Ac spécifiques du microbiote sur la colite.

Titre : **Identification des cellules productrices d'interleukine-23 au cours des pneumonies à *Klebsiella pneumoniae*.**

Tuteur : **Laurie VAN MAELE**, Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe Bactéries, Antibiotiques et Immunité, 1 rue du Pr. Calmette, 59019 Lille Cedex ; Tél : 03.20.87.11.94 ; Email : laurie.van-maele@inserm.fr

L'interleukine-22 et l'interleukine-17 jouent un rôle crucial dans la défense de la muqueuse pulmonaire contre les bactéries responsables de pneumonies comme *Klebsiella pneumoniae*. L'interleukine-23 (IL-23) contrôle l'activation de cette réponse immunitaire protectrice. Le projet a pour but d'identifier la (ou les) population(s) cellulaire(s) produisant IL-23 dans le poumon au cours de l'infection à *Klebsiella pneumoniae*. Pour cela, un modèle murin de pneumonie à *Klebsiella pneumoniae*, mis en place au laboratoire, sera utilisé. Le phénotype des cellules productrices d'IL-23 ainsi que les mécanismes impliqués dans leur activation seront analysés par cytométrie en flux, RT-PCR et ELISA. Ce projet devrait permettre de mettre en évidence des cibles thérapeutiques potentielles et/ou des molécules candidates pour développer des immunothérapies innovantes contre les pneumonies.

Titre: **Role of $\Delta 9$ -desaturase activity in the bone loss related to osteoporosis *in vivo* and *in vitro***

Tutrice : **Alexandrine DURING**, Marrow Adiposity and Bone Laboratory, MABLab ULR 4490, Université de Lille, France - Tel: +33 3 20 16 79 89 - Email: alexandrine.during@univ-lille.fr

Osteoporosis (OP) is a silent and age-related disease characterized by a progressive reduction of bone mass correlated with an increased bone marrow adiposity. Our hypothesis is that local lipids originated from bone marrow adipocytes might accumulate in the vicinity of bone cells and affect their survival and functions, and thus play a key role in the bone loss during OP development. We reported that two stearoyl-CoA desaturase indexes were increased in rat OP femurs (During et al, 2020 Calcif. Tissue Inter.); data that were recently confirmed at earlier stages of OP development (data unpublished yet).

This Master's work will be part of the on-going LIPIDO's project and will have to evaluate the contribution of the $\Delta 9$ -desaturase: 1°) *in vivo*, by using the ovariectomized OVX rat model and studying gene expression profiling associated to the lipid metabolism, particularly genes involved in the *de novo* lipogenesis, and 2°) *in vitro*, by using an osteoblast culture model susceptible to produce matrix vesicles and studying various molecules, such as 18:1/18:0 or an $\Delta 9$ -desaturase inhibitor, on the process of mineralization.

Outcomes of this work should allow us to understand better the implication of $\Delta 9$ -desaturase activity - a *de novo* lipogenesis marker that is increased in several metabolic syndromes – in OP.

We are looking for a motivated candidate with a solid background in molecular biology, preferably in the lipid area, with an experience in cell culture, aware of good laboratory practices, and with a good English level. The financing of the internship will be fully covered by the LIPIDO's project (supported by MSDAvenir).

Titre : **Utilisation de nanoparticules pour révolutionner le traitement contre la tuberculose.**

Tuteur : **Arnaud MACHELART**, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille U1019 UMR 9017, Institut Pasteur Lille, Eq. CGIM (Priscille Brodin) - 03 20 87 12 04 - arnaud.machelart@inserm.fr - priscille.brodin@inserm.fr

Mycobacterium tuberculosis, l'agent infectieux responsable de la tuberculose, tue chaque année 1,6 millions de personnes. Le traitement actuel, administré par voie orale, est contraignant, coûteux et responsable de nombreux effets indésirables. Dans ce projet de recherche, nous proposons d'utiliser des nanoparticules originales à base d'oligosaccharides (poly--cyclodextrines ou pCD) pour améliorer les traitements actuels contre la tuberculose. Ce projet ambitieux est interdisciplinaire et repose sur de solides preuves de concept. Pour répondre à nos questions, nous utiliserons des technologies de pointes comme la cytométrie en flux et la microscopie à haut contenu.

Nous avons démontré que l'encapsulation d'antibiotique dans ces nanoparticules et leur administration directement dans les poumons, l'organe principalement touché par la tuberculose, augmentaient considérablement l'efficacité du traitement en faveur de l'administration par voie orale chez la souris. De plus, nous avons découvert que ces particules « nues » (en l'absence d'antibiotique) avaient la particularité intrinsèque d'améliorer les défenses de l'hôte et donc de diminuer la charge bactérienne. Sur base de ces résultats publiés en 2019 (Machelart et al., ACS Nano 2019), nous proposons dans ce projet de recherche d'étudier en profondeur, au niveau fondamental et appliqué, ces observations. Dans ce projet, nous voulons développer un outil qui permettra d'améliorer le traitement contre la tuberculose en – augmentant la biodisponibilité des antibiotiques actuels au site d'infection et – en stimulant les défenses de l'hôte (thérapie dirigée par l'hôte). A travers ce projet, le candidat aura l'opportunité d'acquérir de nombreuses compétences dans différents domaines comme la microbiologie cellulaire, la manipulation d'agents infectieux, l'expérimentation animale et la microscopie à haut contenu.

Titre: **Régulation métabolique de la fonction et de la migration des cellules dendritiques: impact sur le psoriasis**

Tuteur: **David DOMBROWICZ**, UMR 1011 Inserm, Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille. 0320877967 – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Contexte. Le psoriasis est une pathologie cutanée inflammatoire chronique affectant 3% de la population générale. Nous avons montré qu'un régime riche en graisses (ou des concentrations élevées d'acides gras) exacerbe le développement du psoriasis in vivo et dans un modèle in vitro en altérant le métabolisme des cellules dendritiques (DC), notamment la glycolyse et le cycle des pentose phosphate, conduisant à une augmentation de la production d'IL-23 (Mogilenko et al. Cell 2019). Cependant l'impact des acides gras et d'autres composés majeurs associés aux pathologies métaboliques (glucose, cholestérol), sur la migration des DC, une étape essentielle dans le processus inflammatoire, est peu caractérisé.

Objectif. Le Master 2 visera évaluer l'impact des acides gras, du glucose et du cholestérol sur la migration et les fonctions des DC.

Méthodes. Dans un modèle murin de psoriasis exacerbé par l'alimentation, le phénotype et la migration des DC sera analysée par diverses techniques: cytométrie de flux, RNA-seq sur cellules uniques, mesures du métabolisme intracellulaire (SCENITH). Des tests fonctionnels seront réalisés in vitro (production de cytokine, présentation antigénique).

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Stoyan Ivanov (LP2M, Nice).

Mots clé. DC, métabolisme, migration, psoriasis, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Titre : **Caractérisation fonctionnelle du pathovar E. coli adhérent et Invasif (AIEC).**

Tuteur : **Marie TITECAT** - Infinite - U1286 - Tel : 03.20.44.49.44 - email : marie.titecat@univ-lille.fr

Le pathovar adhérent-invasif de la bactérie Escherichia coli (AIEC) est retrouvé au sein du microbiote intestinal avec une plus forte prévalence chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Toutefois, peu de données sont disponibles sur les niveaux de virulence de ces souches et la clonalité individuelle des bactéries issues des sujets sains et des patients. L'objectif principal du travail est l'étude de l'impact de différents clones AIEC sur l'intégrité de la barrière intestinale. Une approche cellulaire permettra de mesurer la résistance électrique transépithéliale de monocouches de cellules intestinales différenciées, cultivées sur inserts type « transwell ». Ce modèle in vitro permet ainsi de définir un compartiment basal et apical et traduit l'intégrité de l'épithélium. La perméabilité transmembranaire baso-latérale et apico-basale seront également évaluée in vitro en mesurant le passage de polymères (flux de dextran fluorescent) à différentes cinétiques d'infections et caractériser la physiopathologie de différents clones d'AIECs. Enfin, des stratégies thérapeutiques préventives seront abordées en utilisant des souches microbiennes probiotiques pour renforcer la barrière et limiter l'adhésion/invasion des AIECs

Mots clés : Pathobiontes - Inflammation – Barrière épithéliale – Perméabilité intestinale - Probiotiques

Compétences attendues : Compétences en microbiologie et en culture cellulaire. Rigueur, autonomie et esprit critique. Bonne connaissance de la physiologie intestinale normale et pathologique (inflammatoire) et du microbiote.

Titre : Analyse des cellules myéloïdes dans le traitement antibiotique de la pneumonie à *Klebsiella pneumoniae*.

Tuteur : **Christelle FAVEEUW**, Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe Bactéries, Antibiotiques et Immunité, 1 rue du Pr. Calmette, 59019 Lille; Tél : 0320871186 ; Email : christelle.faveeuw@inserm.fr

Klebsiella pneumoniae provoque des pneumonies chez l'homme. Les bêta-lactamines sont des antibiotiques de 1ère intention contre ces infections. Cependant, la résistance à ces antibiotiques ne cesse d'augmenter. Pour pallier à ce problème, la modulation de l'immunité représente une piste pertinente. Notre hypothèse est que l'immunité innée, principalement les cellules myéloïdes, sont affectées par le traitement antibiotique de l'infection, accélérant ainsi l'activité antibactérienne du médicament.

Notre objectif est (i) d'analyser la myélopoïèse d'urgence et de caractériser les cellules myéloïdes pulmonaires au cours de l'infection à *K. pneumoniae* et (ii) d'évaluer l'effet du traitement à la ceftriaxone sur la dynamique de cette réponse.

Pour ce faire, nous analyserons en fonction du temps les monocytes/macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques ainsi que leurs précurseurs dans la moelle osseuse (approches de cytométrie en flux). La production de médiateurs inflammatoires et la phagocytose, seront analysés par cytométrie en flux, RT-PCR et ELISA. Ainsi, cette démarche constitue la première approche dans l'identification des cellules myéloïdes contribuant à l'efficacité de l'antibiotique.

Title : Role of IL-33 in cerebral malaria, particularly in blood–brain barrier

Tutor : **Corine GLINEUR**, CILL-Centre Infection et Immunité de Lille, Inserm U1019-CNRS 9017, Univ Lille Nord de France, Institut Pasteur de Lille. Team : Tropical Biome & Immuno-Pathophysiology (TBIP-Dir : S. PIED) 1, rue du Pr Calmette 59019 Lille, Tél : 33 (0) 3.20.87.73.28 - Email : corine.glineur@pasteur-lille.fr

Cerebral malaria (CM) is a lethal immunopathological disorder induced by *Plasmodium falciparum* infection. It is characterized by i) the sequestration of infected red blood cells (iRBCs) in cerebral microvascular beds and ii) a strong neuroinflammation. The rationale of the project is based on our finding that in a mice model, upon *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) infection, Interleukin-33 (IL-33) levels are higher in serum and brain of CM+ compared to CM- mice. However, the detrimental role of IL-33 during CM remains unexplored. IL-33 is known to increase expression of ICAM-1 and CD36, 2 mediators of the binding of iRBCs to endothelial cells (ECs) during CM, and to promote vascular permeability. We hypothesize that IL-33 could disrupt the blood–brain barrier (BBB) by favoring the binding of iRBCs to the brain ECs and the neuroinflammatory process. The major objective of this project is to understand the role of the IL-33/ST2 axis in CM i) in the process of brain inflammation and ii) in inducing permeability of the BBB.

Title : **Role of mucin glycosylation in Helicobacter pylori adhesion to the gastric epithelium and alternative strategies in H. pylori treatment in children**

Tuteur : **Catherine ROBBE-MASSELOT** – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle – 50 avenue de Halley – tél : 0362531738 – courriel : catherine.robbe-masselot@univ-lille.fr

Helicobacter pylori is a Gram-negative bacteria which specifically colonizes human stomach and infects more than half of the world's population. Although most people are asymptomatic, H. pylori infection may cause different affections like gastritis, duodenal ulcer, intestinal metaplasia or gastric cancer. In adults, up to 94 % of patients with gastric carcinoma are infected with H. pylori, infection mainly occurring during childhood. For these reasons, the diagnosis and treatment of H. pylori infection in children are of great importance. There is a large body of evidence indicating profound differences between infection in children and adults, including epidemiology, pathogenesis, host response, clinical features as well as treatment strategies. Therefore even though the adhesion process in adults has been extensively studied, the resulting data cannot be directly transposed to children and there is a challenging need to better understand pathogenesis of H. pylori infection during childhood. Among differences between adults and children, the first steps of adhesion of bacteria to the gastric mucosa should be mediated by different host mucin O-glycans. Thus, our project aims at identifying which glycan structures are specific of mucus infected by H. pylori in children and which glycans specifically expressed in infected children play a role in the adhesion of H. pylori to the mucus. Mucins will be isolated from gastric juices of children addressed for upper GI endoscopy (at Saint Vincent Hospital) without signs of clinical gastritis or children presenting clinical gastritis, respectively negative and positive for H. pylori. Different specific pediatric H. pylori eradication antibiotic-based-regimens have been used but most of those antibiotic-based regimens are associated with emergence of H. pylori multi-resistant strains or development of intestinal bacterial overgrowth responsible for recurrent abdominal pain and vomiting. They also lead to the emergence of abnormal intestinal microbiota, increasing invasive bacterial translocation and weakening the commensal child's intestinal microbiota and immune system. Thus, alternative treatments to antibiotics are urgently needed for this infection in children due to an insufficient eradication rate and very strong side effects. The goal of this project is to develop novel strategies aiming at blocking bacterial mucosal colonization by interfering with the adhesion of H. pylori to its targeted mucin O-glycans. These molecules will be glycomimetics, designed to mimic the glycans used as ligand by H. pylori to adhere to mucins.

Titre: **Etude sur la descendance des modifications épigénétiques induites par une exposition gestationnelle aux nanoparticules.**

Tuteur: **Cécile VIGNAL** – U1286, Institute for Translational Research in Inflammation (INFINITE). Faculté de Médecine, Pôle Recherche, 4ème étage Centre. 03 20 97 42 33 - cecile.vignal2@univ-lille.fr

Les avancées récentes de la nanotechnologie ont mené à une augmentation de l'utilisation et de la production de nanoparticules. En raison de leurs propriétés uniques, les nanomatériaux permettent des innovations de rupture dans de nombreux secteurs d'activité tels que la santé, l'automobile, la construction, l'agroalimentaire ou l'électronique. L'appareil respiratoire constitue la voie principale de pénétration des nanoparticules. Elles peuvent également se retrouver dans le système gastro-intestinal après avoir été ingérés ou après déglutition lorsqu'elles ont été inhalées. Les nanoparticules peuvent également traverser les barrières biologiques et transloquer via la circulation sanguine vers d'autres organes cibles. Les connaissances sur la toxicité des nanomatériaux demeurent parcellaires.

Dans cette étude, nous avons exposé par instillation intratrachéale des souris femelles gestantes à des nanoparticules d'or, d'argent ou de cérium. Nous avons observé que cette exposition gestationnelle avait un impact sur l'inflammation et le stress oxydant mesurés dans le tube digestif des souriceaux.

Durant cette année de Master 2, nous souhaiterions étudier les mécanismes épigénétiques qui pourraient expliquer ces altérations. Ainsi, nous quantifierons l'expression de gènes impliqués dans les phénomènes de méthylation et d'acétylation. Nous réaliserons également une étude transcriptomique globale de l'expression des miARN. Ces études seront complétées par une analyse du méthylome.

Title: **Mechanisms of noroviruses binding and entrance in infected cells**

Supervisor: **Ghaffar MUHARRAM** - U1019-UMR9017 Institut Pasteur de Lille, team « Cellular Microbiology and Physics of Infections », rue du Pr. Calmette 59019 Lille, 0320871033 - ghaffar.muhammad@pasteur-lille.fr

Enteric viruses circulate in the digestive tract due to common food and water contamination. 80 to 90% of gastroenteritis from viral origin are caused by a small, non-enveloped, single strain RNA (+) virus, named Norovirus. The very high contamination rate of Noroviruses makes them a heavy economic burden.

The entrance of noroviruses in host cells remains mysterious, since it does not depend on any of the known classical endocytic pathways. Several studies suggest that carbohydrates residues are critical for viral binding during the transit in the lumen of the digestive tract and might even facilitate cellular entry of the virus. Mechanistic details concerning the identification of the glycan residues implicated in such interactions with noroviruses are still missing.

Using the mouse norovirus (MNoV) or virus like particles mimicking viruses able to infect human cells (HuNoV), we propose 1)- to identify glycan residues present in the mucus of the digestive track that have interacting capacities with noroviruses, 2)-explore if viral entrance can be compete out with synthesized glycan decoys as a strategy to prevent infection.

This project requires excellent skills in cell biology, biochemistry and confocal microscopy.

Sujet : **Des peptides antimicrobiens (PAMs) nouvellement identifiés chez organismes abyssaux pour traiter les maladies respiratoires causées par des souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques conventionnels**

Co-Tuteurs : **Aurélié TASIEMSKI et Céline WICHLACZ** - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL), équipe CGIM, Inserm U1019, CNRS UMR9017, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, Bâtiment IBL, 1 rue du Professeur Calmette, Lille - aurelie.tasiemski@univ-lille.fr et celine.wichlacz@univ-lille.fr / celine.wichlacz@cnrs.fr

Les agents causant des infections pulmonaires, tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Mycobacterium tuberculosis* représentent des menaces importantes pour la santé publique. L'émergence de souches multirésistantes aux médicaments conventionnels (MDR) nécessite de façon urgente le développement de nouveaux antibiotiques. Dans le contexte actuel d'antibiorésistance, les peptides antimicrobiens (PAMs) issus de vers extrêmophiles semblent être une source de nouveaux antibiotiques intéressante. A la différence de ceux issus d'organismes terrestres, ils offrent une salino-résistance naturelle mais aussi une tolérance aux variations de pH et de température. Des milliers d'années d'évolution ont naturellement sélectionné ces PAMs actifs contre les protéobactéries (famille dont font partie la plupart des MDR) dans des conditions physico chimiques extrêmes.

Ce projet vise à étudier les propriétés biologiques des PAMs riches en cystéine récemment découverts chez des vers marins issus des sources hydrothermales profondes, qui sont actifs contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Mycobacterium tuberculosis*. L'objectif ultime est la génération de nouvelles thérapies antibactériennes ciblées contre ces souches afin de répondre aux besoins urgents de traitement des patients souffrant de maladies respiratoires. Le candidat sera formé à la microbiologie, à la culture cellulaire, aux expériences d'infection, à la manipulation de chimiothèques de composés avec cible procaryote et à l'imagerie par microscopie.

Titre : **Identification des mécanismes cellulaire et moléculaire impliqués dans le développement de la fibrose.**

Tuteur : **Lionel POULIN** – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 03 20 87 72 44 – lionel.poulin@cnrs.fr

La fibrose est le résultat final de réactions inflammatoires chroniques induites par une variété de stimuli, et est définie comme une suraccumulation de composants de la matrice extracellulaire, déclenchant la formation de cicatrices irréversibles. Il a été démontré que les cellules dendritiques (DC) s'accumulent dans les tissus fibreux, mais on sait peu de choses sur le rôle des DCs dans la fibrogenèse. Nos données plaident en faveur des cellules dendritiques comme cellule centrale pour induire une tolérance dans l'intestin. L'objectif de projet de master est de comprendre comment la tolérance tissulaire est orchestrée par des sous-ensembles de phagocytes et comment appliquer ces connaissances pour restaurer l'homéostasie dans des contextes physiopathologiques comme les maladies inflammatoires de l'intestin et les vascularites.

Title: **4BL cells: novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis**

Tutors : **Lennart MARS, Marion PRONO** – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis, Head Lennart MARS – 03.20.62.68.61 – Lennart.Mars@inserm.fr

The last decade has seen remarkable progress in the comprehension and clinical management of Multiple Sclerosis (MS). Undoubtedly an autoimmune disease, MS mobilises the full breath of the innate and adaptive immune response. The complexity of this chronic inflammatory disease goes beyond autoreactivity, implicating immune dysregulation caused by genetic predisposition, progressive immune-senescence and aging, and at the latest stages immune independent neurodegeneration.

We are working on a novel B cell subset that expands in the elderly (>65) and contributes to CD8 immune senescence. Our preliminary data suggests these B cells are augmented in MS patients and blunted by MS treatments. We thus hypothesise the pathogenic implication of these cells as they demonstrate a strong antigen presenting capacity, secrete inflammatory cytokines, express co-stimulatory molecules, migrate to sites of inflammation, and favorably expand T cells.

A motivated M2R student will study their frequency and phenotype in Multiple Sclerosis, in parallel we will study their function and pathogenicity in animal models.

Title: **Do sugars dictate the pathogenicity of auto-antibodies?**

Tutors : **Edmone DEWAELES / Lennart MARS** – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis, Head Lennart MARS – 03.20.62.68.61 – Lennart.Mars@inserm.fr

Antibodies (Abs) exert their function by binding to distinct Fc receptors and complement. The affinity of these interactions is traditionally ascribed to the Ab isotype. At least for IgGs this view is evolving. N-linked glycans are increasingly proposed to influence binding to the classical Fc-gamma receptors (FcγR).

We are studying the impact of Fc-glycosylation in MOG-antibody mediated demyelinating diseases. We have created unique animal models in which Fc-glycosylation controls the pathogenicity of MOG-autoantibodies. In addition, we have collected PBMCs and sera of patients with MOG-antibody associated disease. Using a translational approach, we study the molecular and cellular mechanisms by which Fc-glycosylation drives inflammatory disease. A motivated M2R student will use recombinant FcγR ELISAs or cell-transfectants, flow cytometry, immune histochemistry and cellular and molecular immunology techniques in order to decipher how sugars dictate auto-antibody pathogenicity.

Title : **Targeting the inhibitory immune sensor NLRP12 during cold perception for treating familial cold-induced autoinflammatory syndromes.**

Tuteur : **Mathias CHAMAILLARD** – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 0359317427 – 0359317480 – mathias.chamailard@inserm.fr

Familial cold-induced autoinflammatory syndromes (FCAS) are rare conditions characterized by recurrent episodes of fever which may result from either a nonsense or a frameshift mutation in the NLRP12 encoding gene. Our most recent data have revealed that NLRP12 interferes with cold perception and that these mutations lead to a loss of tolerance to bacteria in peripheral blood mononuclear cells. The studies described in the project aim to improve our understanding of how NLRP12 controls immune response during cold stress and how genetic mutations and deregulation of these pathways could destabilize this balance. To do this, we have developed complementary approaches in genetics and immunology that position our consortium at the forefront of research in this field. Although these are rare diseases, the work of the Master student could improve our understanding of more common autoinflammatory diseases while allowing new diagnostic and therapeutic tools to be established.

Parcours Santé de Précision

Titre : Rôle physiopathologique des acides aminés de la voie des monocarbones dans la NAFLD : analyse des mécanismes moléculaires dans des modèles murins.

Tuteur : **Guillaume GRZYCH**, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille. – guillaume.grzych@chu-lille.fr

La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) est la complication hépatique du syndrome métabolique, très associée au diabète et à l'obésité. La NAFLD est une pathologie évolutive qui se caractérise par des lésions hépatiques dues à une accumulation de lipides dans le foie ou stéatose isolée (NAFL Non-Alcoholic Fatty Liver). En cas d'inflammation associée, la NAFL évolue vers la stéato-hépatite (NASH Non-Alcoholic Steato Hepatitis). Les complications possibles de la NAFLD sont la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Les mécanismes induisant le passage de la NAFL à la NASH sont encore mal compris. Dans une étude de cohorte, chez des patients atteints de NASH, nous avons mis en évidence un profil plasmatique métabolique particulier incluant des changements des concentrations des acides aminés participant au métabolisme des monocarbones. Il s'agit d'un métabolisme régulateur, notamment de la méthylation, qui peut entraîner des modifications épigénétiques. Des données de la littérature montrent que 1/L'activation du récepteur nucléaire peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) par le fénofibrate induit une augmentation des concentrations plasmatique d'homocystéine, un intermédiaire du métabolisme des monocarbones, dans un modèle murin et chez l'humain ; 2/ L'expression hépatique de PPAR α est diminuée dans la NASH chez l'humain. Aussi, nous émettons l'hypothèse que PPAR α pourrait être un régulateur du métabolisme des monocarbones dans le contexte de la NASH.

Le projet vise comprendre les mécanismes moléculaires sous-tendants les variations plasmatiques des intermédiaires de la voie des monocarbones observées chez les patients NASH et l'implication du récepteur PPAR α dans ces mécanismes en utilisant des modèles murins. Les modèles murins présenteront une NASH induite par régime avec soit une inactivation génique de PPAR α (Ko total ou Ko spécifique dans les hépatocytes) ou soit une activation pharmacologique de PPAR α (par les fibrates). Les concentrations plasmatiques et hépatiques des intermédiaires de la voie des monocarbones seront analysées par spectrométrie de masse. Ces analyses métabolomiques seront complétées par des analyses d'expression génique dans le foie par Q-PCR ou analyse transcriptomique globale, et permettront d'identifier les gènes responsables des variations métaboliques observées. Les modèles murins sont disponibles au laboratoire. Une partie des échantillons de foie et de plasma sont déjà utilisables. Les dosages des intermédiaires de la voie des monocarbones sont en cours de validation.

Title : Study of the genetic risk factor DOC2A in Alzheimer's Disease (AD) process

Supervisor : **Julien CHAPUIS**, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur Lille, U1167, RID-AGE - 59000, Lille, France - Tel : 03.20.87.78.01 - julien.chapuis@pasteur-lille.fr

Based on the largest genome-wide association studies (GWASs), we and others have identified 75 risk loci for AD (1). However, understanding how these genes are involved in the pathophysiology of AD is one of the main challenges now. Among them, DOC2A (Double C2 Domain Alpha), is known to control spontaneous synaptic transmission through "mini" release by the pre-synaptic compartment (2). Interestingly, GWASs have associated the coding variant Doc2AG48C with a decrease of AD risk. Thus, we propose to investigate the potential protective effect of Doc2A on synaptic functions and AD process.

Specific aims : We will characterize the impact of the Doc2A expression on AD all marks (A β peptides production, Tau phosphorylation). In parallel, spontaneous neuronal activity will be recorded.

Methods Primary neuronal culture will be performed using our custom microfluidic neuron culture devices integrating microelectrode arrays allowing us to record electrophysiological activity. Lentiviral transduction will be used to induce silencing of DOCA2 expression.

Bibliographical references

1. Bellenguez C et al. New insights on the genetic etiology of Alzheimer's and related dementia. Nat genet. In Press
2. Pang Z P. et al. Doc2 supports spontaneous synaptic transmission by a Ca²⁺-independent mechanism. Neuron. 2011 April 28; 70(2): 244–251

Titre : Evaluation de l'implication des expansions du gène RFC1 dans les syndromes parkinsoniens

Tuteur : **Vincent HUIN** ; Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog (JPARC) - Lille Neurosciences & Cognition, Team Alzheimer & Tauopathies ; Bâtiment Biserte, 1, Place de Verdun, F-59045, Lille, France ; Tel : 03 20 44 48 01 ; vincent.huin@inserm.fr

Des expansions du gène RFC1 (replication factor complex subunit 1) ont récemment été identifiées comme la cause du CANVAS, une maladie génétique constituant une cause majeure d'ataxie (Cortese et al., Nat Genet. 2019). Les patients présentent une ataxie, une neuropathie, des troubles cognitifs et une dysautonomie. Dans une récente étude, nous avons rapporté un parkinsonisme chez 10 % des patients CANVAS et une accumulation d' α -synucléine dans le cerveau d'un patient (Huin et al., Brain. 2021).

Le but du projet est d'évaluer la fréquence chez ces mutations du gène RFC1 chez les patients atteints de syndromes parkinsoniens par PCR fluorescente, RP-PCR et Southern-Blot. Différents syndromes parkinsoniens seront étudiés (cohorte de démences à corps de Lewy, d'atrophie multi-systématisée type cérébelleux et de maladie de Parkinson). La mise en évidence de RFC1 comme facteur causal ou de risque d'apparition de ces maladies serait crucial pour ces patients et/ou pour proposer des thérapies personnalisées.

Les étudiants souhaitant poursuivre en thèse d'université seront favorisés.

Title : Identification of cellular partners of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

Supervisor : **Sandrine BELOUZARD**, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe virologie moléculaire et cellulaire. Email : sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr

Coronaviruses are enveloped viruses with a positive single-stranded RNA. Three viral proteins are anchored in the envelope : the spike protein (S), the small envelope protein (E) and the membrane protein (M). The spike protein is involved in viral entry whereas M and E are involved in viral assembly. The M protein is the most abundant component of the viral envelope, it is considered as the motor of viral assembly. Indeed, the M protein has been shown to interact with all the others structural proteins and the co-expression of M and E is sufficient to induce the production of virus-like particles (VLPs). Coronavirus assembly occurs in the intermediate compartment between the endoplasmic reticulum and the Golgi (ERGIC). Knowledge on the mechanisms of coronavirus morphogenesis are still partial. The aim of this project is to better characterize the role of the M protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in viral assembly. More precisely our goal is to identify host cellular factors that interact with the M protein and that may be involved in viral assembly. The role of these factors will then be characterized.

Title: The role of nuclear receptors in endothelial cell functions

Tutor: **Anna Rita CANTELMO**, U1011, Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Prof. Calmette, Lille - 03 20 87 71 48 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Nuclear receptors (NR) are a family of ligand-regulated transcription factors that are activated by steroid hormones, such as estrogen and progesterone, and various other lipid-soluble signals, including retinoic acid and oxysterols. Once activated, NR directly regulate the transcription of genes that control a wide variety of biological processes, including cell proliferation, differentiation and metabolism. Given the wide variety of processes controlled by NR, their dysregulation can contribute to numerous diseases, including cardiovascular disorders.

The vasculature is the interface between the blood circulation and underlying tissue, and as such is exposed to all the known NR activators. Despite several evidences highlighting the key role of NR in regulating vascular biology, we still have limited knowledge on the mechanisms underlying their actions in cells of vascular origin.

The aim of this project is to develop a NR atlas of human endothelial cells (ECs) to identify potential candidate receptors that may play a role in vascular stability and/or disease. We will determine the expression profile (at RNA and protein level) of NR family members in ECs from different vascular beds in basal condition. To gain more insight into the transcriptional regulatory networks governed by NR in EC dysfunction, we will analyze the changes in the NR transcriptome induced by the disruption of EC barrier.

Our results will highlight the importance of NR regulation in EC stability and lay the basis to assess their potential as therapeutic targets in vascular diseases.

Titre: Implants biodégradables de dexaméthasone à libération contrôlée pour le traitement de pathologies oculaires

Tuteur: **Mounira HAMOUDI**, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, unité INSERM U1008: Advanced Drug Delivery Systems (ADDS) - 0320964994 - mounira.hamoudi@univ-lille.fr

Les systèmes de délivrance de médicaments à libération prolongée sont largement recherchés pour optimiser les effets thérapeutiques d'un traitement médical. Cela consiste à maintenir la concentration de la substance active dans la zone thérapeutique sur des périodes prolongées qui varient de quelques jours à plusieurs mois. Ces systèmes présentent l'avantage de réduire la fréquence d'administration d'un traitement ce qui permet d'améliorer la qualité de vie de patients atteints de pathologies chroniques. L'acide poly (lactique-co-glycolique) (PLGA) est un copolymère biodégradable et biocompatible retrouvé dans la formulation de plusieurs spécialités pharmaceutiques approuvées par la FDA. Les implants à base de PLGA, comme l'exemple de l'Ozurdex®, offrent un potentiel intéressant en tant que système d'administration de substance active. L'objectif du stage sera de formuler et de caractériser d'un point de vue physicochimique des implants biodégradables à libération contrôlée afin de mieux comprendre les mécanismes permettant de moduler la libération de la dexaméthasone encapsulée dans des implants biodégradables.

Title: **Towards antibody based therapies for neurodegenerative dementias: design of novel antibody fragments to inhibit Tau aggregation**

Tutor: Isabelle **LANDRIEU**, Université de Lille, Inserm, Institut Pasteur de Lille U1167 RID-AGE, CNRS EMR 9002 Biologie structurale intégrative. Isabelle.landrieu@univ-lille.fr. Team website <https://bsi-lille.cnrs.fr/>

Protein aggregation is a hallmark in age-related neurodegenerative diseases such as Alzheimer's Disease (AD), which involves the formation of toxic protein deposits that kill nervous cells and harm the brain. In AD this involves the formation of toxic amyloid β aggregates as well as the accumulation of deposits made by a protein called Tau. Tau is implicated in AD as well as in several other dementias collectively designated as tauopathies. This protein is stable unless its interaction with the cell microtubules is disrupted which triggers its deleterious aggregation. Therefore, blocking Tau protein aggregation is a valid therapeutic strategy to delay the emergence of disease. In this project, we will apply our expertise to investigate protein modulators of Tau aggregation to dissect the molecular and structural basis of their mode of action. We will investigate Tau-specific VHH antibodies (aka nanobodies) binding Tau in the core of the fiber region to decipher the complete molecular interactions and mechanism of aggregation inhibition. Based on these results, nanobodies binding Tau will be engineered, incorporating properties of cell-penetration and reporter probes. Importantly, nanobodies have emerged as very promising antibody formats in Tau research because our studies have shown the capacity of Tau-specific nanobodies to bind Tau and inhibits its aggregation. The project therefore constitutes a game-changing approach as it seeks to develop simpler antibodies (nanobodies) with inhibitory properties that can recognise Tau toxic aggregates and thus have diagnostic and/or therapeutic value.

Planned work programme: 1/ We have already determined the crystal structure of one complex between nanobody Z70 and the PHF6 sequence of Tau. However, we are still missing the atomic detail of the interaction of five other nanobodies family with their epitopes. Crystallization and Nuclear Magnetic resonance spectroscopy experiments will be performed with Tau-specific nanobodies to obtain the molecular basis governing the recognition. 2/ Inhibition of the Tau aggregation will be investigated in in vitro assays. We will define the mechanistic details of Tau aggregation inhibition by Tau-specific nanobodies using methodologies enabling formation of native-like Tau fibers. 3/ We aim to generate cell-permeable nanobodies to target intracellular Tau and/or nuclear Tau in cells and neurons using protein engineering.

Titre : **Étude du lien entre l'évolution des paramètres d'imagerie et les troubles cognitifs post-AVC**

Tuteur : **Nacim BETROUNI**, INSERM U1172, Service de neurophysiologie clinique, Hôpital Roger Salengro – CHRU de Lille- Tel 03.20.44.63.54 - nacim.betrouni@inserm.fr

Les troubles cognitifs post-AVC sont fréquents et touchent jusqu'à 40% des patients. Ils constituent une des premières causes de dépendance. La prise en charge de ces troubles est grandement liée à la précocité de leur diagnostic. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré un intérêt comme marqueur précoce pour ce diagnostic. Dans un travail précédent de l'équipe, nous avons montré que les paramètres de texture, mesurés sur les IRM T1 acquises en baseline pouvaient prédire l'apparition des troubles 6 mois post-AVC. Cependant, il a été constaté aussi que l'évolution des patients ne se faisait pas que vers l'aggravation et certains patients récupéraient à plus long terme, laissant ainsi penser que ces troubles pouvaient être transitoires.

Dans cette étude, nous souhaitons étudier de manière longitudinale, le lien entre les paramètres de texture et l'état cognitif des patients. Les données de la cohorte lilloise STROKDEM seront utilisées. Les patients ont été inclus suite à un AVC, des IRM et des évaluations neuropsychologiques ont été réalisées 72h post-AVC avec un suivi à 6 mois, 3 ans et 5 ans.

Title: Role of the Cannabinoid 1 Receptor in the Crosstalk between Human Islets of Langerhans and Immune Cells in an ex vivo model of Type 1 Diabetes

Supervisor: **Isabel GONZALEZ-MARISCAL**, U1190 Inserm, Faculté de Médecine de Lille, Place de Verdun / Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) - isabel.gonzalezmariscal@univ-lille.fr

Insulin-dependent diabetes, known as type 1 diabetes (T1D), is an autoimmune disease that results in progressive destruction, and finally the loss of insulin-producing beta cells in islets of Langerhans by infiltration of immune cells into the islets, i.e., insulinitis. Diabetes increases the risk of renal failure, blindness, peripheral neuropathy and premature death. To date no prevention exists for T1D, hence patients require exogenous insulin injections for life. Insulin therapy is inextricably linked to risk of dangerous hypoglycemia, and sustained hyperglycemia remains a leading cause of renal failure, blindness and amputations in young adults with a significant deterioration in lifespan and life quality. Our preliminary data show that the cannabinoid 1 receptor (CB1R), present in beta cells, plays an important role in the process of insulinitis in mouse models of T1D. We have described that genetic ablation of CB1R in pancreatic beta cells enhances islet function and viability, and avoids islet inflammation in mice. We have also found that pharmacological blockade of CB1R provide benefits over beta cells during the immune attack that precedes insulinitis in human islets ex vivo. Based on our data, we hypothesized that the CB1R plays a key role in human islets immunoreactivity, and that genetic ablation by CRISPR/Cas9 in whole islets can prevent the initiating underlying pathophysiology of T1D, insulinitis, such that beta cell dysfunction and inflammation, and beta cell death and subsequent loss are avoided. We will transduce human islets in order to knockdown CB1R using CRISPR/Cas9 technology, and investigate the impact on islet viability and islet-immune cell interaction ex vivo in the context of T1D. We will first determine efficiency of transduction and evaluate off-targets before assessing its impact on insulinitis. We will culture human islets of Langerhans in 3D-co-cultures with same donor's T lymphocytes in the presence of cytokines to activate the pro-inflammatory response and beta cell destruction. Infiltration of immune cells will be evaluated by fluorescence microscopy. To examine islet viability/function, we will analyze hormone secretion from islets in a perfusion system. We predict that CB1R knockdown will reduce immune cell infiltration and improve insulin secretion in human islets of Langerhans, and perhaps modulate other islet hormones such as glucagon and/or somatostatin.

The student will be trained and supervised in advanced cell and molecular biology techniques by expert technical staff in our laboratory and will work closely with the supervisor on a daily basis.

Titre : Utilisation de nanoparticules pour révolutionner le traitement contre la tuberculose.

Tuteur : **Arnaud MACHELART**, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille U1019 UMR 9017, Institut Pasteur Lille, Eq. CGIM (Priscille Brodin) - 03 20 87 12 04 - arnaud.machelart@inserm.fr - priscille.brodin@inserm.fr

Mycobacterium tuberculosis, l'agent infectieux responsable de la tuberculose, tue chaque année 1,6 millions de personnes. Le traitement actuel, administré par voie orale, est contraignant, coûteux et responsable de nombreux effets indésirables. Dans ce projet de recherche, nous proposons d'utiliser des nanoparticules originales à base d'oligosaccharides (poly--cyclodextrines ou pCD) pour améliorer les traitements actuels contre la tuberculose. Ce projet ambitieux est interdisciplinaire et repose sur de solides preuves de concept. Pour répondre à nos questions, nous utiliserons des technologies de pointes comme la cytométrie en flux et la microscopie à haut contenu.

Nous avons démontré que l'encapsulation d'antibiotique dans ces nanoparticules et leur administration directement dans les poumons, l'organe principalement touché par la tuberculose, augmentaient considérablement l'efficacité du traitement en faveur de l'administration par voie orale chez la souris. De plus, nous avons découvert que ces particules « nues » (en l'absence d'antibiotique) avaient la particularité intrinsèque d'améliorer les défenses de l'hôte et donc de diminuer la charge bactérienne. Sur base de ces résultats publiés en 2019 (Machelart et al., ACS Nano 2019), nous proposons dans ce projet de recherche d'étudier en profondeur, au niveau fondamental et appliqué, ces observations. Dans ce projet, nous voulons développer un outil qui permettra d'améliorer le traitement contre la tuberculose en – augmentant la biodisponibilité des antibiotiques actuels au site d'infection et – en stimulant les défenses de l'hôte (thérapie dirigée par l'hôte). A travers ce projet, le candidat aura l'opportunité d'acquérir de nombreuses compétences dans différents domaines comme la microbiologie cellulaire, la manipulation d'agents infectieux, l'expérimentation animale et la microscopie à haut contenu.

Title : **A mannose for your antibody : antibody recognition of mannose**

Tutrice : **Julie BOUCKAERT** – UGSF – Bâtiment IRI, 50 Avenue de Halley, 59658 Villeneuve d'Ascq, France – Tel. 03 62 53 17 29 - Email: julie.bouckaert@univ-lille.fr

Protein glycosylation has received much attention due to its many roles in normal physiological and pathological conditions. Paucimannose is the tri- or dimannosyl N-glycan core structure of all eukaryotic organisms, in its unsubstituted form. Paucimannose is expressed abundantly in plants and invertebrates, but has been detected in only very small amounts in normal mammalian tissue where now it is very clearly associated with many human cancers (Proteomics. e1900010. doi: 10.1002/ pmic.201900010). The expression of paucimannose-carrying glycoproteins is upregulated under embryogenic, tumorigenic and inflammatory conditions and an important presence of mannose-recognizing antibodies may be circulating under these same circumstances.

The master2 student will examine a new assortment of nanobodies/ antibodies for their potential to recognize paucimannosylated glycoproteins. Purification of the antibodies and glycoproteins will make it possible to measure the antibody affinities for glycoproteins and to set up crystallization trials.

Titre: **Régulation métabolique de la fonction et de la migration des cellules dendritiques: impact sur le psoriasis**

Tuteur: **David DOMBROWICZ**, UMR 1011 Inserm, Institut Pasteur de Lille. 1 rue du Pr Calmette. 59019 Lille. 0320877967 – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Contexte. Le psoriasis est une pathologie cutanée inflammatoire chronique affectant 3% de la population générale. Nous avons montré qu'un régime riche en graisses (ou des concentrations élevées d'acides gras) exacerbe le développement du psoriasis in vivo et dans un modèle in vitro en altérant le métabolisme des cellules dendritiques (DC), notamment la glycolyse et le cycle des pentose phosphate, conduisant à une augmentation de la production d'IL-23 (Mogilenko et al. Cell 2019). Cependant l'impact des acides gras et d'autres composés majeurs associés aux pathologies métaboliques (glucose, cholestérol), sur la migration des DC, une étape essentielle dans le processus inflammatoire, est peu caractérisé.

Objectif. Le Master 2 visera évaluer l'impact des acides gras, du glucose et du cholestérol sur la migration et les fonctions des DC.

Méthodes. Dans un modèle murin de psoriasis exacerbé par l'alimentation, le phénotype et la migration des DC sera analysée par diverses techniques: cytométrie de flux, RNA-seq sur cellules uniques, mesures du métabolisme intracellulaire (SCENITH). Des tests fonctionnels seront réalisés in vitro (production de cytokine, présentation antigénique).

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Stoyan Ivanov (LP2M, Nice).

Mots clé. DC, métabolisme, migration, psoriasis, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Titre: Exploration des mécanismes de résistances aux thérapies ciblées dans la Maladie de Waldenström

Tuteur : **Stéphanie POULAIN**, Equipe CANTHER, UMR 1277 /CNRS UMR 9020 : Equipe « Facteurs de persistance des cellules leucémiques », Institut contre le Cancer de Lille (IRCL), Plateforme de Génomique, Laboratoire d'Hématologie Cellulaire, CHRU de Lille – Tel : 03.20.44.47.83 - Mail : Stephanie.POULAIN@CHRU-LILLE.FR / stephanie.poulain@univ-lille.fr

La Maladie de Waldenström (MW) est une hémopathie lymphoïde chronique B rare. La mutation gain de fonction MYD88L265P est identifiée chez 90% des patients (pt). L'utilisation de l'ibrutinib, inhibiteur de la kinase BTK activée par MYD88 et l'émergence d'autres thérapies ciblées (inhibiteur de PI3K ou de Bcl2) a marqué un cap décisif dans la prise en charge thérapeutique de la MW. Des résistances sont toutefois décrites. Une dépendance fonctionnelle de ces cellules résistantes à d'autres voies de signalisation peut apparaître devenant ainsi le « talon d'Achille » de la cellule tumorale pour une autre thérapie ciblée. C'est le concept de létalité synthétique. Mieux comprendre ces mécanismes de résistance est donc nécessaire pour optimiser les nouvelles combinaisons thérapeutiques. L'objectif du projet est d'analyser les mécanismes de résistance aux thérapies ciblées dans la MW. Des lignées cellulaires de MW résistantes aux principales thérapies ciblées sont disponibles. Une étude de l'évolution clonale sera réalisée par des techniques de génomique à haut débit. A partir de cette caractérisation moléculaire, les mécanismes de létalité synthétique seront recherchés à partir des réseaux fonctionnels dérégulés afin d'identifier de nouvelles classes ou combinaison thérapeutiques actives sur les cellules résistantes. Les facteurs de résistances identifiés dans les modèles seront validés par l'étude de cellules primaires de pts résistants (accès aux biobanques protocolaires nationales). Ce projet devrait permettre d'identifier de nouveaux biomarqueurs thérapeutiques et d'optimiser l'association de nouvelles classes thérapeutiques dans la MW en exploitant le concept de létalité synthétique.

Méthodologies envisagées: culture cellulaire, séquençage à haut débit (whole exome sequencing et/ou NGS ciblé, single cell), GEP et validation des cibles en QPCR et expression en cytométrie en flux, drug screening ...

Title: Mechanisms of noroviruses binding and entrance in infected cells

Supervisor: **Ghaffar MUHARRAM** - U1019-UMR9017 Institut Pasteur de Lille, team « Cellular Microbiology and Physics of Infections », rue du Pr. Calmette 59019 Lille, 0320871033 - ghaffar.muharram@pasteur-lille.fr

Enteric viruses circulate in the digestive tract due to common food and water contamination. 80 to 90% of gastroenteritis from viral origin are caused by a small, non-enveloped, single strain RNA (+) virus, named Norovirus. The very high contamination rate of Noroviruses makes them a heavy economic burden.

The entrance of noroviruses in host cells remains mysterious, since it does not depend on any of the known classical endocytic pathways. Several studies suggest that carbohydrates residues are critical for viral binding during the transit in the lumen of the digestive tract and might even facilitate cellular entry of the virus. Mechanistic details concerning the identification of the glycan residues implicated in such interactions with noroviruses are still missing.

Using the mouse norovirus (MNoV) or virus like particles mimicking viruses able to infect human cells (HuNoV), we propose 1)- to identify glycan residues present in the mucus of the digestive track that have interacting capacities with noroviruses, 2)-explore if viral entrance can be compete out with synthesized glycan decoys as a strategy to prevent infection.

This project requires excellent skills in cell biology, biochemistry and confocal microscopy.

Sujet : Apport de l'imagerie et du tenseur de diffusion en particulier, dans la détermination de biomarqueurs pronostiques de sévérité de la maladie de Parkinson

Tuteurs : **Anne-Sophie ROLLAND/ Romain VIARD** – INSERM UMRS 1171- Lille Neuroscience & Cognition, 1 Place de Verdun, 59045 Lille – annesophie.rolland@chru-lille.fr - romain.viard@chu-lille.fr

Il n'existe à l'heure actuelle, dans la maladie de Parkinson, aucun biomarqueur pronostique permettant d'évaluer la sévérité de la mort neuronale et sa progression, rendant difficile les études cliniques de phase 2 de neuroprotection. De même, il n'existe pas de marqueur thérapeutique permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement neuroprotecteur. Il est donc indispensable de développer de tels biomarqueurs, non invasifs, facilement utilisables en pratique courante. L'imagerie de résonance magnétique (IRM) et le développement de nouvelles séquences sur des machines à hauts champs ont le potentiel de fournir de tels biomarqueurs. En effet, l'IRM est largement utilisée pour observer des modifications quantitatives de l'intégrité structurale dans différentes régions du cerveau (accumulation de fer, neuromélanine) mais peut également être utilisée pour mesurer des modifications physiologiques à l'échelle microstructurale (altération de substance blanche). Le tenseur de diffusion (DTI) permet notamment d'étudier les faisceaux de fibres donc de cartographier les patterns de connectivité et leurs altérations.

L'étude proposée ici vise à déterminer l'utilisation du DTI en tant que biomarqueur pronostique de sévérité dans une cohorte prospective de patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson (cohorte PREDISTIM) aussi bien d'un point de vue moteur que non moteur.

Sujet : Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal

Tuteur : **Marie FRIMAT**, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

L'incidence croissante de l'insuffisance rénale chronique et la durée de vie insuffisante des greffons rénaux soulignent l'enjeu majeur du vieillissement rénal, dont le processus est médié par le développement de lésions vasculaires. Le rôle du récepteur aux produits de glycation avancée (RAGE) est largement suspecté, cependant les mécanismes moléculaires doivent être clarifiés.

Dans ce projet, RAGE, ses ligands et voies de signalisation seront étudiés en condition de vieillissement vasculaire à partir de biopsies rénales issues de cohortes de patients (rein natif >70ans, greffons avec lésions vasculaires liées au vieillissement). Dans le but d'étudier spécifiquement le compartiment vasculaire, nous réaliserons une étude par single nuclei RNAseq, évaluant ainsi la place de RAGE et ses connexions avec les autres voies du vieillissement rénal chez l'homme. En parallèle, un modèle de réduction de masse néphronique (mimant un vieillissement rénal prématuré) sera appliqué sur des souris WT et RAGE^{-/-}. Les mécanismes liant RAGE à l'inflammation seront clarifiés en ciblant notamment le système du complément. En effet, l'activation du complément est impliquée dans l'inflammation, mais les liens possibles avec RAGE restent imprécis. En parallèle, nous étudierons la dysfonction mitochondriale, l'inflammation bas-grade, le stress oxydatif, la sénescence cellulaire et analyserons la corrélation entre ces différents marqueurs connus pour être influencés par RAGE et le vieillissement rénal et vasculaire.

Ce projet vise ainsi à mieux comprendre la physiopathologie du vieillissement rénal et constituera, le cas échéant, une ouverture vers l'évaluation clinique des antagonistes de RAGE dans la prévention du vieillissement rénal.

Matériels et méthodes : Isolement de nuclei à partir de biopsies rénales de patients et analyse transcriptomique (analyse sous traitée) ; Sur échantillons murins : Immunohistochimie, Immunofluorescence, WB, RT-PCR.

Title: Characterisation of the metabolic effects of TGR5 activation in the gut: study in a murin model using a pharmacological tool

Supervisor: **Anne TAILLEUX** - Inserm UMR 1011-Institut Pasteur de Lille- Université de Lille anne.tailleux@univ-lille.fr

Background - The intestine is an organ contributing to metabolic and inflammatory homeostasis via 1/ its nutrient absorption function, 2/ its metabolically active commensal flora, 3/ its barrier function, by controlling permeability, 4/ its enteroendocrine function, by synthesising and secreting signalling molecules, and 5/ its homeostatic function, through the immune cells it contains. TGR5 is a G protein-coupled membrane bile acid receptor expressed by different cell types involved in the regulation of metabolic homeostasis, in particular the incretin glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-producing enteroendocrine cells, known for its beneficial effects on metabolic homeostasis. A pharmacological tool was developed, consisting of a pharmacophore conferring agonist activity on the TGR5 receptor and a kinetophore that reduces its intestinal absorption and targets the actions of the molecule in the distal part of the intestine when administered orally.

Hypothesis - Activation of TGR5 in the gut promotes GLP-1 secretion, which could improve metabolic homeostasis, reduce food intake and improve glucose tolerance in a context of metabolic disease.

Objective - Our objective will be to analyse the metabolic effects and their molecular mechanisms of activation of the TGR5 receptor in the gut by a selective agonist, BDM72881.

Methods - The effects of acute/chronic administration of the intestinal TGR5 agonist BDM will be evaluated in preclinical models reproducing the metabolic disease by metabolic phenotyping, measuring food intake and energy expenditure (metabolic cages), functional test to assess metabolic homeostasis (OGTT), as well as the determination of peptides co-secreted with GLP-1 (ELISA multiplex). The molecular mechanisms will be evaluated by measuring expression of genes involved in metabolic homeostasis (liver, intestine, ...).

Key words - TGR5 receptor, enteroendocrine function, incretins, gastrointestinal peptides, metabolic homeostasis, pharmacological tool, biochemical analyses, histological analyses, gene expression measurement.

Titre: Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH

Tuteur: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr

Les maladies du foie gras non-alcooliques (NAFLD) touchent un tiers de la population générale. Les NAFLD sont caractérisées par une accumulation intrahépatique de lipides (stéatose) évoluant vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH) pouvant mener au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). A ce jour, aucun traitement médical efficace contre la NASH n'est disponible, hormis le changement du mode de vie ou la chirurgie bariatrique. Parmi les différents mécanismes participant au développement et à la progression de la NASH, la perturbation des voies de dégradation conduisant à la formation des corps de Mallory (MDB) semblerait être un médiateur potentiel de progression de la NASH vers une cirrhose et un CHC. Cependant les mécanismes conduisant à la formation des MDB au cours de la NASH ne sont pas encore connus. Nos analyses transcriptomiques de biopsies de foies issues de 2 cohortes indépendantes de patients obèses atteints de NASH montrent que l'expression de FAT10/UBD est corrélée positivement avec les différents grades histologiques de NAFLD. FAT10 est une protéine de la famille des « ubiquitin-like » impliquée dans les processus de FATylation régulant la dégradation protéique. De manière intéressante, il a été montré que FAT10 est impliquée dans la formation des MDB induits par un agent chimique, le DCC, chez la souris. Le projet de Master 2 vise donc à déterminer le rôle de FAT10 dans la formation des MDB au cours du développement de la NASH, in vitro, dans des modèles d'hépatocytes humains et in vivo, dans un modèle de souris développant une NASH.

Titre: **Stratégie de ciblage de l'inhibition de l'interaction FAT10 / PPAR α pour traiter la NASH.**

Tuteur: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la maladie hépatique la plus courante affectant 80% de la population obèse. Initiée par une accumulation de graisse dans le foie (stéatose), la NAFLD évolue vers la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), facteur de risque de comorbidités mortelles. Actuellement, aucun traitement médicamenteux n'est disponible. Ainsi, il est important de bien caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans cette pathologie afin d'apporter des solutions préventives et / ou thérapeutiques. Nous proposons ici de cibler le membre de la famille des protéines eucaryotes de type ubiquitine: FAT10 (UBD) et son interaction avec le récepteur- α activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α). Les résultats préliminaires du laboratoire U1011 révèlent une implication de FAT10 dans la progression de la NASH avec sa surexpression dans le foie de patients NASH, associé à une diminution de l'activité de PPAR α , un récepteur nucléaire contrôlant le métabolisme lipidique et l'inflammation. Notre hypothèse est que FAT10 favoriserait la progression de la NASH en interagissant avec PPAR α et favorisant sa désactivation. L'objectif du projet de master 2 est de caractériser le type d'interaction physique entre FAT10 et PPAR α in vitro et de développer un test cellulaire pour identifier des composés issus d'une banque de 30 000 molécules capable de restaurer l'activité de PPAR α en perturbant l'interaction FAT10 / PPAR α .

Titre: **Thérapie ciblée dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL): évaluation du blocage du RAGE (receptor for advanced glycation end products) et du complément**

Tuteur : **Cécile YELNIK** - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - cecile.yelnik@chru-lille.fr

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par la survenue de thromboses multiples associées à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL). Ses manifestations cliniques sont très hétérogènes, allant de la thrombose veineuse profonde distale à la survenue de tableaux catastrophiques (CAPS) d'activation diffuse de la coagulation avec thromboses multiples microcirculatoires mettant en jeu le pronostic vital. Les mécanismes physiopathologiques ne sont que partiellement identifiés et pour le moment la prise en charge thérapeutique ne repose que sur l'anticoagulation au long cours, qui est un traitement symptomatique et partiellement efficace. Identifier les mécanismes propres aux différents phénotypes cliniques du SAPL pourrait permettre de personnaliser la prise en charge thérapeutique. L'activation de la cellule endothéliale par les aPL est une des étapes clés dans la survenue des complications thrombotiques. Nos données préliminaires au laboratoire suggèrent une implication du système du complément (analyse de biomarqueurs circulants) ainsi que du RAGE (analyse de la vasomotricité endothélium-dépendante dans un modèle murin RAGE Ko). Dans ce projet, nous avons pour objectif de mieux caractériser les voies endothéliales activées en réponse aux aPL en fonction du profil clinique du patient, qui sont obtenus à partir des sérums de patients SAPL de différents phénotypes cliniques. Dans un second temps, nous testerons l'effet du blocage des voies classiques et alternes du complément ainsi que du RAGE sur l'activation endothéliale induite par les aPL.

Matériels et Méthodes: Extraction des aPL: Purification d'igG totales de sérums patients sur colonnes d'affinité protéine G; Culture cellulaire: isolement d'HUVECs et mise en culture; à partir des expérimentations sur HUVECs: Cytométrie de flux, Immunofluorescence, ELISA sur surnageants, RT-qPCR.

Titre: Tackling Fibrotic CROHN's Disease by CAR-Immunotherapy.

Tuteur: Mathias CHAMAILLARD – U1003 Equipe 2 – Institut Pasteur de Lille, 1 rue Professeur A. Calmette, 59019 Lille cedex – 0359317427 – 0359317480 – mathias.chamaillard@inserm.fr

Crohn's disease (CD) is a chronic, relapsing inflammatory disorder of the intestinal mucosa that often manifests in young adults, but can lead to a lifelong burden for patients. CD has a high impact on quality of life and affects 3 million individuals worldwide, with the number of cases rising globally. There is no curative treatment for CD and managing therapies can range from immunosuppressive treatments to biologics including neutralizing antibodies and surgery. A frequent complication of CD is intestinal fibrosis – the deposition of excessive extracellular matrix (ECM) by mesenchymal cells within the intestinal wall – which occurs in 50% of CD cases. Intestinal fibrosis often necessitates life-altering gut resection to remove strictures; however, there are currently no therapies for CD that treat intestinal fibrosis. Based on our knowledge in stratified therapies, the overall goal of CD-CAR is to target CD-associated fibrosis using CAR-expressing immune effector cells. To do so, we propose to engineer ex vivo and in vivo chimeric antigen receptor autologous (CAR)-T as well as allogeneic CAR NK cells for targeting pro-fibrotic cell populations in CD and evaluate them in next generation in vitro and in vivo models. Our ambition is to set the course towards clinical development of an anti-fibrotic therapy for CD patients.

