



MASTER RECHERCHE BIOLOGIE - SANTE de LILLE

Projets de Recherche 2025-2026

Sujets	Tuteurs - Unités de recherche	
Parcours Neurosciences		
Alpha-synucléine et Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4 dans la mort neuronale ferroptotique dans des modèles et des patients parkinsoniens : recherche translationnelle de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs	David DEVOS, Jean-Christophe DEVEDJIAN, Anne-Sophie ROLLAND. Équipe de recherche INSERM 1172 TREAT. david.devos@chu-lille.fr	11
Effet d'une nouvelle biothérapie acellulaire d'origine plaquettaire (iN-HPPL) sur les neurones dopaminergiques en examinant l'implication des voies MAPK et NRF2 dans le potentiel de neuroprotection	David DEVOS, Jean-Christophe DEVEDJIAN, Anne-Sophie ROLLAND. Équipe de recherche INSERM 1172 TREAT. david.devos@chu-lille.fr	11
Exploring the Potential of Oxytocin Therapy to Enhance Brain Connectivity in a Mouse Model of Prader-Willi Syndrome	Sébastien G. BOURET, Inserm UMR-S 1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center. sebastien.bouret@inserm.fr	12
Explorations des marqueurs corticaux de dissociation chez les patients présentant une épilepsie	Mathieu DHOISNE / Philippe DERAMBURE. INSERM U1172 / CHU de Lille - mathieu.dhoisne@chu-lille.fr / philippe.derambure@chu-lille.fr	12
La voie Hippo tanycytaire, nouvelle cible thérapeutique pour le contrôle du métabolisme énergétique?	Ariane SHARIF - UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center, Bâtiment Biserte, Lille - ariane.sharif@inserm.fr	13
Caractérisation d'un nouveau modèle murin pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la sclérose latérale amyotrophique	Anne-Sophie ROLLAND. INSERM UMR-S 1172, Equipe TREAT, Lille Neuroscience & Cognition, place de Verdun, Lille - annesophie.rolland@chu-lille.fr	13
Etude de la physiopathologie des expansions du gène RFC1 associées au CANVAS	Vincent HUIN - Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 – LiNCog, Team TREND, Bâtiment Biserte, Place de Verdun - vincent.huin@inserm.fr	14
Etude des noyaux thalamiques dans l'épilepsie temporale en TEP au 18FDG	Renaud LOPES. U1172 LiNCog. Equipe d'accueil: UAR2014-US41-PLBS - Renaud.lopes@univ-lille.fr	14
Évaluation d'un nouveau facteur neurotrophique, le VGF, comme cible pharmacologique et modulateur du métabolisme du précurseur des peptides β -amyloïdes APP dans la maladie d'Alzheimer	Nicolas SERGEANT. Inserm UMRS 1172, Lille Neuroscience et Cognition, Équipe Innovation Thérapeutique pour le traitement des maladies neurodégénératives (iT4BD) - nicolas.sergeant@inserm.fr	15

Probing mechanotransduction downstream of synaptic cell adhesion molecules	Devrim KILINC - Inserm U1167, Team: Risk Factors and Molecular Determinants of Aging-related Diseases. devrim.kilinc@pasteur-lille.fr	15
Parcours Diabète et Maladies cardiovasculaires		
PPAR α and metabolic memory in diabetic retinopathy	Anna Rita CANTELMO, David DOMBROWICZ. U1011 - Institut Pasteur de Lille - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	17
Regulation of angiogenesis by mitochondrial protein import pathway	Anna Rita CANTELMO. U1011 - Institut Pasteur de Lille. anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	17
Rôle des lymphocytes T CX3CR1+ dans les maladies métaboliques	David DOMBROWICZ, Laurent L'HOMME. UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette. Lille. david.dombrowicz@pasteur-lille.fr ; laurent.l-homme@inserm.fr	18
Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.	David DOMBROWICZ, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. rue du Pr Calmette, Lille – david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	18
Rôle des sites de contact RE-mitochondrie dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules L dans le modèle d'organoïdes intestinaux humains=	Sophie LESTAVEL. UMR 1011 INSERM - Laboratoire J&K, Pôle Recherche, Faculté de Médecine, Lille sophie.lestavel@univ-lille.fr	19
Impact of glucocorticoids on islet function: role of SRD5A1 as a modulator of glucocorticoids bioavailability	Stéphanie ESPIARD. Translational Research Laboratory for Diabetes, INSERM UMR1190. Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, Place de Verdun, Lille. stephanie.espiard@univ-lille.fr	19
Therapeutic Potential of SGLT4 Inhibition in Diet-Induced Metabolic Disease	Caroline BONNER, Institut Pasteur de Lille / Inserm U1190 Translation Research of Diabetes - caroline.bonner@univ-lille.fr	20
Rôle de « l'ubiquitin-like protein » FAT10 dans la souffrance hépatocytaire au cours de la MASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. INSERM- UMR1011. Laboratoire J&K - Faculté de médecine pôle recherché - Bd Pr Jules Leclerc-Lille - rejane.lestrelin@univ-lille.fr	20
Rôle de «l'ubiquitin-like protein» FAT10 dans le développement de l'insulino-résistance hépatique au cours de la MASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN et Guillaume LASSAILLY. INSERM - UMR1011. Laboratoire J&K - Faculté de médecine pôle recherché - Bd Pr Jules Leclerc, Lille - rejane.lestrelin@univ-lille.fr	21

Identification des partenaires d'interaction de FAT10 impliqués dans la souffrance hépatocytaire par une approche protéomique	Audrey HELLEBOID. INSERM, UMR1011, Laboratoire J & K - Faculté de médecine pôle recherche - Bd Pr Jules Leclerc - Lille. audrey.helleboid@univ-lille.fr	21
Role of the nuclear receptor Rev-erb α in angiogenesis	Benoit POURCET – Université de Lille, INSERM U1011, Institut Pasteur de Lille, CHU, EGID, rue du Pr Calmette – benoit.pourcet@univ-lille.fr	22
Régénération musculaire et désordre métabolique: contribution de l'horloge circadienne	Yasmine SEBTI - UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - yasmine.sebti@univ-lille.fr	22
Développement et validation d'une nouvelle méthode LC-MS/MS pour la quantification des biomarqueurs de glycation dans les ongles. Comparaison avec une méthode LC-Fluorescence.	Frédéric TESSIER / Michael HOWSAM. U1167, équipe du Pr. E. Boulanger. - frederic.tessier@univ-lille.fr	23
Evaluation of pharmacological therapies for MASH, liver fibrosis and atherosclerosis in a new preclinical mouse model combining MASLD and atherosclerosis development	Fanny LALLOYER, Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille. fanny.lalloyer@univ-lille.fr	23
Etude de la signalisation croisée entre cellules immunitaires et cellules β pancréatiques dans un contexte d'obésité et/ou de diabète de type 2	Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr / morgane.baron@univ-lille.fr	24
Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche d'invalidation génique ou d'inhibition pharmacologique.	Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr / morgane.baron@univ-lille.fr	24
Rôle des vésicules extra-cellulaires dans la communication interorgane entre coeur et tissu adipeux au cours de l'obésité.	Annie TURKIEH – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Professeur Calmette, Lille – annie.turkieh@pasteur-lille.fr	25
Développement d'un modèle de greffe composite rein-cellules endocrines: le SmartKidney	Mehdi MAANAOUI. INSERM U1190 Translational Research for Diabetes. mehdi.maanaoui@univ-lille.fr	25
Parcours Oncologie fondamentale et clinique		
Etude de la dynamique de la mise en place et la levée du phénotype de Drug Tolerant Persisters lors d'un traitement de chimiothérapie des cancers du sein triple négatif.	Chann LAGADEC, ONCOLille, CANTHER, UMR 9020 CNRS – U1277 Inserm – Université de Lille – CHU de Lille. chann.lagadec@inserm.fr	27

Analyse des longs ARN non-codants (lncRNAs) dans des complexes épigénétiques liées à la chimiorésistance dans l'adénocarcinome pancréatique	Bernadette NEVE. CANTHER, Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies. ONCOLille. bernadette.neve@inserm.fr	27
Etude de l'effet de la perfusion dynamique sur l'interaction entre les cellules épithéliales et les fibroblastes d'adénocarcinome pancréatique dans un microsysteme microfluidique 3D.	Isabelle VAN SEUNINGEN – Laboratoire CANTHER / UMR 9020 CNRS - U1277 Inserm - CHU Lille - Université de Lille. Batiment ONCOLille. isabelle.vanseuningen@inserm.fr	28
Rôle de la O-GlcNAcylation dans la réponse du cancer colorectal aux chimiothérapies à base de 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	28
Evaluation du rôle des variants d'épissage d'HOXA9 dans le cancer	Marie-Hélène DAVID-CORDONNIER. INSERM UMR-S1277, CNRS UMR 9020 CANTHER, IRCL. marie-helene.david@inserm.fr	29
Caractérisation et modélisation des cellules cancéreuses sénescentes persistantes en réponse à la chimiothérapie FOLFIRI dans le cancer colorectal	Vanessa DEHENNAUT – UMR 9020 - U1277 – CANTHER – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies. Institut ONCOLille –vanessa.dehennaut@univ-lille.fr	29
Implication d'APPL1 et 2 dans la signalisation de la forme activée de MET (MET-exon 14) dans le cancer du poumon	Anne CHOTTEAU et David TULASNE – CANTHER, équipe TARGET, UMR 9020 CNRS / UMR-S 1277 INSERM, ONCOLille, rue du Professeur Jules Leclerc, LILLE. anne.chotteau@univ-lille.fr / david.tulasne@cnrs.fr	30
Identification de partenaires de CD81 impliqués dans l'agressivité des leucémies aiguës myéloïdes (LAM).	Cyril COUTURIER, Laboratoire Canther/Oncolille, Equipe PROTECT-L - cyril.couturier@univ-lille.fr	30
Cellules tumorales circulantes (CTC) dans les cancers du sein triple négatif : interaction avec les cellules endothéliales et mise au point de leur isolation	Valérie CHOPIN, CANTHER « Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies », Team : « Cell Plasticity and Cancer », ONCOLille - valerie.chopin@univ-lille.fr	31
Evaluations des espèces moléculaires en présence dans des modèles jumeaux biologiques pour étudier la contribution de l'environnement sénescent à la progression tumorale.	Albin POURTIER, Equipe SENFIB, Laboratoire CANTHER, UMR 9020, U1277, Université de Lille, OncoLille - albin.pourtier@univ-lille.fr	31
Identifying the molecular role of inflammasome activation by oxaliplatin in macrophages.	Lionel POULIN – U1003 Equipe 2 – Institut OncoLille, Boulevard du Professeur Jules Leclercq – lionel.poulin@cnrs.fr	32

Étude du métabolisme et de la résistance des leucémies myéloïdes à localisation extramédullaire : modélisation par utilisation de la bioimpression	Nicolas GERMAIN, ONCOLILLE Laboratoire Canther, UMR 9020 CNRS-UMR1277 INSERM, équipe Leukemia. nicolas.germain@chu-lille.fr	32
Étude des mécanismes de perturbation du trafic intracellulaire des récepteurs à tyrosine kinase MET et EGFR dans les cancers du poumon non à petites cellules	Ghaffar MUHARRAM, Canther, UMR9020, UMR-S1277, équipe TARGET, ghaffar.muhammad@univ-lille.fr	33
Intérêt du ciblage thérapeutique des miARN pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires	Nicolas POTTIER - UMR9020 CNRS – U1277 Inserm CANTHER, Equipe « Sénescence, Fibrose et Cancer », Institut OncoLille – nicolas.pottier@univ-lille.fr	33
Ciblage du long ARN non codant DNM3OS pour limiter la progression de la MASH (Metabolic dysfunction Associated SteatoHepatitis) vers un carcinome hépatocellulaire.	Michael PERRAIS – UMR 9020 CNRS/UMR 1277 Inserm ; CANCER Heterogeneity, Plasticity and Resistance to THERapies ; Equipe “Sénescence, fibrose et cancer” - michael.perrais@inserm.fr	34
Differentiation of genome-edited induced pluripotent stem cells (cellular models of MLH1 constitutional epimutations) into colonic organoids	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	34
Ciblage des cellules tumorales persistantes dans le cancer bronchique à petites cellules	Leslie DUPLAQUET – UMR 9020 - U1277 – CANTHER – Institut ONCOLille – leslie.duplaquet@univ-lille.fr	35
Parcours Immunité, Inflammation et Infection		
Testing the impact of bacteria-host interactions on the human intestinal regulatory T cell pathogenicity and resistance to cancer immunosurveillance	Franck HOUSSEAU, PHYCELL INSERM U1003, ONCOLILLE, University of Lille. Associate Professor Adjunct in Oncology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA. fhouse1@jhmi.edu	37
Rôle des lymphocytes T CX3CR1+ dans les maladies métaboliques	David DOMBROWICZ, Laurent L’HOMME. UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette. Lille. david.dombrowicz@pasteur-lille.fr ; laurent.l-homme@inserm.fr	37
Contrôle métabolique de la production d’IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.	David DOMBROWICZ, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. rue du Pr Calmette, Lille. 0320877967– david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	38
Mécanismes de Régulation du Mn ²⁺ /Ca ²⁺ dans l’appareil de Golgi: impact sur la glycosylation et la sécrétion des protéines.	François FOULQUIER. UMR 8576-CNRS, Laboratoire de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, Lille. francois.foulquier@univ-lille.fr	38

La ferroportine: un nouvel acteur essentiel de la cicatrisation muqueuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin?	Madjid TAGZIRT. INFINITE U1286 Inserm Université de Lille. UFR3S - Dpt de pharmacie, rue du Pr. Laguesse. madjid.tagzirt@univ-lille.fr	39
Effets des HMO totaux extraits du lait maternel sur la maturation intestinale: une étude préliminaire sur organoïdes intestinaux.	Delphine LEY / Lucie MAROUSEZ – INFINITE, INSERM U1286, Univ. Lille, CHU, Pôle Recherche, Faculté de Médecine - Delphine.LEY@chu-lille.fr (+33 3 20 44 68 85) - lucie.marousez@univ-lille.fr	39
Effets de la contamination alimentaire par les microplastiques sur la santé intestinale	Mathilde BODY-MALAPEL – INFINITE U1286, Faculté de Médecine, Pôle Recherche – mathilde.body@univ-lille.fr	40
Etude de l'hétérogénéité phénotypique et fonctionnel des éosinophiles circulants dans les pathologies à médiations T2.	Emeline DELAUNAY / Stéphane ESNAULT - INFINITE, INSERM U1286, Univ. Lille, CHU, Pôle Recherche, Faculté de Médecine – emeline.delaunay@chu-lille.fr - sesnault@medicine.wisc.edu	40
Parcours Santé de Précision		
PPAR α and metabolic memory in diabetic retinopathy	Anna Rita CANTELMO, David DOMBROWICZ. U1011 - Institut Pasteur de Lille - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	42
Regulation of angiogenesis by mitochondrial protein import pathway	Anna Rita CANTELMO. U1011 - Institut Pasteur de Lille. anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	42
Rôle des sites de contact RE-mitochondrie dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules L dans le modèle d'organoïdes intestinaux humains=	Sophie LESTAVEL. UMR 1011 INSERM - Laboratoire J&K, Pôle Recherche Faculté de Médecine, Bd du Pr Jules Leclercq, Lille sophie.lestavel@univ-lille.fr	43
Mécanismes de Régulation du Mn ²⁺ /Ca ²⁺ dans l'appareil de Golgi: impact sur la glycosylation et la sécrétion des protéines.	François FOULQUIER. UMR 8576-CNRS, Laboratoire de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, Lille. francois.foulquier@univ-lille.fr	43
Rôle des lymphocytes T CX3CR1+ dans les maladies métaboliques	David DOMBROWICZ, Laurent L'HOMME. UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette. Lille. david.dombrowicz@pasteur-lille.fr ; laurent.l-homme@inserm.fr	44
Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.	David DOMBROWICZ, UMR 1011. Institut Pasteur de Lille. rue du Pr Calmette, Lille. 0320877967– david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	44

Impact of glucocorticoids on islet function: role of SRD5A1 as a modulator of glucocorticoids bioavailability	Stéphanie ESPIARD. Translational Research Laboratory for Diabetes, INSERM UMR1190. Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, Place de Verdun, Lille. stephanie.espiard@univ-lille.fr	45
Therapeutic Potential of SGLT4 Inhibition in Diet-Induced Metabolic Disease	Caroline BONNER, Institut Pasteur de Lille / Inserm U1190 Translation Research of Diabetes - caroline.bonner@univ-lille.fr	45
Rôle de « l'ubiquitin-like protein » FAT10 dans la souffrance hépatocytaire au cours de la MASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. INSERM- UMR1011. Laboratoire J&K - Faculté de médecine pôle recherché - Bd Pr Jules Leclerc-Lille - rejane.lestrelin@univ-lille.fr	46
Rôle de «l'ubiquitin-like protein» FAT10 dans le développement de l'insulino-résistance hépatique au cours de la MASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN et Guillaume LASSAILLY. INSERM - UMR1011. Laboratoire J&K - Faculté de médecine pôle recherché - Bd Pr Jules Leclerc, Lille - rejane.lestrelin@univ-lille.fr	46
Identification des partenaires d'interaction de FAT10 impliqués dans la souffrance hépatocytaire par une approche protéomique	Audrey HELLEBOID. INSERM, UMR1011, Laboratoire J & K - Faculté de médecine pôle recherché, Lille. audrey.helleboid@univ-lille.fr	47
Role of the nuclear receptor Rev-erb α in angiogenesis	Benoit POURCET – Université de Lille, INSERM U1011, Institut Pasteur de Lille, CHU, EGID, rue du Pr Calmette – benoit.pourcet@univ-lille.fr	47
Régénération musculaire et désordre métabolique: contribution de l'horloge circadienne	Yasmine SEBTI - UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - yasmine.sebti@univ-lille.fr	48
Développement et validation d'une nouvelle méthode LC-MS/MS pour la quantification des biomarqueurs de glycation dans les ongles. Comparaison avec une méthode LC-Fluorescence.	Frédéric TESSIER / Michael HOWSAM. U1167, équipe du Pr. E. Boulanger. - frederic.tessier@univ-lille.fr	48
Evaluation of pharmacological therapies for MASH, liver fibrosis and atherosclerosis in a new preclinical mouse model combining MASLD and atherosclerosis development	Fanny LALLOYER, Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille. fanny.lalloyer@univ-lille.fr	49
Role of RAGE Antagonists in the Control of Aging	Chantal FRADIN, U1167 RID-AGE, BioPrev: from inflammaging to prevention - chantal.fradin@univ-lille.fr	49
Etude de la signalisation croisée entre cellules immunitaires et cellules β pancréatiques dans un contexte d'obésité et/ou de diabète de type 2	Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Professeur Calmette, Lille – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr / morgane.baron@univ-lille.fr	50

Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche d'inactivation génique ou d'inhibition pharmacologique.	Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Professeur Calmette, Lille – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr / morgane.baron@univ-lille.fr	50
Rôle des vésicules extra-cellulaires dans la communication interorgane entre coeur et tissu adipeux au cours de l'obésité.	Annie TURKIEH – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Professeur Calmette, Lille – annie.turkieh@pasteur-lille.fr	51
Développement d'un modèle de greffe composite rein-cellules endocrines: le SmartKidney	Mehdi MAANAOUI. INSERM U1190 Translational Research for Diabetes. mehdi.maanaoui@univ-lille.fr	51
Thérapie ciblée dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL): évaluation du blocage du RAGE (receptor for advanced glycation end products) et du système du complément	Cécile YELNIK, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger, cecile.yelnik@chu-lille.fr	52
Isolation of the Man2GlcNAc2 epitope from neuroblast differentiation-associated protein, AHNAK, to decipher its molecular recognition by antibody and lectin probes for future diagnostics	Julie BOUCKAERT, UGSF, UMR 8576 CNRS / Université de Lille julie.bouckaert@univ-lille.fr	52
Differentiation of genome-edited induced pluripotent stem cells (cellular models of MLH1 constitutional epimutations) into colonic organoids	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	53

Parcours Neurosciences

Projet: **Alpha-synucléine et Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4 dans la mort neuronale ferroptotique dans des modèles et des patients parkinsoniens: recherche translationnelle de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs**

Tuteurs: **David DEVOS, Jean-Christophe DEVEDJIAN, Anne-Sophie ROLLAND**. Équipe de recherche INSERM 1172 TREAT. tel: 0320445449 david.devos@chu-lille.fr

La maladie de Parkinson (MP), est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques associée à l'agrégation de l'Alpha-synucléine (a-syn) et à l'accumulation de fer dans la substance noire. Nous avons montré que la ferroptose, une forme de mort régulée caractérisée par une peroxydation lipidique dépendante du fer, prévaut dans la mort des neurones dopaminergiques. Associés à une supplémentation de fer, les substrats naturels de l'Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4 (ACSL4) tel que l'Acide Arachidonique (AA) induisent très efficacement et spécifiquement la ferroptose. L'inhibition d'ACSL4 a un puissant effet neuroprotecteur au niveau cellulaire mais reste à démontrer dans les modèles in vivo. Par ailleurs, le niveau d'a-syn dans les neurones dopaminergiques a un impact direct sur la régulation de la ferroptose: la suppression de l'expression de l'a-syn est neuroprotectrice face aux agents pro-ferroptotique alors que la surexpression rend les neurones plus vulnérables.

Le but de ce projet est de déterminer si l'a-syn modulerait la ferroptose via ACSL4, via une relation directe ou indirecte? Nous mènerons cette étude in vitro sur des neurones DA en culture (neurones dopaminergique LUHMES) et in vivo dans les souris DA-ACSL4 (KO d'ACSL4 dans les neurones DA en raison des transgènes Cre-DAT/Lox-ACSL4). Nous utiliserons également des grandes cohortes de patients pour analyser au plan génétique épigénétique et protéique si l'activité d'ACSL4 pourrait être un facteur prédictif. Ces résultats permettront de développer des biomarqueurs et d'appuyer un programme thérapeutique d'inhibiteur d'ACSL4 comme traitement neuroprotecteur.

Projet: **Effet d'une nouvelle biothérapie acellulaire d'origine plaquettaire (iN-HPPL) sur les neurones dopaminergiques en examinant l'implication des voies MAPK et NRF2 dans le potentiel de neuroprotection**

Tuteurs: **David DEVOS, Jean-Christophe DEVEDJIAN, Anne-Sophie ROLLAND**. Équipe de recherche INSERM 1172 TREAT. tel: 0320445449 david.devos@chu-lille.fr

Les maladies neurodégénératives touchent des millions de personnes dans le monde et il n'y a pas de traitement susceptible de ralentir de manière importante la progression du handicap. Notre équipe a développé une nouvelle biothérapie acellulaire à base de plaquettes sanguines. En effet, en dehors du rôle de coagulation, la plaquette contient le système naturel de réparation du corps humain. Nous avons breveté ce traitement appelé Human Heat Platelet Pelet avec intercept et nanofiltration (iN-HPPL) qui est une préparation à partir de dérivés plaquettaires, issus de donneurs sains. Il s'agit d'une source abondante de facteurs trophiques (facteurs de croissance, neurotransmetteurs, neuromodulateurs, protéines anti-inflammatoires et antioxydantes...) qui régulent le développement, le maintien, la fonction et la plasticité du système nerveux central. Les résultats précliniques obtenus sur différents modèles de neurodégénérescence (Parkinson, SLA, traumatisme crânien...) ont montré la capacité du iN-HPPL à cibler les différentes voies de signalisation (stress oxydatif, neuroinflammation, survie cellulaire...) qui conduisent à la neurodégénérescence et notamment AKT/MEK. iN-HPPL a également une puissante action anti-ferroptotique. Deux voies de régulation majeure MAPK et NRF2 sont impliquées dans les modèles de maladies neurodégénératives. Nous voulons donc étudier si ces voies majeures de transduction sont impliquées de manière dépendante ou indépendante dans la neuroprotection du iN-HPPL dans un modèle cellulaire de Parkinson. Nous établirons aussi si ce niveau de neuroprotection est plus dépendant du temps d'exposition ou de la concentration en HPPL et dans quelle mesure.

Title: Exploring the Potential of Oxytocin Therapy to Enhance Brain Connectivity in a Mouse Model of Prader-Willi Syndrome

Mentor: **Sébastien 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

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a rare genetic disorder caused by an abnormality in chromosome 15, affecting approximately 1 in 20,000 to 25,000 births. The main characteristics of its pathophysiology include severe hypotonia, feeding and sucking difficulties, and growth retardation from birth to early childhood, followed by hyperphagia, risk of morbid obesity, hypogonadism, learning difficulties, moderate intellectual disability, and behavioral issues, particularly in social interactions. A new mouse model for PWS, called the Del Ndn-Magel2 mouse, has been developed with a combined mutation of the Magel2 and Necdin genes. These mice exhibit many disorders similar to those observed in PWS patients. A comparative transcriptomic analysis revealed dysregulation of the glutamatergic system in the hypothalamus of Del Ndn-Magel2 mice and PWS patients. Glutamate is an important neurotransmitter in the central nervous system. We also found a loss of oxytocin production in this mouse model, similar to what has been described in patients with PWS. Interestingly, we recently demonstrated that oxytocin can act as a neurodevelopmental factor to promote the development of hypothalamic melanocortinergic circuits. The objectives of this Master 2 project are to 1) characterize whether glutamatergic neurons in the hypothalamus express oxytocin receptors and if this expression is affected in the context of PWS, 2) explore whether oxytocin treatment during various life periods (i.e., neonatal life, puberty, and adult life) can correct the abnormal glutamatergic inputs observed in Del Ndn-Magel2 mice. This project will provide novel insights into the neurobiological substrates underlying PWS and could open new therapeutic avenues.

Projet: Explorations des marqueurs corticaux de dissociation chez les patients présentant une épilepsie

Tuteurs: **Mathieu DHOISNE/Philippe DERAMBURE**. Service de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Lille Neuroscience & Cognition – INSERM U1172, Équipe neurophysiologie clinique, réseaux cérébraux, troubles cognitifs et psycho-comportementaux. Tel: 06 98 07 60 36. mathieu.dhoisne@chu-lille.fr / philippe.derambure@chu-lille.fr

L'épilepsie est une maladie des réseaux cérébraux et s'accompagne de manifestations cliniques en dehors des crises. Les symptômes dissociatifs sont plus fréquents chez patients présentant une épilepsie qu'en population générale. L'hypothèse est que ces symptômes dissociatifs sont liés à une désorganisation des réseaux cérébraux. L'objectif du projet est d'étudier les marqueurs corticaux de dissociation chez les patients présentant une épilepsie. Pour ce faire nous effectuerons des analyses de corrélation entre d'une part les données électriques corticales de repos et notamment les données de connectivité fonctionnelle au repos à plusieurs scores cliniques évaluant la survenue de symptômes dissociatifs chez des patients présentant une épilepsie.

Ce projet est inclus dans une étude plus large portant sur les réseaux intracérébraux à l'origine des troubles cognitifs et psycho-comportementaux chez les patients souffrant d'épilepsie.

Sujet: La voie Hippo tanycytaire, nouvelle cible thérapeutique pour le contrôle du métabolisme énergétique?

Tutrice: **Ariane SHARIF** - UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center, Laboratoire Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine, Bâtiment Biserte, place de Verdun, Lille. <http://lilncog.eu/equipe-developpement-et-plasticite-du-cerveau-neuroendocrine/> - Tel: 03-20-62-20-65 - ariane.sharif@inserm.fr

Les tanycytes sont des cellules épendymogliales hypothalamiques qui contrôlent le remodelage des circuits de l'homéostasie énergétique grâce à leurs propriétés de cellules souches neurales. Une prolifération cellulaire et une neurogenèse hypothalamique dérégulées ont été associées à l'obésité et au diabète. Cependant, le contrôle moléculaire des propriétés de cellules souches neurales des tanycytes et de la neurogenèse hypothalamique reste largement inconnu. Nous avons récemment identifié une voie de signalisation, la voie Hippo, qui régule à la fois la prolifération des tanycytes adultes et l'homéostasie énergétique, et nous avons montré que l'activation de la sortie transcriptionnelle de cette voie dans les tanycytes exerce des effets métaboliques néfastes alors que son inhibition exerce des effets bénéfiques.

Ce projet vise à développer une nouvelle stratégie pour inhiber la sortie transcriptionnelle de la voie Hippo dans les tanycytes, afin de restaurer l'homéostasie énergétique. Il s'inscrit dans le cadre d'une collaboration avec une équipe de chimistes du Centre de Recherche, qui développe des inhibiteurs de la voie Hippo. Les objectifs du projet seront de 1) tester l'effet des inhibiteurs sur la prolifération des tanycytes, 2) développer une stratégie de ciblage des inhibiteurs aux tanycytes, et 3) tester l'effet des inhibiteurs sur le métabolisme énergétique. Ce projet comprendra des expériences in vitro (cultures primaires de tanycytes) et in vivo (neuroanatomie, analyse du métabolisme énergétique chez la souris).

Sujet: Caractérisation d'un nouveau modèle murin pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la sclérose latérale amyotrophique

Tutrice: **Anne-Sophie ROLLAND**. INSERM UMRS 1172 – Equipe TREAT – Lille Neuroscience & Cognition, 1 place de Verdun, 59045 Lille Cedex – annesophie.rolland@chu-lille.fr

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), maladie neurodégénérative rare et incurable, se caractérise par la perte sélective des neurones moteurs qui entraîne une paralysie progressive, conduisant à la mort des patients 2 à 5 ans après l'annonce du diagnostic. L'étiologie de la SLA est complexe et peu connue (Ayers JL, Cashman NR, 2018). 10% des cas sont dus à des mutations génétiques.

La protéine TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43), impliquée à la fois dans les formes sporadiques et génétiques, a été identifiée comme un composant primaire des agrégats cytosoliques retrouvés dans le tissu cérébral des patients (Arai et al, 2006; Neumann M et al, 2006; Mackenzie IR et al, 2010; Ling SC et al, 2013). Les mécanismes exacts responsables de la formation de ces agrégats ne sont pas encore complètement élucidés. De plus en plus d'évidences suggèrent par ailleurs que des altération du trafic nucléocytoplasmique de TDP-43 induisent une toxicité par le biais à la fois de perte de fonction nucléaire et d'un gain de fonction cytosolique provoquant des dysfonctionnements cellulaires. Il apparaît donc important de mieux comprendre et caractériser la protéinopathie TDP-43 au cours de la progression de la maladie pour pouvoir envisager le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le présent projet vise à caractériser la localisation de TDP-43 et son impact pathologique au niveau du cerveau et de la moelle épinière dans un nouveau modèle murin induit par injection intraveineuse de vecteurs viraux induisant l'expression centrale de différentes formes de TDP-43.

Titre: **Etude de la physiopathologie des expansions du gène RFC1 associées au CANVAS**

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

Le CANVAS (Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome) est une maladie génétique constituant une cause majeure d'ataxie à début tardif (Cortese et al., Nat Genet. 2019). Les patients présentent une ataxie, une neuropathie, des troubles cognitifs, une dysautonomie et un parkinsonisme (Huin et al., Brain. 2021; Delforge et al., Rev Neurol. 2024). Cette maladie est causée par des expansions bialléliques du gène RFC1 (Replication Factor Complex subunit 1). Cependant la physiopathologie de ces mutations reste encore incomprise à ce jour.

Le but de ce projet est d'étudier l'effet d'une perte de fonction du gène RFC1 sur différents modèles cellulaires. Pour cela, nous réaliserons des études sur des lignées cellulaires LHUMES et N1-E115 pour tester la viabilité d'un knockdown de RFC1 à l'aide de shRNAs seul et avec l'ajout de différentes molécules favorisant la mort cellulaire (MPTP, Roténone, Erastine, fibrilles d' α -synucléine). Nous espérons ainsi mieux comprendre l'impact de ces mutations et avoir des indices sur la voie métabolique impliquée dans cette maladie.

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

Projet: **Etude des noyaux thalamiques dans l'épilepsie temporale en TEP au 18FDG**

Tuteur: **Renaud LOPES**. U1172 LiNCog. Equipe d'accueil: UAR2014-US41-PLBS - Renaud.lopes@univ-lille.fr

Le thalamus semble être impliqué dans la physiopathologie de l'épilepsie. Néanmoins, l'atteinte de ses différents noyaux est encore peu caractérisée. Notre étude consisterait à étudier en TEP au 18FDG l'implication des différents noyaux thalamiques dans l'épilepsie temporale. Il s'agirait d'un travail prospectif et rétrospectif de patients majeurs atteints d'épilepsie, avec étude différentielle des noyaux thalamiques après segmentation et fusion des examens IRM 3T et TEP-TDM au 18FDG cérébrale. Nous analyserons la corrélation des anomalies métaboliques et morphologiques des noyaux ainsi que leur latéralisation avec le type d'épilepsie, l'hypométabolisme du foyer épileptogène, les réseaux de connectivités, les paramètres cliniques, neurophysiologiques et de l'imagerie IRM. Ce travail permettrait notamment d'approfondir le rationnel d'une neurostimulation thalamique dirigée sur d'autres structures que le noyau antérieur dont le ciblage est actuellement le seul recommandé dans le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante.

Sujet: **Évaluation d'un nouveau facteur neurotrophique, le VGF, comme cible pharmacologique et modulateur du métabolisme du précurseur des peptides β -amyloïdes APP dans la maladie d'Alzheimer**

Tuteur : **Nicolas SERGEANT**. Inserm UMRS 1172, Lille Neurosciences et Cognition, Équipe Innovation Thérapeutique pour le traitement des maladies neurodégénératives (iT4BD). Tel: 06-63-10-17-28 - nicolas.sergeant@inserm.fr

La maladie d'Alzheimer associe deux processus lésionnels dans le cerveau : les dépôts amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Les constituants principaux sont les protéines microtubulaires Tau et le peptide β -amyloïde qui dérive de son précurseur l'APP. Nous avons développé des candidats médicaments qui agissent sur les deux aspects. La cible de nos composés nouvellement découverts est le facteur neurosecrétoire et neurotrophique VGF, dont la perte de fonction est établie dans la maladie d'Alzheimer. Nous supposons donc que les candidats médicaments agissent par un gain-de-fonction de ce facteur VGF. Il nous faut donc définir le mécanisme de gain de fonction (expression, sécrétion, signalisation ...) et le rôle du VGF sur le métabolisme de l'APP, puisque nos composés réduisent la formation des peptides β -amyloïdes et le métabolisme de l'APP. Dans un lien de cause à effet, nous supposons donc que le VGF module directement le métabolisme de l'APP. Par des approches de biologie cellulaire et moléculaire, le projet consistera à définir le mode d'action des candidats médicaments sur le VGF et définir comment le VGF module le métabolisme du précurseur des peptides β -amyloïdes. Ce projet fera appel à des techniques de biologie cellulaire (culture cellulaire et différenciation), de biologie moléculaire (transfection, expression, siRNA, PCR et RT-PCR), de microscopie par immunofluorescence et de biochimie (Western-blot et ELISA). À l'aide d'outils moléculaires ou de petites molécules pharmacologiques agissant sur le facteur VGF, il s'agira d'établir le lien entre le VGF et le métabolisme de l'APP et définir comment nos candidats médicaments module cette activité.

Project title: **Probing mechanotransduction downstream of synaptic cell adhesion molecules**

Supervisor: **Devrim KILINC** - Inserm U1167 – Team: Risk Factors and Molecular Determinants of Aging-related Diseases - 03 20 87 78 01 - devrim.kilinc@pasteur-lille.fr

Chemical synapses of the nervous system form the basis of learning and memory. Their regulation is a key factor in understanding neuropathological processes leading to cognitive decline and dementia. Accordingly, synapse loss due to the disruption of neuronal plasticity mechanisms is an early event in the Alzheimer's disease (AD) pathogenesis (10.1007/s00401-019-02004-0). Synapses undergo activity-dependent structural change, which involves a number of mechanically relevant processes, including cytoskeleton and cell adhesion molecules (CAMs) (doi.org/10.3389/fncel.2018.00483). However, little is known about the mechanical aspects of synaptic plasticity, and if and how AD genetic risk factors are involved therein. Within this framework, this M2 project aims to study the role of mechanotransduction downstream of synaptic CAMs in human induced neurons (hiNs). We will induce pre- and post-synapse formation on axons and dendrites through mechanical stimulation of N-Cadherin (NCad), a transsynaptic CAM, via magnetic tweezers force application in microfluidic devices (doi.org/10.1002/adhm.201600895) that fluidically isolate axons and dendrites. Shape change and synaptic protein accumulation will be evaluated via live-cell imaging and immunocytochemistry. In complementary experiments, we will analyze the synaptic localization of NCad as a function of synaptic potentiation and AD-related synaptotoxicity (doi.org/10.1093/braincomms/fcaa139/5898625). This is an ambitious project at the intersection of neurodegenerative diseases and mechanobiology fields that deals with an emerging, yet understudied concept using custom, innovative tools.

Parcours Diabète et Maladies cardiovasculaires

Title: **PPAR α and metabolic memory in diabetic retinopathy**

Tutors: **Anna Rita CANTELMO, David DOMBROWICZ.** U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Professeur Calmette, Lille - Tel: +33 320 87 71 48. anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Diabetes mellitus affects an increasing global population, with diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) being major causes of vision loss. Endothelial dysfunction plays a pivotal role in DR, where chronic hyperglycemia drives persistent metabolic and epigenetic alterations, contributing to 'metabolic memory' and disease progression.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) serves as a key regulator at the intersection of metabolism and epigenetics. While primarily involved in lipid metabolism, PPAR α also modulates inflammatory responses and influences DNA methylation. In diabetes, its expression is repressed due to hypermethylation, which may contribute to sustained endothelial dysfunction. Notably, PPAR α agonists have demonstrated protective effects in DR, raising the question of whether their benefits stem from epigenetic modulation rather than metabolic regulation alone.

This project aims to: (1) assess endothelial PPAR α epigenetic alterations as potential markers of vascular dysfunction in diabetes, and (2) investigate the interplay between metabolic and epigenetic pathways via PPAR α in retinal endothelial cells. This study seeks to uncover novel endothelial targets for therapeutic intervention in DR.

Title: **Regulation of angiogenesis by mitochondrial protein import pathway.**

Tutor: **Anna Rita CANTELMO.** U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Prof Calmette, Lille - Tel: 03 20 33 70 78 . anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Mitochondria play a pivotal role in bioenergetics, metabolism, and apoptosis. Since the mitochondrial genome encodes only 13 proteins, the proper function of these organelles relies on the import of more than 1000 nucleus-encoded proteins. A crucial component of the mitochondrial protein import machinery is the evolutionarily conserved CHCHD4 oxidoreductase, which facilitates the oxidative folding of imported proteins after they cross the outer mitochondrial membrane. This finely regulated process is disrupted in disease conditions. This project employs a multidisciplinary approach, integrating molecular and cellular biology techniques, to:

- i) Investigate the role and functional significance of CHCHD4 in endothelial cells;
- ii) Characterize the signaling pathways influencing the CHCHD4-dependent import pathway in pathological angiogenesis.

The central hypothesis is that dysregulation of this import mechanism contributes to aberrant angiogenesis. Insights from this study may pave the way for novel therapeutic strategies targeting vascular dysfunction in cardiovascular diseases such as atherosclerosis.

Titre: Rôle des lymphocytes T CX3CR1+ dans les maladies métaboliques

Tuteurs: **David DOMBROWICZ - Laurent L'HOMME**. UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette. Lille. 0320877967. david.dombrowicz@pasteur-lille.fr ; laurent.l-homme@inserm.fr

Contexte. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont des acteurs majeurs de l'immunité adaptative et jouent des rôles divers dans le développement des maladies métaboliques tel que l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique d'origine métabolique. Dans le foie et le tissu adipeux, une sous-population de lymphocyte T exprime le récepteur CX3CR1, un récepteur pour la chimiokine CX3CL1 impliqué dans l'adhésion, la migration, la rétention tissulaire et la survie cellulaire. Le rôle de ces sous-populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le développement des maladies métaboliques est actuellement inconnu. Objectif. Dans ce projet, une caractérisation et une étude fonctionnelle de ces sous-populations seront réalisées.

Méthodes. Le projet reposera principalement sur des modèles murins d'obésité et de stéatose et stéatohépatite (régimes HFD, HFSCD et CDAA) et sur la cytométrie en flux. D'autres techniques telles que la culture cellulaire, l'ELISA et la RT-PCR ainsi que des approches transcriptomiques (RNA-seq et scRNA-seq) seront utilisées. A terme, le projet devra apporter des éléments de compréhension quant au rôle de ces sous-populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le développement des maladies métaboliques.

Mots Clés. Lymphocytes T, maladies métaboliques, MASLD, MASH, fractalkine.

Titre: Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.

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

Contexte. Les cellules dendritiques (DC) sont clé pour l'initiation de la réponse immune adaptative. Elles capturent les antigènes dans les tissus périphériques et migrent dans les ganglions drainants (LN). Dans le psoriasis (PSO), les DC migratrices productrices d'IL-23 activent les lymphocytes T et la production d'IL-17 dans les LN. Le métabolisme contrôle des fonctions clé des DC et les acides gras exacerbent le PSO par leurs effets sur les DC mais les voies métaboliques gouvernant ces processus sont mal connues.

Objectif. Ce projet étudiera comment le métabolisme des DC et en particulier la voie des pentoses phosphates (PPP) et de la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP) affecte ces paramètres pour induire le psoriasis et contribuer à leur exacerbation dans les pathologies métaboliques.

Méthodes. Des modèles précliniques in vivo et in vitro, des inhibiteurs pharmacologiques et des modifications géniques seront utilisés pour étudier a) les besoins métaboliques des DC productrices d'IL-23 b) le remodelage métabolique durant l'exacerbation du psoriasis par un régime riche en graisses. L'étude sera focalisée sur les enzymes qui contrôlent respectivement la glycolyse et le PPP: Pfkfb3 et HBP: Gfpt1, Stt3a. Des analyses métabolique basées sur la cytométrie en flux (SCENITH) et des analyses transcriptomiques par scRNA-seq seront utilisées

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

Mots clé. DC, Psoriasis, Métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Titre: Rôle des sites de contact RE-mitochondrie dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules L dans le modèle d'organoïdes intestinaux humains

Encadrement: **Sophie LESTAVEL**. UMR 1011 INSERM - Laboratoire J&K, Pôle Recherche Faculté de Médecine, Bb du Pr Jules Leclercq, Lille sophie.lestavel@univ-lille.fr

Le diabète de type 2 lié à la dérégulation du métabolisme du glucose est une urgence sanitaire mondiale. À long terme, il peut entraîner des complications cardio-métaboliques. L'intestin possède un rôle endocrine majeur en sécrétant des hormones dont l'incrétine GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) qui assure l'équilibre glycémique en potentialisant la sécrétion, par la cellule β pancréatique, d'insuline en réponse au glucose. Les sites de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries (MAM: Mitochondria-Associated Membranes) et leur dynamique sont essentiels pour assurer la sensibilité à l'insuline du foie et du muscle et la sécrétion d'insuline par le pancréas. Des résultats préliminaires in vitro sur une lignée de cellules L de souris montrent que les MAMs seraient aussi impliquées dans la sécrétion de GLP-1. L'objectif du stage de M2 est d'étudier le rôle des MAMs dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules L de l'intestin grâce au modèle ex vivo original et complexe d'organoïdes intestinaux humains. Les organoïdes seront exposés à différents sécrétagogues du GLP-1 (glucose, acides biliaires, acides gras, acides aminés...). Le GLP-1 sera dosé par ELISA dans le surnageant et les MAMs seront quantifiées par PLA (Proximity Ligation Assay) spécifiquement dans les cellules L grâce à l'immunolocalisation du GLP-1. Ces techniques sont maîtrisées au laboratoire. Après la mise au point de la transfection des organoïdes par des adénovirus, les MAMs seront inhibées par une protéine, le spacer FATE1, afin de confirmer le rôle des MAMs dans la sécrétion de GLP-1 par l'épithélium intestinal humain. Ces résultats devraient contribuer à placer les MAMs comme de potentielles cibles thérapeutiques dans le diabète de type 2 pour restaurer la sensibilité à l'insuline et augmenter sa sécrétion.

Project title: Impact of glucocorticoids on islet function: role of SRD5A1 as a modulator of glucocorticoids bioavailability

Tutor: **Stéphanie ESPIARD**. Translational Research Laboratory for Diabetes, INSERM UMR1190, 3ème étage OUEST. Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, 1, Place de Verdun, Lille. Phone number: 03 20 62 69 63. stephanie.espiard@univ-lille.fr

Glucocorticoids (GCs) play a pivotal role in regulating physiological processes, including glucose and lipid homeostasis. Overexposure to GCs, whether through endogenous cortisol excess or synthetic GC treatments, results in metabolic complications, notably diabetes. The metabolism of GCs within metabolic tissues is crucial in regulating their bioavailability, with the SRD5A1 enzymes playing critical roles. Interestingly, in obesity, a state of tissular cortisol overexposure contributing to the onset of metabolic complications has been described. Interestingly, recent animal models and human studies suggest that inhibiting SRD5A1 increases the risk of developing metabolic complications, including diabetes. We also postulate that enhancing SRD5A1 activity could mitigate the metabolic dysfunctions associated with excessive GCs exposure, as seen in obesity and synthetic GC therapy.

The master's student project will focus on pancreatic beta-cell function. Previous studies using supraphysiological dose of GCs showed that SRD5A1 overexpression can rescue the impact of GCs on glucose stimulated insulin secretion (GSIS). As GCs have been shown to have a synergistic effect on β -cell dysfunction induced by a glucolipotoxic environment, the aim of the project would be to assess how SRD5A1 modulates the impact of physiological dose of GCs on GSIS in both human islets and INS1 cells cultured with medium enriched in glucose and lipids. All the experiments necessary for this project are mastered and routinely used in the lab.

Title: Therapeutic Potential of SGLT4 Inhibition in Diet-Induced Metabolic Disease

Supervisor: **Caroline BONNER**, Institut Pasteur de Lille / Inserm U1190 Translation Research of Diabetes - +33-(0)-32-06-23-413 - caroline.bonner@univ-lille.fr

The rising prevalence of obesity and type 2 diabetes (T2D) necessitates novel therapeutic approaches. We propose targeting sodium-glucose cotransporter 4 (SGLT4), which uniquely transports multiple sugars (mannose > glucose > fructose > 1,5-anhydroglucitol > galactose) via a Na⁺-dependent system with a Km of 2.6 mM. These sugars predominate in Western diets (WD) and exhibit elevated serum concentrations in individuals with obesity.

Our preliminary data with global Sglt4 knockout mice show remarkable protection against diet-induced obesity and T2D after five months of WD exposure. However, this model is limited as SGLT4 inhibition occurs from embryonic stages, whereas therapeutic intervention in humans would begin in adulthood after metabolic disease is established.

To address this critical question - can SGLT4 inhibition reverse already established metabolic disease? - we developed conditional Sglt4 knockout mice (Sglt4LoxP/LoxP). These mice will be crossed with tamoxifen-inducible UBC-CreERT2 mice to allow targeted SGLT4 deletion in adult mice after obesity is established. Crucially, all study groups will be maintained on WD for three months to develop obesity and metabolic dysfunction before inducing knockout, allowing us to determine if SGLT4 inhibition can drive weight loss and metabolic improvements in already obese mice. We will conduct comprehensive metabolic phenotyping, including body weight trajectories, glycosuria assessment, glucose homeostasis, and tissue-specific expression analyses of glucose transporters.

This project offers an opportunity to study a potential therapeutic strategy that could not only prevent but potentially reverse established metabolic disease.

Sujet: Rôle de « l'ubiquitin-like protein » FAT10 dans la souffrance hépatocytaire au cours de la MASH

Tutrice: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. INSERM UMR 1011 "Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires". Laboratoire J&K-Faculté de médecine pôle recherche-Bd Pr Jules Leclerc-Lille - Tel : 03 20 97 42 09 - rejane.lestrelin@univ-lille.fr

La maladie stéatosique du foie associée aux dysfonctionnements métaboliques (MASLD) touche 1/3 de la population générale, dont l'obésité est le principal facteur de risque. Les MASLD sont caractérisées par une accumulation intrahépatique de lipides (stéatose) évoluant vers une stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) pouvant conduire au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). À ce jour, peu de traitements pharmacologiques efficaces contre la MASH sont disponibles potentiellement du à des mécanismes de résistance. La perturbation des voies de dégradation conduisant à la formation de corps de Mallory-Denk (MDB) et de ballonnements hépatocytaires, marqueurs caractéristiques de la souffrance hépatocytaire, semble être un médiateur potentiel de la progression de la MASH vers la cirrhose et le CHC. Notre analyse transcriptomique de biopsies hépatiques de patients obèses atteints de MASH montre que l'expression de FAT10 corrèle positivement avec la gravité de la MASLD. FAT10 est une protéine de la famille « ubiquitine-like » impliquée dans les processus de FATylation régulant la dégradation des protéines et induite par l'inflammation dans les tissus métaboliques. FAT10 joue un rôle dans la formation de MDB induite par un agent hépatotoxique (DDC) chez la souris, suggérant que FAT10 pourrait jouer un rôle dans la formation de MDB au cours de la progression de la MASH. Notre projet caractérisera le rôle de FAT10 dans la souffrance hépatocytaire au cours de la sévérité de la MASH dans des modèles cellulaires d'hépatocytes humains et murins. Ce projet identifiera les mécanismes moléculaires contribuant à la souffrance hépatocytaire associée à la progression de la MASH vers la cirrhose et pourrait identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Sujet: **Rôle de «l'ubiquitin-like protein» FAT10 dans le développement de l'insulino-résistance hépatique au cours de la MASH**

Tuteurs: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN** (U1011) et **Guillaume LASSAILLY** (U1286). INSERM - UMR1011 « Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires ». Laboratoire J&K - Faculté de médecine pôle recherche-Bd Pr Jules Leclerc-Lille. Tel: 03 20 97 42 09 - rejane.lestrelin@univ-lille.fr

La stéatopathie métabolique (MASLD) est aujourd'hui considérée comme la composante hépatique du syndrome métabolique et est associée au développement de l'insulino-résistance (IR). Cette IR est définie comme la diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline et se développe à la suite d'une accumulation de triglycérides hépatiques (stéatose) et d'un stress inflammatoire chronique, caractéristiques de la stéatohépatite métabolique (MASH), à haut risque de progression rapide vers la cirrhose. Bien qu'il existe des liens évidents, les mécanismes contribuant au développement de la MASH et de l'IR hépatique restent complexes et encore peu connus. De manière intéressante, l'analyse transcriptomique de biopsies hépatiques de patients obèses développant différents grades de MASLD a montré que l'expression de FAT10/UBD était positivement corrélée avec la sévérité de la MASH. La modulation d'expression de FAT10 dans les hépatocytes humains et murins diminue l'accumulation de gouttelettes lipidiques au cours de la MASLD, et il a été montré que la déficience de FAT10 chez la souris âgée favorise la sensibilité à l'insuline, suggérant que FAT10 pourrait contribuer au développement de l'IR hépatique. Cependant, aucune étude n'a à ce jour démontré un rôle direct de FAT10 dans la régulation de la voie de signalisation à l'insuline et le développement de l'IR hépatique au cours de la MASH. Dans le but de mieux comprendre le rôle de FAT10 dans le développement de l'IR au cours de la MASH, nous proposons dans le cadre du Master 2, 1) d'étudier le rôle de FAT10 et son mécanisme d'action dans la réponse des hépatocytes à l'insuline et l'IR dans un contexte de MASH in vitro, 2) de déterminer la relevance clinique de l'expression de FAT10 dans les hépatocytes, associée au statut de diabète de type 2 dans des biopsies de foies de patients obèses atteints ou non d'une MASH.

Sujet: **Identification des partenaires d'interaction de FAT10 impliqués dans la souffrance hépatocytaire par une approche protéomique**

Tutrice: **Audrey HELLEBOID**. INSERM, UMR1011 « Nuclear receptor, metabolic and cardiovascular diseases », Laboratoire J & K - Faculté de médecine pôle recherché - Bd Pr Jules Leclerc - Lille. audrey.helleboid@univ-lille.fr

La maladie stéatosique du foie liée à des dysfonctionnements métaboliques (MASLD) affecte environ un tiers de la population générale, l'obésité étant le principal facteur de risque. Cette pathologie est caractérisée par une accumulation de lipides dans le foie (stéatose), qui peut évoluer vers une stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). Cette dernière peut entraîner le développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). À ce jour, il existe peu de traitements pharmacologiques efficaces contre la MASH, probablement en raison de mécanismes de résistance. Les perturbations des voies de dégradation protéique, qui conduisent à la formation de corps de Mallory-Denk (MDB) et au ballonnement des hépatocytes, des marqueurs typiques de la souffrance hépatique, pourraient jouer un rôle clé dans la progression de la MASH vers la cirrhose et le CHC. Nos analyses transcriptomiques de biopsies hépatiques provenant de patients obèses atteints de MASH révèlent que l'expression de FAT10 est positivement corrélée avec la sévérité de la MASLD. FAT10, une protéine appartenant à la famille des « ubiquitine-like », est impliquée dans la FATylation, un processus de régulation de la dégradation des protéines, et est induite par l'inflammation dans les tissus métaboliques. Des études sur la souris montrent que FAT10 est impliquée dans la formation des MDB induite par l'hépatotoxine DDC, suggérant qu'elle pourrait également jouer un rôle similaire dans la progression de la MASH. Notre projet vise à caractériser le rôle de FAT10 dans la souffrance des hépatocytes au cours de la progression de la MASH. L'identification de ses partenaires d'interaction par une approche protéomique permettra de caractériser les voies moléculaires impliquées dans la souffrance hépatique mais également de comprendre le rôle de la fatylation dans ce processus dans l'espoir d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Title: **Role of the nuclear receptor Rev-erb α in angiogenesis**

Supervisor: **Benoit POURCET** – Université de Lille, INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – 01 rue du Pr Calmette – 0320877125 - benoit.pourcet@univ-lille.fr

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of large vessels triggered by the accumulation of cholesterol and leukocytes in the vascular wall. During atherogenesis, vascular wall thickening induces local hypoxia and promotes the vasa vasorum expansion by angiogenesis. These neovessels are however immature and then promote leakage of lipids and leukocytes thus contributing to plaque progression and rupture. The molecular and cellular mechanisms involved in the growth of the perivascular blood network are not known. Reducing its expansion could, however, represent an innovative therapeutic strategy in the treatment of these diseases. Our preliminary data suggest that the nuclear receptor Rev-erb- α controls angiogenesis and intraplaque neovascularization ex vivo and in vivo. This proposal aims to determine the impact of Rev-erb- α in endothelial cells during angiogenesis using in vivo and in vitro approaches. For that purpose, angiogenesis will be assessed in vivo by confocal and light sheet microscopy in endothelial-specific Rev-erb α -/- mice and their control by analyzing the development of the vascular network of newborn retinas. The role of Rev-erb- α on angiogenic processes will then be analyzed in vitro using 3D spheroid models of cell competition. The pathways involved in angiogenesis will be assessed in tissues and cultured cells by WES and RT-qPCR. This M2R proposal aims to determine the impact of Rev-erb- α in angiogenesis during atherosclerosis and to define the molecular and cellular mechanisms involved.

Titre: **Régénération musculaire et désordre métabolique: contribution de l'horloge circadienne**

Tutrice : **Yasmine SEBTI** - UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 03-20-87-71-25 - yasmine.sebti@univ-lille.fr

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique, associé à des troubles métaboliques comme le diabète de type 2 (T2D) et la stéatose hépatique métabolique (MASLD). Le muscle squelettique joue un rôle clé dans l'assimilation du glucose, et son dysfonctionnement contribue à la résistance à l'insuline et aux complications métaboliques. L'horloge circadienne régule de nombreuses fonctions physiologiques, et sa perturbation favorise le développement de pathologies métaboliques. Réciproquement, l'obésité altère l'horloge biologique, aggravant ces désordres. Une des particularités du muscle squelettique est sa capacité de régénération suite à des dommages causés par un exercice intensif ou une blessure. Ce processus nécessite la présence de cellules souches musculaires ainsi que l'activation d'une réponse inflammatoire indispensable au retour à l'homéostasie tissulaire. Différentes études ont mis en évidence que des pathologies métaboliques comme l'obésité ou le T2D étaient associées à des défauts de régénération du muscle squelettique, causés notamment par des dysfonctions des cellules souches musculaires. Cependant, le rôle du système immunitaire dans ce contexte reste encore inexploré. Ce projet vise à étudier l'influence de l'horloge biologique des cellules immunitaires, en particulier des macrophages, sur le processus de régénération musculaire dans un contexte obésogène et diabétogène. Pour répondre à cette question, des souris invalidées ou surexprimant spécifiquement le composant de l'horloge Rev-erb α dans les macrophages seront nourries avec des régimes riches en graisses ou des régimes contrôlés, puis soumises à des blessures musculaires. Le processus de régénération musculaire sera étudié par des analyses histologiques et un immunophénotypage par cytométrie en flux du muscle. Des études mécanistiques, moléculaires et cellulaires pourront être réalisées afin de préciser les mécanismes impliqués.

Sujet: Développement et validation d'une nouvelle méthode LC-MS/MS pour la quantification des biomarqueurs de glycation dans les ongles. Comparaison avec une méthode LC-Fluorescence.

Tuteurs: **Frédéric TESSIER / Michael HOWSAM**. U1167, équipe du Pr. E. Boulanger. Tel : 0320623561 - frederic.tessier@univ-lille.fr

L'hyperglycémie chronique est impliquée dans l'apparition sur le long terme de plusieurs complications du diabète, à la fois micro-angiopathiques et macro-angiopathiques. Le pourcentage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un reflet de la glycémie pendant les 2 à 3 mois précédents et il est généralement admis qu'un HbA1c >7% augmente le risque de développer des complications à long terme pour une personne diabétique. L'HbA1c est un produit de la glycation précoce. La glycation, aussi impliquée dans les maladies liées à l'âge, est avant tout un facteur important dans les complications du diabète. Les produits avancés de glycation (AGE) présents dans presque tous les tissus du corps, jouent un rôle dans la pathogénèse de plusieurs maladies. Différentes études ont montré que les AGE étaient prédictifs de la rétinopathie diabétique et d'autres maladies microvasculaires, indépendamment de l'HbA1c. L'équipe du Pr Delangue a montré qu'il était possible de quantifier le niveau d'AGE des ongles par spectroscopie infrarouge. Elle a montré que la mesure de la glycation des ongles pouvait être une alternative à la détermination de l'HbA1c.

Depuis plusieurs années, à travers les collaborations locales et internationales, le laboratoire d'accueil a développé plusieurs méthodes d'analyse des produits de glycation unguéale par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) et par HPLC-fluorescence (LC-Fluo). Cette double approche est quantitative et spécifique. Les résultats préliminaires publiés (<https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.120036>) montrent qu'elle est suffisamment sensible pour distinguer des sujets diabétiques en fonction du niveau d'HbA1c. Le projet du stage M2 s'insère dans ces travaux et concernera une partie de la validation des deux méthodes chromatographiques. Plus spécifiquement, les méthodes seront mises en œuvre pour investiguer les relations entre les taux de HbA1c des sujets et leur concentrations unguéales de fructoselysine, CML et pentosidine (3 marqueurs de glycation). Le projet fournira à l'étudiant(e) une formation dans les approches générales employées dans un laboratoire de chimie analytique, tels que la préparation des échantillons, et aussi une formation sur l'analyse par LC-MS/MS et LC-Fluo.

Title: Evaluation of pharmacological therapies for MASH, liver fibrosis and atherosclerosis in a new preclinical mouse model combining MASLD and atherosclerosis development

Supervisor: **Fanny LALLOYER**, Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille. Tel : +33320877996 - fanny.lalloyer@univ-lille.fr

MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) is the most common liver disease in the world, with a prevalence estimated at 25% of the general population, but reaching 80-90% in obese adults and 50-70% in patients with type 2 diabetes. This pathology has now become a veritable global "epidemic" whose incidence continues to increase, in parallel with the growing epidemic of obesity and diabetes. MASLD is characterized in its first stage by an excessive accumulation of fat in the liver, considered as benign steatosis, in the absence of excessive alcohol consumption and in conjunction with cardiometabolic risk factors. During the progression of MASLD, simple steatosis can progress to MASH (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), diagnosed as a combination of steatosis, inflammation and ballooning of hepatocytes. In the worst cases, liver damage can progress to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which can lead to the death of the patient. However, the majority of MASLD patients die from cardiovascular diseases. Currently, there is only one pharmacological treatment, resmetirom, approved in the USA for MASH, the aggressive form of MASLD.

In the laboratory, we have set up a new mouse model which progressively develops all stages of human MASLD pathology (liver steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis) under high fat diet in a short period of time. The project aims to better understand MASH and liver fibrosis physiopathology and to test novel therapeutic targets for MASLD and its consequences on atherosclerosis development in this model. Histological, biochemical and molecular analyzes will be carried out on the various technical platforms of the laboratory.

Sujet: Etude de la signalisation croisée entre cellules immunitaires et cellules β pancréatiques dans un contexte d'obésité et/ou de diabète de type 2

Tuteurs : **Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON** – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Prof.esseur Calmette, Lille – tel. +33 (0)3 20 87 72 15 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr ; morgane.baron@univ-lille.fr

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique qui se caractérise par une résistance à l'insuline des tissus périphériques et une perte progressive de fonction des cellules bêta pancréatiques entraînant une hyperglycémie. De nombreuses données ont démontré le rôle clé joué par des acteurs moléculaires de l'inflammation dans la résistance à l'insuline et la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques, notamment en condition d'obésité. Nos données d'analyse du transcriptome en noyaux uniques ont montré une modulation de la composition en cellules immunitaires associée à une perte de sécrétion d'insuline. Nous proposons dans ce projet d'étudier la contribution spécifique des macrophages et lymphocytes dans la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques au cours de l'obésité. Un immunophénotypage complet par cytométrie en flux des populations leucocytaires recrutées dans les îlots et au niveau des tissus adipeux sera réalisé dans des souris soumises à un régime riche en graisse. Des analyses fonctionnelles ex vivo et les cytokines sécrétées dans les milieux conditionnés d'explants d'îlots isolés seront analysées en utilisant la technologie Olink. Des expériences de co-culture associant cellules immunitaires et cellules β pancréatiques seront réalisées afin d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués. Nous espérons ainsi, au travers de ce projet, identifier de nouvelles cibles afin de développer des stratégies thérapeutiques potentielles dans le traitement de l'obésité et du DT2.

Sujet: Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche d'inactivation génique ou d'inhibition pharmacologique.

Tuteurs : **Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON** – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Prof.esseur Calmette, Lille – tel. +33 (0)3 20 87 72 15 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr ; morgane.baron@univ-lille.fr

Les cellules β pancréatiques, considérées comme le capteur des niveaux de glucose circulants, contrôlent la sécrétion d'insuline par un processus finement régulé. Des dysfonctionnements de ce type cellulaire, associés à une diminution du nombre des cellules β , sont à l'origine de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2. Des études récentes ont montré une plasticité de ces cellules entraînant une perte de leur fonction associée au développement du diabète de type 2. Nos résultats semblent démontrer que des modifications réversibles de l'ARN, appelées épitranscriptome, associées à des modifications de l'activité d'enzymes modifiant la biochimie des ARNs, pourraient jouer un rôle clé dans cette reprogrammation cellulaire. Le but de ce projet de recherche de master 2 sera d'étudier les mécanismes épitranscriptomiques impliqués dans la plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro et in vivo basées notamment sur l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques ou de modèles animaux génétiquement modifiés d'enzymes impliquées dans les modifications de l'ARN. Ces données permettront de mieux comprendre les mécanismes de dysfonctionnement des cellules β au cours du développement du diabète et proposer la reprogrammation de l'épitranscriptome comme une nouvelle piste pour l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète de type 2.

Sujet: **Rôle des vésicules extra-cellulaires dans la communication interorgane entre coeur et tissu adipeux au cours de l'obésité.**

Tutrice: **Annie TURKIEH** – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Professeur Calmette, Lille – tel. +33 (0)3 20 87 73 62 – annie.turkieh@pasteur-lille.fr

L'insuffisance cardiaque (IC), qui se définit comme l'incapacité du Coeur à fournir l'énergie nécessaire au corps au repos, reste un enjeu majeur de santé publique et est associée à une mortalité et une morbidité importantes. Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la cardiologie, le nombre de patients atteints d'IC continue d'augmenter en raison notamment du vieillissement de la population et de la prevalence croissante des facteurs de risque comme l'obésité ou le diabète de type 2 (DT2), souvent associée à une hypertrophie du ventricule gauche (VG) et une dysfonction diastolique, qui peut conduire au développement de l'IC. Plusieurs études montrent que l'accumulation et le dysfonctionnement du tissu adipeux (TA) blanc, plus spécifiquement viscéral, sont étroitement liés à un profil métabolique défavorable, à l'inflammation et aux maladies cardiovasculaires chez les sujets obèses. Comprendre la communication entre le TA et le coeur permettra de mieux comprendre son rôle dans les pathologies cardiaques liées au syndrome métabolique. L'impact du sécrétome du TA dans le développement des maladies cardiovasculaires fait l'objet de nombreuses recherches via le rôle joué par les adipokines, hormones sécrétées par le TA. Dans ce projet, nous proposons d'étudier le rôle des vésicules extracellulaires (VEs) issues du TA sur les fonctions cardiaques. A l'aide de modèles cellulaires pertinents (lignées cellulaires, hiPSC), nous identifierons les VEs sécrétées en conditions obésogènes et étudierons leur impact fonctionnel sur les cardiomyocytes (activité mitochondriale, battements) ainsi que sur le remodelage et la plasticité cellulaire (qPCR/WB/IF). Ces résultats devraient ouvrir de nouvelles pistes sur la communication interorganes entre le tissu adipeux et le coeur au cours de l'obésité.

Sujet: **Développement d'un modèle de greffe composite rein-cellules endocrines: le SmartKidney**

Tuteur: **Mehdi MAANAOU**. INSERM U1190 Translational Research for Diabetes. Tel: 03 20 62 69 63. mehdi.maanaoui@univ-lille.fr

L'insuffisance rénale est une maladie sévère, souvent associée à de nombreuses atteintes d'autres organes, parfois eux-mêmes responsables de la maladie rénale. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la faisabilité d'un rein augmenté, qui, lors d'une transplantation rénale pour insuffisance rénale terminale, pourrait se comporter en « rein-médicament ». Le premier modèle que nous allons étudier est celui de la greffe composite rein-cellules endocrines où le rein serait augmenté grâce à l'adjonction de cellules endocrines: îlots de Langerhans ou cellules parathyroïdiennes. L'objectif est de pour pouvoir traiter deux maladies associées à l'insuffisance rénale terminale, le diabète de type 1 et l'hypoparathyroïdie. Les données de la littérature confirment la faisabilité de l'implantation de cellules endocrines en sous-capsulaire rénale chez la souris, cependant les modèles pré-cliniques réalisés chez le gros animal (cochon ou singe) sont peu concluants. Notre approche consiste à aborder la greffe rein-cellules endocrine composite via une étape intermédiaire par la perfusion rénale normothermique sur machine, qui servirait de bioincubateur pour l'implantation des cellules. Une fois les cellules implantées, le greffon composite serait réimplanté chez le cochon grâce à une autotransplantation. Le laboratoire a précédemment développé un modèle d'autotransplantation rénal chez le cochon, étape essentielle pour la faisabilité de ce travail, et maîtrise l'ensemble des méthodes nécessaires à l'évaluation fonctionnelle des cellules après implantation. Les techniques développées durant le master seraient les suivantes:

- Isolement de cellules parathyroïdiennes ou d'îlots de Langerhans par digestion enzymatique
- ELISA pour réalisation de dosages hormonaux
- Immunofluorescence
- Analyse en microscopie optique ou microscopie confocale
- Biologie moléculaire
- Cytométrie de flux

Parcours Oncologie fondamentale et clinique

Sujet: Etude de la dynamique de la mise en place et la levée du phénotype de Drug Tolerant Persisters lors d'un traitement de chimiothérapie des cancers du sein triple négatif.

Tuteur: **Chann LAGADEC**, ONCOLille, CANTHER « Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies », UMR 9020 CNRS – U1277 Inserm – Université de Lille – CHU de Lille. Equipe: Plasticité cellulaire et cancer. Tel: 03 20 95 52 55. chann.lagadec@inserm.fr

Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde. Parmi les cas diagnostiqués, 10 à 20 % sont des cancers triple négatifs (TNBC), qui sont associés au pronostic le plus défavorable, avec une survie à 5 ans de 62 à 78 % (contre 95 % pour les cancers hormono-dépendants). Malgré l'avènement de nouvelles thérapies, plus de la moitié des patientes rechutent dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic, avec une survie médiane de 10,2 mois. Récemment, le concept de "Drug-Tolerant Persisters" (DTP) a émergé. Il s'agit d'une rare sous-population de cellules cancéreuses capables de persister sous traitement en adoptant un état quiescent transitoire et réversible. Après l'arrêt du traitement, une phase de dormance ou de faible prolifération (parfois prolongée) peut être suivie d'une reprise de prolifération active, reconstituant une tumeur qui devient à nouveau sensible (au moins partiellement) au traitement initialement administré.

Dans notre laboratoire, nous avons développé deux modèles de DTP après un traitement à la Gemcitabine. Sur la base de ces modèles, nous avons réalisé une analyse temporelle par scRNA-seq, nous permettant de définir les profils transcriptomiques des différentes étapes de l'émergence des DTP. Le projet que nous proposons vise à développer des approches pour valider les acteurs identifiés lors de cette analyse par scRNA-seq. Pour cela, le candidat devra concevoir des rapporteurs d'expression et assurer un suivi par microscopie fluorescente en temps réel sur une longue durée, en collaboration avec le Dr Anquez (PhLAM). L'objectif final de ce projet est de caractériser les cibles potentielles identifiées lors de l'analyse temporelle de la dynamique des DTP, afin de déterminer les vulnérabilités de ce phénotype et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Titre: Analyse des longs ARN non-codants (lncRNAs) dans des complexes épigénétiques liées à la chimiorésistance dans l'adénocarcinome pancréatique

Tutrice: **Bernadette NEVE**. CANTHER; Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies Equipe "Mucins, Cancer and Drug Resistance". Institut ONCOLille, Bd du Professeur Jules Leclercq, Lille. Tél: +33 320 965259 - bernadette.neve@inserm.fr

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est la 5ème cause de mortalité par cancer, et il y a seulement quelques options curatives pour la majorité des patients. Dans l'objectif d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes de chimiorésistance, nous étudierons des longs ARN non-codants (lncRNAs) avec un profil d'expression intéressant lors de l'acquisition de la résistance à la chimiothérapie. En particulier, pour mieux comprendre leur rôle potentiel dans des complexes de régulation chromatinien, nous utiliserons la technique d'édition génomique CRISPR/Cas9 pour introduire au transcrits endogènes des boucles d'ARN qui se lie à la streptavidine. Ensuite, nous réaliserons la coprécipitation de lncARN avec des complexes nucléaires à l'aide de la biotine. Nous analyserons, par western blots et immunomarquages, la précipitation des enzymes connus d'être responsables de l'établissement des profils épigénétiques (épienzymes). La présence des lncRNAs dans les complexes de régulation épigénétiques pourraient permettre de cibler spécifiquement un sous-ensemble de ces complexes.

Les approches méthodologiques utilisées seront les techniques de biologie moléculaire (ex. RT-qPCR, CRISPR/Cas9), biochimie (coprécipitation, western blot) et de culture cellulaire (ex. culture 2D des lignes pancréatiques cancéreuses et en 3D les organoïdes tumoraux pancréatiques).

Titre: Etude de l'effet de la perfusion dynamique sur l'interaction entre les cellules épithéliales et les fibroblastes d'adénocarcinome pancréatique dans un microsystème microfluidique 3D.

Tutrice: **Isabelle VAN SEUNINGEN** – Laboratoire CANTHER/UMR9020 CNRS-U1277 Inserm-CHU Lille-Université de Lille/Equipe « Mucines, cancer et résistance aux drogues », Bd du Professeur Jules Leclercq, ONCOLille. tél: 0631529030 - 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. Nous avons développé un microsystème fluidique qui permet de cocultiver, en 3D, pendant 14 jours, des organoïdes de patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique. Nous avons montré que l'intensité du flux de perfusion modifie le comportement phénotypique de la culture (viabilité et prolifération). Ce projet de master vise à étudier l'influence de l'intensité du flux sur les interactions entre les cellules épithéliales et les fibroblastes au travers d'une part de l'analyse de la signature transcriptomique et d'autre part de l'analyse de l'expression de protéines impliquées dans les mécanismes de résistance aux traitements chimiothérapeutiques (monothérapie par gemcitabine et multithérapie FOLFIRINOX). Le travail consistera à comparer les résultats entre différentes conditions de culture (statique et dynamique avec différentes intensités de flux) au travers d'analyses phénotypiques (viabilité et prolifération) et moléculaires (ARN: extraction des ARN, qRT-PCR et RNA-seq (le séquençage des ARN sera réalisé par une plateforme externe au laboratoire) et protéines: ELISA, Western Blotting et microscopie par immunofluorescence sur des coupes du micro tissu 3D)).

Sujet: Rôle de la O-GlcNAcylation dans la réponse du cancer colorectal aux chimiothérapies à base de FOLFOX

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

Le FOLFOX est administré comme chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal (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. La O-GlcNAcylation des protéines est une modification post-traductionnelle senseur de l'état nutritionnel. Elle est augmentée dans les CCR 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. Les taux et la distribution subcellulaire des protéines correspondantes et les niveaux de O-GlcNAcylation seront analysés par Western-blot et immunohistochimie. L'électrophorèse capillaire et la spectrométrie de masse de métabolites extraits des cellules seront réalisées afin d'analyser la variation du taux d'UDP-GlcNAc en réponse à la chimiothérapie. 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.

Titre: **Evaluation du rôle des variants d'épissage d'HOXA9 dans le cancer**

Tutrice: **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», IRCL, Place de Verdun, Lille. marie-helene.david@inserm.fr

HOXA9 est un facteur de transcription homéotique associé au développement embryonnaire et dont l'expression est normalement réprimée chez l'adulte et les cellules différenciées. Sa ré-expression est associée à bon nombre de cancers via un blocage de la différenciation dans des leucémies, où un blocage de la mort cellulaire dans des tumeurs solides. En plus d'un variant de pleine longueur, deux variants d'épissage sont co-exprimés à des ratios variables. Cependant, le rôle oncogène ou non de chacun d'entre eux n'est pour l'heure par clairement défini. Le projet de M2R portera sur l'évaluation du rôle d'un de ces variants d'épissage dans un modèle de leucémie.

Les différents objectifs seront Les effets seront d'évaluer les effets de l'invalidation des différents variants par shRNA ou leur surexpression par transduction lentivirale sur (1) la survie cellulaire, (2) les processus de mort, (3) la différenciation cellulaire, (4) la suivi d'implantation de la leucémie induite dans des souris immuno-déficientes NOD-Scid-gamma. Les méthodologies mises en œuvre seront: culture cellulaire, production de lentivirus et infections lentivirales, qRT-PCR, cytométrie en flux, études in vivo.

Sujet: **Caractérisation et modélisation des cellules cancéreuses sénescents persistantes en réponse à la chimiothérapie FOLFIRI dans le cancer colorectal**

Tutrice: **Vanessa DEHENNAUT** – UMR 9020 - U1277 – CANTHER – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies. Institut ONCOLille – 03 20 96 52 76 – vanessa.dehennaut@univ-lille.fr

Avec 17 000 décès estimés en 2021, le cancer colorectal (CCR) demeure la deuxième cause de mortalité par cancer en France, principalement en raison de mécanismes de résistance aux traitements. Si les mécanismes génétiques ont longtemps été considérés comme les principaux moteurs de cette résistance, des processus non génétiques jouent également un rôle majeur. Parmi eux, le phénotype des cellules cancéreuses persistantes tolérantes aux traitements (Drug-Tolerant Persisters, DTP) suscite un intérêt croissant. Les DTP forment une sous-population de cellules cancéreuses non proliférantes capables de survivre aux traitements grâce à l'activation de multiples mécanismes adaptatifs dont une entrée en sénescence transitoire. Une fois le traitement interrompu, elles peuvent reprendre leur prolifération, reconstituant une tumeur à nouveau sensible aux traitements. Ainsi, cibler les DTP constitue une piste prometteuse pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. Notre équipe, en collaboration avec le Pr S. Dabo et le Dr A. Poulain du laboratoire Paul Painlevé, a initié un projet visant à modéliser mathématiquement l'apparition des DTP sénescents au sein des tumeurs coliques en réponse à la chimiothérapie. L'objectif est de déterminer s'il est plus efficace de cibler ces DTP avant leur apparition ou de les éliminer après leur formation. Afin de valider cette modélisation mathématique par des données expérimentales, ce stage consistera à établir un modèle d'induction des DTP et de transition vers la résistance génétique dans des cellules cancéreuses coliques en 2D (lignée HCT116) et en 3D (tumoroides issus de patients atteints de CCR), en mimant un protocole FOLFIRI (4 à 6 cycles de traitement au 5-FU/Acide Folinique/Irinotécan de 48 h suivis de 2 semaines de « drug holiday »), couramment utilisé dans le traitement du CCR. À chaque cycle de traitement, dans les deux modèles, il s'agira d'évaluer le ratio mortalité cellulaire vs DTP (via l'analyse de l'expression de divers marqueurs clés du phénotype sénescents) et la chimiorésistance des cellules ayant ensuite échappé à la sénescence (re-challenge FOLFIRI). Dans le modèle 2D, l'agressivité des cellules sera également évaluée par des tests de prolifération, migration et invasion. En modèle tumoroides, nous étudierons aussi la localisation préférentielle des DTP sénescents au sein de la tumeur.

Sujet: Implication d'APPL1 et 2 dans la signalisation de la forme activée de MET (MET-exon 14) dans le cancer du poumon

Tuteurs: **Anne CHOTTEAU et David TULASNE** – CANTHER, équipe TARGET, UMR 9020 CNRS/UMR-S 1277 INSERM, Bâtiment ONCOLille, rue du Professeur Jules Leclerc, LILLE. +33 (0)3 20 96 52 71/ +33 (0)3 20 96 52 67– anne.chotteau@univ-lille.fr / david.tulasne@cnrs.fr

Les premières thérapies ciblées contre le récepteur MET ont été approuvées pour traiter les patients atteints de cancer du poumon porteurs de mutations MET. Ces mutations entraînent le saut de l'exon 14 (METex14Del) et la perte d'un domaine régulateur, ce qui renforce et active les voies de signalisation en aval et modifie radicalement le programme transcriptionnel. Cependant, le mécanisme moléculaire contribuant à ces réponses aberrantes est encore mal compris. Comme les thérapies ciblant MET ne sont efficaces que chez la moitié de ces patients, il est important de comprendre en détail sa signalisation.

Nous avons démontré par des expériences de biotinylation de proximité dans des cellules vivantes que METex14Del pouvait interagir avec les APPL1 et APPL2, connus pour promouvoir le trafic intracellulaire et pour avoir une influence sur l'expression des gènes. Nous émettons l'hypothèse que le recrutement des APPLs par METex14Del pourrait contribuer à sa signalisation aberrante.

Pour cela, nous déterminerons comment METex14Del interagit avec les APPLs, contenant notamment un domaine de liaison aux tyrosines phosphorylées, suggérant un recrutement actif par MET. Nous évaluerons ensuite si les APPLs sont impliqués dans l'activation de la signalisation, les réponses cellulaires comme par exemple la migration et l'invasion par le biais de leur répression. Ce projet de Master pourra ouvrir sur l'étude de l'implication de APPL1 et 2 dans la croissance tumorale et la définition du programme transcriptionnel relais de ces effets. A terme, ce projet devrait permettre d'identifier des implications pour le traitement des patients en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques parmi les acteurs de la signalisation MET.

Sujet: Identification de partenaires de CD81 impliqués dans l'agressivité des leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

Tuteur: **Cyril COUTURIER**, Laboratoire Canther/Oncolille, Equipe PROTECT-L. Tel: 06 69 76 08 06 - cyril.couturier@univ-lille.fr

Notre équipe a montré que le niveau d'expression de CD81 sur les cellules de LAM impacte le pronostic des patients. Un taux d'ARNm de CD81 élevé, corrélé à sa surexpression à la surface des cellules diminue leur espérance de survie. De plus, lors des rechutes, son expression est accrue par rapport au moment du diagnostic. Afin de valider l'implication du niveau d'expression de CD81 sur le mauvais pronostic observé, des lignées leucémiques exprimant faiblement ou fortement CD81 à leur surface ont été testées in vivo chez la souris dans un modèle de greffe: les cellules présentant les plus hauts niveaux de CD81 sont plus agressives et sont plus rapidement létales. Dans un protocole de traitement de la leucémie induite par ces greffes, un anticorps dirigé contre CD81 est bénéfique à la fois sur le devenir des greffes issues de modèles cellulaires (CDX) surexprimant CD81 mais aussi sur les greffes de cellules dérivées des patients (PDX) surexprimant CD81. Bien que les mécanismes soient encore inconnus, le rôle de la surexpression de CD81 dans le mauvais pronostic observé est incontestable. Les parties intracellulaires de CD81 ne sont pas impliquées dans l'effet de l'anticorps, et aucune modification d'expression génique n'a été montrée, indiquant plutôt un effet physique par regroupement de partenaires de CD81. Le projet proposé consiste à identifier les partenaires de CD81 par marquage de proximité in cellulo (système APEX3) puis la validation de leur interaction avec CD81 par BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer). En parallèle, des approches de silencing nous permettront de montrer leur implication dans l'effet observé. L'identification de ces partenaires et leur implication dans le mauvais pronostic nous permettra de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents impliqués, ce qui est important pour proposer des solutions thérapeutiques nouvelles et hautement spécifiques.

Titre du projet : **Cellules tumorales circulantes (CTC) dans les cancers du sein triple négatif : interaction avec les cellules endothéliales et mise au point de leur isolation**

Tutrice: **Valérie CHOPIN**, CANTHER « Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies », Team : « Cell Plasticity and Cancer », ONCOLille - Tel : 0320965254 - valerie.chopin@univ-lille.fr

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 61 000 nouveaux cas et 12 000 décès en 2023 en France. En dépit de progrès, certains cancers du sein dits triple négatif (TNBC) restent de mauvais pronostic avec des traitements rares, peu efficaces, et l'apparition de métastases au niveau des poumons, foie, os et cerveau. Les cellules tumorales circulantes (CTCs) ont été proposées comme source de ces métastases. Bien que le dénombrement des CTCs serve de marqueur pronostique, leur biologie est peu comprise notamment au niveau des voies impliqués dans la propagation, la dissémination au travers des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques et la colonisation tumorale vers des organes distants ; de plus leur isolation reste difficile. Ce stage de master vise donc à (i) comprendre les mécanismes sous jacents de la dissémination métastatique au travers de l'observation des interactions dans des conditions de co-culture de lignées TNBC et des cellules endothéliales de type HUVEC, et/ou (ii) concevoir un protocole d'isolation directe des CTCs à partir d'échantillons sanguins afin de les caractériser biochimiquement voir bio-mécaniquement.

Sujet : **Evaluations des espèces moléculaires en présence dans des modèles jumeaux biologiques pour étudier la contribution de l'environnement sénescent à la progression tumorale.**

Tuteur : **Albin POURTIER**, Equipe SENFIB, Laboratoire CANTHER, UMR 9020, U1277, Université de Lille, OncoLille - albin.pourtier@univ-lille.fr

Nous visons à disposer d'un jumeau numérique de la peau dans un contexte âgé pour y évaluer les risques pour le développement et la progression cancéreuse (invasion, rupture de la lame basale) à y voir certaines espèces moléculaires être surexprimées dans le microenvironnement sénescent.

A terme, nous espérons pouvoir y manipuler et annuler certains gradients de molécules ou cellules néfastes, pour mimer ou projeter des stratégies thérapeutiques.

Un jumeau numérique a besoin d'être abondé de données quantitatives par des analyses moléculaires sur des échantillons réels ou issus la mise en place miroir d'un jumeau biologique de ces derniers afin de disposer d'un continuum.

Aussi, le projet vise à évaluer un modèle biologique 3D qui puisse mimer les conditions moléculaires d'un environnement vieillissant, vs plus jeune. Nous rechercherons à améliorer dans celui-ci et dans des échantillons biologiques cliniques, la connaissance des concentrations physiologiques ou pathologiques manquantes ou les gradients des molécules envisagées comme acteurs majeurs et/ou cibles thérapeutiques des contributions du sécrétome des fibroblastes au sein du micro-environnement sénescent envers la progression cancéreuse.

Sujet : **Identifying the molecular role of inflammasome activation by oxaliplatin in macrophages.**

Tuteur : **Lionel POULIN** – U1003 Equipe 2 – Institut OncoLille, Boulevard du Professeur Jules Leclercq – 0320965269 - lionel.poulin@cnrs.fr

The Chamailard laboratory focuses on understanding the role of NOD-like receptors in microbial tolerance, host defense, and antitumoral immunity, as well as their deregulation in Crohn's disease and colitis-associated colorectal cancer. Using advanced techniques and complex genetic models, we have made significant contributions to mucosal immunology, including the identification of novel dendritic cell subsets and pathways involved in inflammation-driven carcinogenesis. Oxaliplatin, a widely used chemotherapy agent, is associated with severe side effects, such as peripheral neuropathic pain, which is dependent on macrophage recruitment. Recently, we identified the Nlrp3 inflammasome as a key player in promoting IL-1 β production in macrophages following oxaliplatin exposure. Similar to vincristine, another chemotherapy agent known to induce neuropathic pain through inflammasome activation, oxaliplatin's effects appear to involve inflammatory pathways. The primary objective of this Master's project is to characterize the molecular mechanisms underlying the activation of this NOD-like receptor in macrophages. This research will employ a variety of techniques, including cytometry, cell culture, ELISA, Western blot, and immunofluorescence.

Sujet : **Étude du métabolisme et de la résistance des leucémies myéloïdes à localisation extramédullaire : modélisation par utilisation de la bioimpression**

Tuteur : **Nicolas GERMAIN**, ONCOLILLE Laboratoire Canther, UMR 9020 CNRS-UMR1277 INSERM, équipe Leukemia. nicolas.germain@chu-lille.fr

La localisation extramédullaire (EM) des leucémies aiguës myéloïdes est souvent associée à un mauvais pronostic chez 5% à 30% des patients. La niche EM fournit un environnement protecteur qui peut modifier le métabolisme des leucémies les protégeant du stress et des chimiothérapies. Après chimiothérapie, les blastes EM adoptent un état sénescence, surexprimant le marqueur de surface CD36. Le projet vise à comprendre les mécanismes sous-jacents qui contribuent à la résistance des leucémies myéloïdes EM. Le projet s'articule autour de l'utilisation innovante de la bioimpression 3D. Cette approche vise à reproduire l'environnement extracellulaire, notamment adipocytaire, des leucémies myéloïdes EM pour mieux comprendre leur métabolisme et les mécanismes de résistance. Le projet se déroulera en plusieurs phases, incluant (i) la conception et la bioimpression de modèles de leucémies EM ; (ii) l'analyse métabolique (métabolisme OXPHOS, hypoxie), cellulaire (senescence, mort cellulaire, migration, résistance) et moléculaire (RT-QPCR, génomique) des cellules imprimées (lignées humaines et blastes de patients) pour identifier les voies de résistance et l'évaluation de l'efficacité de nouveaux agents thérapeutiques dans ces modèles. La modélisation des conditions spécifiques dans lesquelles ces cellules prospèrent et résistent aux traitements, devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer des traitements plus efficaces.

Sujet : Étude des mécanismes de perturbation du trafic intracellulaire des récepteurs à tyrosine kinase MET et EGFR dans les cancers du poumon non à petites cellules

Tuteur : **Ghaffar MUHARRAM**, Canther, UMR9020, UMR-S1277, équipe TARGET, 0320965266, ghaffar.muharram@univ-lille.fr

L'activation aberrante des voies de signalisation dépendantes des récepteurs à tyrosine kinase (RTKs) MET et EGFR est à l'origine de nombreux cancers dont les tumeurs pulmonaires non à petites cellules. Dans les cellules non-tumorales, ces 2 RTKs une fois activés spécifiquement par leurs ligands respectifs HGF et EGF, sont rapidement internalisés pour être dégradés ou recyclés à la membrane plasmique sous une forme inactive. La perturbation du trafic intracellulaire de ces 2 RTKs est associée à une activité de signalisation prolongées et non-contrôlée qui entraîne notamment des phénomènes de résistances aux traitements anti-cancéreux conduisant à l'échappement des cellules résistantes et à la formation de métastases. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la dérégulation du trafic intracellulaire de ces 2 RTKs sont encore mal connus, d'où la nécessité d'une meilleure caractérisation de ces phénomènes afin de dégager de nouvelles pistes thérapeutiques plus efficaces. Nous avons démontré qu'une modification de l'homéostasie du récepteur MET à la surface des cellules cancéreuses à cause de son interaction avec la protéine du cytosquelette tensine 4 (TNS4) et l'intégrine $\alpha 1$, entraînait une augmentation de la signalisation pro-tumorale dépendante de MET1. Or il a été montré que l'expression de TNS4 pouvait être régulée par la signalisation dépendante d'EGFR2 et que TNS4 était capable d'inhiber la dégradation d'EGFR3. Ainsi, TNS4 pourrait jouer un rôle de nœud de signalisation fonctionnel permettant de connecter EGFR et MET. Nous proposons de caractériser ce nœud de signalisation dans des modèles cellulaires de tumeurs pulmonaires non à petites cellules. Nous chercherons ensuite à réduire l'expression de TNS4 dans ces modèles pour étudier les effets induits sur la stabilité de MET et EGFR et les voies de signalisation sous-jacentes.

Ces travaux nécessiteront une bonne connaissance, voir une maîtrise des techniques de cultures cellulaires (transfection, siRNA), imagerie par immunofluorescence, western blot.

Sujet : Intérêt du ciblage thérapeutique des miARN pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires

Tuteur : **Nicolas POTTIER** - UMR9020 CNRS – U1277 Inserm CANTHER, Equipe « Sénescence, Fibrose et Cancer », Institut Oncolille – nicolas.pottier@univ-lille.fr

Le cancer du poumon est l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde. Le cancer du poumon non à petites cellules est la forme la plus fréquente puisqu'elle représente 80% des cancers pulmonaires. Le traitement de référence pour cette pathologie est la chimiothérapie à base de dérivés du platine, en particulier le cisplatine. Malheureusement, l'utilisation de cette molécule peut être limitée par l'apparition de deux inconvénients majeurs : une chimiorésistance et des effets secondaires notamment néphrotoxiques. Au laboratoire, nous avons développé une thématique de recherche visant à identifier et caractériser de nouveaux déterminants moléculaires impliqués dans la chimiorésistance et/ou la toxicité rénale du cisplatine (1,2). À l'aide d'un criblage fonctionnel dans la lignée cellulaire d'adénocarcinome pulmonaire humaine A549, nous avons récemment identifié un miARN, miR-24-3p, dont la surexpression diminue la sensibilité des cellules au cisplatine. Des travaux complémentaires visant à étudier le mécanisme moléculaire à l'origine de ce phénomène de chimiorésistance ont démontré son implication dans la régulation de voies de signalisation associées au processus apoptotique. Le projet proposé au cours de ce master M2 consistera, d'une part, à compléter l'étude mécanistique dédiée au rôle de miR-24-3p dans la résistance des tumeurs pulmonaires au cisplatine et, d'autre part, à évaluer si la modulation de ce miARN au niveau rénal joue un rôle dans les effets néphrotoxiques du cisplatine.

1: Larrue R. et al. miR-92a-3p regulates cisplatin-induced cancer cell death. *Cell Death Dis.* 2023 Sep 13;14(9):603.

2: Dewaeles E. et al. Istradefylline protects from cisplatin-induced nephrotoxicity and peripheral neuropathy while preserving cisplatin antitumor effects. *J Clin Invest.* 2022 Nov 15;132(22):e152924.

Sujet : Ciblage du long ARN non codant DNM3OS pour limiter la progression de la MASH (Metabolic dysfunction Associated SteatoHepatitis) vers un carcinome hépatocellulaire.

Tuteur: **Michael PERRAIS** – UMR 9020 CNRS/UMR 1277 Inserm ; CANcer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to THERapies ; Equipe “Sénescence, fibrose et cancer” - michael.perrais@inserm.fr

La MASLD (Metabolic dysfunction–Associated Liver Disease) se caractérise par l’accumulation de graisse dans le foie (stéatose) dans un contexte d’obésité et d’insulino-résistance. Chez un sous-groupe de patient, cet excès de graisse provoque une inflammation hépatique : la MASH (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis), elle-même responsable de l’accumulation de fibrose dans le parenchyme avec évolution jusqu’à la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cibler la fibrogenèse hépatique et décrypter les mécanismes moléculaires impliqués dans la progression de la MASH est d’un intérêt majeur pour développer de nouvelles options thérapeutiques efficaces. Notre hypothèse est que le long ARN non codant DNM3OS est un moteur important de cette progression. Cette hypothèse sera validée à travers 2 objectifs : 1- Évaluer l’expression de DNM3 au cours de la progression de la MASH vers un CHC dans un modèle murin. 2- Évaluer le potentiel d’une thérapie basée sur le ciblage de DNM3OS par un oligonucléotide antisens dans des modèles cellulaires et un modèle murin. Notre but est de proposer une nouvelle cible thérapeutique permettant de limiter la progression de la MASH vers un CHC.

Title : Differentiation of genome-edited induced pluripotent stem cells (cellular models of MLH1 constitutional epimutations) into colonic organoids

Tutor : **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

Constitutional epimutations of the MLH1 gene are an alternative mechanism to genetic mutations in the etiology of Lynch syndrome, a cancer predisposition syndrome. Patients with this epigenetic alteration exhibit hypermethylation of the MLH1 promoter. The precise molecular mechanisms underlying this hypermethylation remain poorly understood. To explore these molecular mechanisms, we created cellular models of MLH1 constitutional epimutations based on induced pluripotent stem cells (iPSC). We used the CRISPR-Cas9 technology to modify the MLH1 gene and introduce genetic variants identified in epimutation carriers and associated in cis with promoter hypermethylation (secondary epimutations). While these stem cells showed de novo MLH1 methylation with increasing levels, methylation should be stable in differentiated cells.

The aim of the project is to differentiate these genome-edited iPSC into colonic organoids. This will be done in the ORGALille platform (<https://orgalille.univ-lille.fr/>) where the student will be trained to iPSC culture and organoid differentiation. Further characterization of the organoids will involve (1) study of their methylation profile using dedicated techniques (2) immunofluorescent labeling (3) mutational and microsatellite instability analyses.

Key words: Epigenetics; Oncogenetics; induced pluripotent stem cells; organoids; methylation.

Sujet : Ciblage des cellules tumorales persistantes dans le cancer bronchique à petites cellules

Tutrice : **Leslie DUPLAQUET** – UMR 9020 - U1277 – CANTHER – Institut ONCOLille – 03 20 96 52 18 – leslie.duplaquet@univ-lille.fr

Le cancer du poumon à petites cellules (CBPC) est une forme particulièrement agressive de cancer pulmonaire avec un pronostic particulièrement défavorable qui se traduit par une moyenne de survie à 5 ans qui n'est que de 7%. À un stade avancé, le traitement repose sur la chimiothérapie et l'immunothérapie. Cependant, ces traitements n'éradiquent pas complètement les cellules cancéreuses ce qui entraîne des rechutes systématiques. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc nécessaires pour améliorer la prise en charge des patients atteints de CBPC. Plusieurs études ont montré que la résistance acquise aux traitements anticancéreux s'explique en partie par l'existence d'une minorité de cellules cancéreuses capables de survivre aux traitements en entrant, de manière réversible, dans un état dormant. Ces cellules, appelées cellules tumorales persistantes ou "drug tolerant persisters" (DTP), ne présentent pas de mécanisme de résistance au traitement lié à une altération génétique mais se caractérisent par une faible prolifération, une résistance à l'apoptose et des caractéristiques de cellules souches ou sénescents. L'objectif de ce projet est de montrer l'existence des cellules DTP dans le contexte du CBPC traité par chimiothérapie et d'identifier de nouvelles approches pour les cibler. La première phase du projet de M2R sera donc d'identifier les cellules DTP dans des lignées cellulaires de CBPC après traitement au cisplatine et à l'étoposide qui sont les deux molécules de chimiothérapie utilisées en clinique. Pour cela, nous évaluerons, in vitro, si les cellules qui survivent à un co-traitement par chimiothérapie de 9 jours peuvent reconstituer, après arrêt du traitement, une population de cellules encore sensibles à chacune de ces molécules de chimiothérapie. La deuxième étape du projet sera de caractériser le profil transcriptomique des cellules DTP, en réalisant des expériences de RNA-seq, afin d'identifier des protéines de surface exprimées par ces cellules qui pourraient être ciblées par un antibody drug conjugate (ADC) ou par un CAR-T cell. In fine, nous souhaitons découvrir un outil thérapeutique efficace qui serait utilisé en combinaison avec la chimiothérapie afin de prévenir la formation de DTP sous traitement et ainsi la rechute quasi systématique des patients atteints de CBPC tout en faisant progresser notre compréhension de la biologie du cancer.

Parcours Immunité, Inflammation et Infection

Title: Testing the impact of bacteria-host interactions on the human intestinal regulatory T cell pathogenicity and resistance to cancer immunosurveillance

Supervisor: **Franck HOUSSEAU**, PHYCELL INSERM U1003, ONCOLILLE, University of Lille. Associate Professor Adjunct in Oncology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA. fhousse1@jhmi.edu / +1 571-246-7562

Mucosal immunity at the intestinal barrier plays a critical role in the immune defenses against pathogens but also in shaping immune environments in distant organs associated with wound repair, tumor immune microenvironment (TiME) or response to immunotherapy. In cases of carcinogenesis and/or anti-tumor immune response, the mucosal immune regulatory T cells derived from the interactions of the pathobiont enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) with the intestinal barrier may promote dysplasia and transition to cancer or migrate to the TiME to impact the functions of the immune effector cells and the antitumor immune response. We plan therefore to test how ETBF colonization in murine models of colon tumorigenesis promotes chronic immunosuppressive programs and the resistance to immune T cell checkpoint blockade.

Based on our preliminary data, we postulate that interactions between ETBF and colonic epithelial cells generate inflammatory signaling driving the differentiation of mucosal pathogenic regulatory T cells (Treg) responsible for epithelial dysplasia (carcinogenesis) and suppression of the tumor immunosurveillance (therapy resistance). We will explore bacterial toxin-triggered intraepithelial signaling and metabolic pathways shaping the pathogenicity of mucosal Treg. Transcriptomics (RNA seq) and proteomics (immunofluorescence and flow cytometry) approaches will be used. The ETBF-triggered molecular signaling and metabolic pathway affecting Treg differentiation in mouse will be then thought in human colonic immune cells.

Ultimately, detection and characterization of immunometabolic signatures in blood and tumor may provide biomarkers of resistance to treatment, which can guide the prognostic and medical decision.

Titre: Rôle des lymphocytes T CX3CR1+ dans les maladies métaboliques

Tuteurs: **David DOMBROWICZ - Laurent L'HOMME**. UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette. Lille. 0320877967. david.dombrowicz@pasteur-lille.fr ; laurent.l-homme@inserm.fr

Contexte. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont des acteurs majeurs de l'immunité adaptative et jouent des rôles divers dans le développement des maladies métaboliques tel que l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique d'origine métabolique. Dans le foie et le tissu adipeux, une sous-population de lymphocyte T exprime le récepteur CX3CR1, un récepteur pour la chimiokine CX3CL1 impliqué dans l'adhésion, la migration, la rétention tissulaire et la survie cellulaire. Le rôle de ces sous-populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le développement des maladies métaboliques est actuellement inconnu.

Objectif. Dans ce projet, une caractérisation et une étude fonctionnelle de ces sous-populations seront réalisées.

Méthodes. Le projet reposera principalement sur des modèles murins d'obésité et de stéatose et stéatohépatite (régimes HFD, HFSCD et CDAA) et sur la cytométrie en flux. D'autres techniques telles que la culture cellulaire, l'ELISA et la RT-PCR ainsi que des approches transcriptomiques (RNA-seq et scRNA-seq) seront utilisées. A terme, le projet devra apporter des éléments de compréhension quant au rôle de ces sous-populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le développement des maladies métaboliques.

Mots Clés. Lymphocytes T, maladies métaboliques, MASLD, MASH, fractalkine.

Titre: Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.

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

Contexte. Les cellules dendritiques (DC) sont clé pour l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Elles capturent les antigènes dans les tissus périphériques et migrent dans les ganglions drainants (LN). Dans le psoriasis (PSO), les DC migratrices productrices d'IL-23 activent les lymphocytes T et la production d'IL-17 dans les LN. Le métabolisme contrôle des fonctions clés des DC et les acides gras exacerbent le PSO par leurs effets sur les DC mais les voies métaboliques gouvernant ces processus sont mal connues.

Objectif. Ce projet étudiera comment le métabolisme des DC et en particulier la voie des pentoses phosphates (PPP) et de la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP) affecte ces paramètres pour induire le psoriasis et contribuer à leur exacerbation dans les pathologies métaboliques.

Méthodes. Des modèles précliniques in vivo et in vitro, des inhibiteurs pharmacologiques et des modifications géniques seront utilisés pour étudier a) les besoins métaboliques des DC productrices d'IL-23 b) le remodelage métabolique durant l'exacerbation du psoriasis par un régime riche en graisses. L'étude sera focalisée sur les enzymes qui contrôlent respectivement la glycolyse et le PPP: Pfkfb3 et HBP: Gfpt1, Stt3a. Des analyses métaboliques basées sur la cytométrie en flux (SCENITH) et des analyses transcriptomiques par scRNA-seq seront utilisées

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

Mots clé. DC, Psoriasis, Métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Titre: Mécanismes de Régulation du Mn²⁺/Ca²⁺ dans l'appareil de Golgi: impact sur la glycosylation et la sécrétion des protéines.

Tuteur: **François FOULQUIER**. UMR 8576-CNRS, Laboratoire de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, Team: Molecular mechanisms of Glycosylation in health and diseases, Lille University. francois.foulquier@univ-lille.fr

Le Golgi agit comme un "réservoir" pour de nombreux ions différents, en particulier les ions Ca²⁺ et Mn²⁺. Une perturbation dans l'homéostasie ionique golgienne de ces ions émerge clairement comme étant la cause de trois maladies humaines: le CDG-TMEM165 (Troubles Congénitaux de la Glycosylation) présentant de fortes anomalies osseuses, le CDG-SLC10A7 qui lui aussi présente de fortes anomalies osseuses et la maladie de Hailey-Hailey (HHD), une maladie de peau résultant d'une déficience en SPCA1. Bien que phénotypiquement complètement différentes, nos travaux ont montré que ces trois maladies résultent d'une distribution ionique anormale au sein du Golgi. Les protéines golgiennes SLC10A7, TMEM165 et SPCA1 contribuent, via leurs fonctions identifiées, au maintien de l'homéostasie des ions Ca²⁺ et Mn²⁺. Récemment, nous avons accumulé de nombreux résultats intrigants démontrant la présence d'un couplage fonctionnel entre ces trois protéines. Ce projet vise à étudier le rôle de ce couplage fonctionnel entre SLC10A7, TMEM165 et SPCA1 dans la régulation de l'homéostasie du Ca²⁺ et du Mn²⁺ dans le Golgi, et à démontrer qu'un dérèglement de ces gradients est à l'origine de l'étiologie et des pathologies associées à des déficiences en SLC10A7, TMEM165 et SPCA1 par le biais d'une glycosylation golgienne et d'une sécrétion de protéines altérées.

- 1_ Durin Z et al. Cell Mol Life Sci. 2025, 82:40. doi: 10.1007/s00018-024-05551-2
- 2_ Durin Z et al. Transl Res. 2024, 266:57-67. doi: 10.1016/j.trsl.2023.11.005
- 3_ Vicogne D et al. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023, 1869:166717. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166717
- 4_ Roy AS et al. Biochimie. 2020, 174:159-170. doi: 10.1016/j.biochi.2020.04.017

Sujet: **La ferroportine: un nouvel acteur essentiel de la cicatrisation muqueuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin?**

Tuteur: **Madjid TAGZIRT**. INFINITE U1286 Inserm Université de Lille (<https://lille-inflammation-research.org/fr/>). Equipe: « Epithelium integrity: from pathologic regeneration to homeostasis ». UFR3S - Dpt de pharmacie, rue du Pr. Laguesse, Lille. madjid.tagzirt@univ-lille.fr

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies récidivantes du tractus gastro-intestinal, caractérisées par une activation immunitaire pathologique contre une dysbiose du microbiome chez un individu génétiquement prédisposé. Elles se divisent en deux entités, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et se caractérisent par des vagues de rechute et de rémission de l'inflammation qui conduisent à des troubles fonctionnelles digestifs associant des symptômes tels que diarrhées glairo-sanglantes, douleurs abdominales et altération de l'état générale des patients. L'utilisation des organoïdes intestinaux comme outil de culture cellulaire 3D a révolutionné notre approche de la modélisation du compartiment cellulaire intestinal et offre de nouvelles opportunités pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'homéostasie intestinale et la pathogenèse des MICI. Cette stratégie a récemment permis à notre équipe d'identifier le gène SLC40A1 (ferroportine) comme un élément essentiel du dialogue entre les cellules épithéliales intestinales et les macrophages. Ces cellules immunitaires, particulièrement abondantes dans la muqueuse intestinale, apparaissent comme des acteurs centraux dans la réparation tissulaire et le maintien de l'homéostasie intestinale. La ferroportine est l'unique protéine impliquée dans l'export du fer du cytoplasme vers le milieu extra-cellulaire. Elle est spécifiquement exprimée par les macrophages anti-inflammatoires et son rôle essentiel au cours de la cicatrisation cutanée a récemment été révélé. L'expression de la ferroportine chez les patients atteints de MICI est faiblement documentée et son rôle au cours de la cicatrisation muqueuse intestinale n'a jamais été exploré.

Le projet de recherche proposé aura plusieurs objectifs: (i) investiguer le rôle des macrophages ferroportine+ au cours de la cicatrisation intestinale dans un modèle de colite expérimentale chez la souris, (ii) identifier les voies de signalisation impliquées dans l'expression de la ferroportine chez les macrophages intestinaux à l'aide du modèle organoïde, (iii) explorer l'expression de la ferroportine dans les échantillons de muqueuse issus de patients atteints de MICI.

Titre du projet: **Effets des HMO totaux extraits du lait maternel sur la maturation intestinale: une étude préliminaire sur organoïdes intestinaux**

Tutrices : **Delphine LEY / Lucie MAROUSEZ** – INFINITE, INSERM U1286, Univ. Lille, CHU, Pôle Recherche, Faculté de Médecine - Delphine.LEY@chu-lille.fr (+33 3 20 44 68 85) - lucie.marousez@univ-lille.fr (+33 3 20 62 35 62)

Les nouveau-nés prématurés sont à risque de pathologies néonatales graves, comme des infections multiples parfois sévères, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, ou d'un retard de croissance extra-utérin. Notre équipe a pu montrer chez la souris qu'un retard de croissance pendant la période postnatale précoce (RCPN), induit par une augmentation de la taille de la portée pendant la lactation, altère fortement la maturation de l'intestin au sevrage, et entraîne une plus grande susceptibilité à la survenue de colites inflammatoires à l'âge adulte. De nombreuses études cherchent à déterminer le rôle des facteurs bioactifs présents dans le lait maternel (LM), comme les hormones et les facteurs de croissance, afin d'étudier leur possible utilisation thérapeutique chez les nouveau-nés présentant une vulnérabilité intestinale. Parmi les facteurs bioactifs du lait, les oligosaccharides du lait humain (HMO, « Human Milk Oligosaccharides ») semblent être des candidats prometteurs, ceux-ci jouant un rôle critique dans la santé et le développement de l'intestin chez les nouveau-nés grâce à leurs actions prébiotiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. L'objectif de ce projet est d'étudier les effets de HMO extraits de LM dans un modèle d'organoïdes d'épithélium intestinal dérivés de souriceaux contrôles (PC) ou ayant un RCPN induit par augmentation de la taille de portée (GP). L'étudiant sera amené à participer à la mise en place un modèle d'organoïdes intestinaux dérivés de souriceaux contrôles ou ayant un RCPN, à partir de la conduction d'un modèle de RCPN chez la souris. Des HMO « totaux » extraits à partir de LM de donneuses issu du lactarium du CHU de Lille seront ajoutés dans le milieu de culture d'organoïdes d'épithélium intestinal dérivé de souriceaux PC ou GP. Des analyses transcriptomiques et moléculaires permettront d'évaluer de façon globale l'effet des HMO « totaux » sur la maturation des organoïdes intestinaux des différents groupes. Des analyses par imagerie permettront de consolider les observations précédentes. Ce projet pourrait ainsi démontrer l'intérêt thérapeutique des HMO dans le renforcement et la maturation de la barrière intestinale chez des nouveau-nés présentant une vulnérabilité intestinale. Ce projet pourrait déboucher sur une thèse de doctorat afin de déterminer si les effets des HMO introduits pendant la période postnatale précoce pourraient perdurer à plus long terme et protéger contre la survenue de pathologies intestinales à composante inflammatoire telles que les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI).

Sujet: Effets de la contamination alimentaire par les microplastiques sur la santé intestinale

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

Les microplastiques (MP) peuvent soit être fabriqués intentionnellement, soit provenir de la fragmentation de plastiques plus larges. Ils sont ubiquitaires (environnement, air, eaux). A ce jour, les MP ont été détectés dans l'eau, la nourriture, et plusieurs tissus humains comme le sang, le placenta, le côlon.... Chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), les taux de MP dans les selles sont corrélés à la sévérité de la maladie. Des études sur les souris ont montré que certains MP entraînent des dommages intestinaux, mais ces études sont réalisées à partir de MP modèles étudiés individuellement et ne reflétant qu'une partie de l'exposition humaine aux MP. Le projet consistera à étudier les effets intestinaux de cocktails de MP représentatifs de ceux contaminant la nourriture humaine, en conditions saines et dans un modèle murin de MICI. Des souris seront exposées à une nourriture contaminée par un cocktail de MP de façon subchronique puis les effets intestinaux seront évalués soit en conditions saines, soit dans le modèle de colite induite par administration de dextran sodium sulfate. Les paramètres majeurs de l'homéostasie intestinale seront étudiés tels que la fonction barrière, la réponse immunitaire (immunophénotypage par cytométrie en flux, quantification des cytokines et chimiokines inflammatoires majeures, analyses histologiques et immunohistochimiques), et la dysbiose intestinale (séquençage 16S).

Ce projet permettra de mieux comprendre comment la contamination alimentaire par les MP peut favoriser le développement de l'inflammation intestinale.

Titre: Etude de l'hétérogénéité phénotypique et fonctionnel des éosinophiles circulants dans les pathologies à médiations T2.

Tuteurs: **Emeline DELAUNAY / Stéphane ESNAULT** - INFINITE, INSERM U1286, Univ. Lille, CHU, Pôle Recherche, Faculté de Médecine – emeline.delaunay@chu-lille.fr - sesnault@medecine.wisc.edu

Les éosinophiles sont des cellules immunitaires clés dans plusieurs pathologies à médiation de type 2 (T2), telles que l'asthme, la polypose naso-sinusienne, la dermatite atopique ou l'œsophagite à éosinophiles. Toutefois, leur rôle exact dans ces maladies reste mal compris. De plus, l'efficacité variable des traitements biologiques ciblant ces cellules suggère qu'elles remplissent des fonctions différentes selon le contexte pathologique.

Des données récentes de notre laboratoire, indiquent que les éosinophiles présentent des profils phénotypiques et transcriptomiques distincts selon les pathologies. Des données issues de la littérature, suggèrent également l'existence de sous-populations aux fonctions spécifiques, encore mal caractérisées.

Ce projet a pour objectif d'explorer cette hétérogénéité, en analysant l'expression de marqueurs membranaires via cytométrie spectral et les fonctions des éosinophiles dans différents contextes T2. Pour cela, un panel de cytométrie spectrale est en cours de développement, combinant des marqueurs connus et émergents des éosinophiles et neutrophiles.

L'étudiant.e participera à l'analyse d'échantillons sanguins de patients atteints d'asthme, de polypose, de dermatite atopique ou d'œsophagite à éosinophiles. Les profils cellulaires seront comparés entre pathologies, et les sous-populations identifiées seront isolées par tri cellulaire, puis étudiées in vitro (survie, dégranulation...).

Ce stage permettra de mieux comprendre les fonctions des éosinophiles dans les pathologies T2, et pourrait contribuer à l'identification de nouvelles cibles diagnostiques ou thérapeutiques.

Parcours Santé de Précision

Title: **PPAR α and metabolic memory in diabetic retinopathy**

Tutors: **Anna Rita CANTELMO, David DOMBROWICZ.** U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Professeur Calmette, Lille - Tel: +33 320 87 71 48. anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Diabetes mellitus affects an increasing global population, with diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) being major causes of vision loss. Endothelial dysfunction plays a pivotal role in DR, where chronic hyperglycemia drives persistent metabolic and epigenetic alterations, contributing to 'metabolic memory' and disease progression.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) serves as a key regulator at the intersection of metabolism and epigenetics. While primarily involved in lipid metabolism, PPAR α also modulates inflammatory responses and influences DNA methylation. In diabetes, its expression is repressed due to hypermethylation, which may contribute to sustained endothelial dysfunction. Notably, PPAR α agonists have demonstrated protective effects in DR, raising the question of whether their benefits stem from epigenetic modulation rather than metabolic regulation alone.

This project aims to: (1) assess endothelial PPAR α epigenetic alterations as potential markers of vascular dysfunction in diabetes, and (2) investigate the interplay between metabolic and epigenetic pathways via PPAR α in retinal endothelial cells. This study seeks to uncover novel endothelial targets for therapeutic intervention in DR.

Title: **Regulation of angiogenesis by mitochondrial protein import pathway.**

Tutor: **Anna Rita CANTELMO.** U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Prof Calmette, Lille - Tel: 03 20 33 70 78 . anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Mitochondria play a pivotal role in bioenergetics, metabolism, and apoptosis. Since the mitochondrial genome encodes only 13 proteins, the proper function of these organelles relies on the import of more than 1000 nucleus-encoded proteins. A crucial component of the mitochondrial protein import machinery is the evolutionarily conserved CHCHD4 oxidoreductase, which facilitates the oxidative folding of imported proteins after they cross the outer mitochondrial membrane. This finely regulated process is disrupted in disease conditions. This project employs a multidisciplinary approach, integrating molecular and cellular biology techniques, to:

- i) Investigate the role and functional significance of CHCHD4 in endothelial cells;
- ii) Characterize the signaling pathways influencing the CHCHD4-dependent import pathway in pathological angiogenesis.

The central hypothesis is that dysregulation of this import mechanism contributes to aberrant angiogenesis. Insights from this study may pave the way for novel therapeutic strategies targeting vascular dysfunction in cardiovascular diseases such as atherosclerosis.

Titre: Rôle des sites de contact RE-mitochondrie dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules L dans le modèle d'organoïdes intestinaux humains

Encadrement: **Sophie LESTAVEL**. UMR 1011 INSERM - Laboratoire J&K, Pôle Recherche Faculté de Médecine, Bb du Pr Jules Leclercq, Lille sophie.lestavel@univ-lille.fr

Le diabète de type 2 lié à la dérégulation du métabolisme du glucose est une urgence sanitaire mondiale. À long terme, il peut entraîner des complications cardio-métaboliques. L'intestin possède un rôle endocrine majeur en sécrétant des hormones dont l'incrétine GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) qui assure l'équilibre glycémique en potentialisant la sécrétion, par la cellule β pancréatique, d'insuline en réponse au glucose. Les sites de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries (MAM: Mitochondria-Associated Membranes) et leur dynamique sont essentiels pour assurer la sensibilité à l'insuline du foie et du muscle et la sécrétion d'insuline par le pancréas. Des résultats préliminaires in vitro sur une lignée de cellules L de souris montrent que les MAMs seraient aussi impliquées dans la sécrétion de GLP-1. L'objectif du stage de M2 est d'étudier le rôle des MAMs dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules L de l'intestin grâce au modèle ex vivo original et complexe d'organoïdes intestinaux humains. Les organoïdes seront exposés à différents sécrétagogues du GLP-1 (glucose, acides biliaires, acides gras, acides aminés...). Le GLP-1 sera dosé par ELISA dans le surnageant et les MAMs seront quantifiées par PLA (Proximity Ligation Assay) spécifiquement dans les cellules L grâce à l'immunolocalisation du GLP-1. Ces techniques sont maîtrisées au laboratoire. Après la mise au point de la transfection des organoïdes par des adénovirus, les MAMs seront inhibées par une protéine, le spacer FATE1, afin de confirmer le rôle des MAMs dans la sécrétion de GLP-1 par l'épithélium intestinal humain. Ces résultats devraient contribuer à placer les MAMs comme de potentielles cibles thérapeutiques dans le diabète de type 2 pour restaurer la sensibilité à l'insuline et augmenter sa sécrétion.

Titre: Mécanismes de Régulation du Mn^{2+}/Ca^{2+} dans l'appareil de Golgi: impact sur la glycosylation et la sécrétion des protéines.

Tuteur: **François FOULQUIER**. UMR 8576-CNRS, Laboratoire de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, Team: Molecular mechanisms of Glycosylation in health and diseases, Lille University. francois.foulquier@univ-lille.fr

Le Golgi agit comme un "réservoir" pour de nombreux ions différents, en particulier les ions Ca^{2+} et Mn^{2+} . Une perturbation dans l'homéostasie ionique golgienne de ces ions émerge clairement comme étant la cause de trois maladies humaines: le CDG-TMEM165 (Troubles Congénitaux de la Glycosylation) présentant de fortes anomalies osseuses, le CDG-SLC10A7 qui lui aussi présente de fortes anomalies osseuses et la maladie de Hailey-Hailey (HHD), une maladie de peau résultant d'une déficience en SPCA1. Bien que phénotypiquement complètement différentes, nos travaux ont montré que ces trois maladies résultent d'une distribution ionique anormale au sein du Golgi. Les protéines golgiennes SLC10A7, TMEM165 et SPCA1 contribuent, via leurs fonctions identifiées, au maintien de l'homéostasie des ions Ca^{2+} et Mn^{2+} . Récemment, nous avons accumulé de nombreux résultats intrigants démontrant la présence d'un couplage fonctionnel entre ces trois protéines. Ce projet vise à étudier le rôle de ce couplage fonctionnel entre SLC10A7, TMEM165 et SPCA1 dans la régulation de l'homéostasie du Ca^{2+} et du Mn^{2+} dans le Golgi, et à démontrer qu'un dérèglement de ces gradients est à l'origine de l'étiologie et des pathologies associées à des déficiences en SLC10A7, TMEM165 et SPCA1 par le biais d'une glycosylation golgienne et d'une sécrétion de protéines altérées.

- 1_ Durin Z et al. Cell Mol Life Sci. 2025, 82:40. doi: 10.1007/s00018-024-05551-2
- 2_ Durin Z et al. Transl Res. 2024, 266:57-67. doi: 10.1016/j.trsl.2023.11.005
- 3_ Vicogne D et al. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023, 1869:166717. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166717
- 4_ Roy AS et al. Biochimie. 2020, 174:159-170. doi: 10.1016/j.biochi.2020.04.017

Titre: Rôle des lymphocytes T CX3CR1+ dans les maladies métaboliques

Tuteurs: **David DOMBROWICZ - Laurent L'HOMME**. UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette. Lille. 0320877967. david.dombrowicz@pasteur-lille.fr ; laurent.l-homme@inserm.fr

Contexte. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont des acteurs majeurs de l'immunité adaptative et jouent des rôles divers dans le développement des maladies métaboliques tel que l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique d'origine métabolique. Dans le foie et le tissu adipeux, une sous-population de lymphocyte T exprime le récepteur CX3CR1, un récepteur pour la chimiokine CX3CL1 impliqué dans l'adhésion, la migration, la rétention tissulaire et la survie cellulaire. Le rôle de ces sous-populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le développement des maladies métaboliques est actuellement inconnu. Objectif. Dans ce projet, une caractérisation et une étude fonctionnelle de ces sous-populations seront réalisées.

Méthodes. Le projet reposera principalement sur des modèles murins d'obésité et de stéatose et stéatohépatite (régimes HFD, HFSCD et CDAA) et sur la cytométrie en flux. D'autres techniques telles que la culture cellulaire, l'ELISA et la RT-PCR ainsi que des approches transcriptomiques (RNA-seq et scRNA-seq) seront utilisées. A terme, le projet devra apporter des éléments de compréhension quant au rôle de ces sous-populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans le développement des maladies métaboliques.

Mots Clés. Lymphocytes T, maladies métaboliques, MASLD, MASH, fractalkine.

Titre: Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.

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

Contexte. Les cellules dendritiques (DC) sont clé pour l'initiation de la réponse immune adaptative. Elles capturent les antigènes dans les tissus périphériques et migrent dans les ganglions drainants (LN). Dans le psoriasis (PSO), les DC migratrices productrices d'IL-23 activent les lymphocytes T et la production d'IL-17 dans les LN. Le métabolisme contrôle des fonctions clé des DC et les acides gras exacerbent le PSO par leurs effets sur les DC mais les voies métaboliques gouvernant ces processus sont mal connues.

Objectif. Ce projet étudiera comment le métabolisme des DC et en particulier la voie des pentoses phosphates (PPP) et de la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP) affecte ces paramètres pour induire le psoriasis et contribuer à leur exacerbation dans les pathologies métaboliques.

Méthodes. Des modèles précliniques in vivo et in vitro, des inhibiteurs pharmacologiques et des modifications géniques seront utilisés pour étudier a) les besoins métaboliques des DC productrices d'IL-23 b) le remodelage métabolique durant l'exacerbation du psoriasis par un régime riche en graisses. L'étude sera focalisée sur les enzymes qui contrôlent respectivement la glycolyse et le PPP : Pfkfb3 et HBP : Gfpt1, Stt3a. Des analyses métabolique basées sur la cytométrie en flux (SCENITH) et des analyses transcriptomiques par scRNA-seq seront utilisées

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

Mots clé. DC, Psoriasis, Métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Project title: **Impact of glucocorticoids on islet function: role of SRD5A1 as a modulator of glucocorticoids bioavailability**

Tutor: **Stéphanie ESPIARD**. Translational Research Laboratory for Diabetes, INSERM UMR1190, 3ème étage OUEST. Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, 1, Place de Verdun, Lille. Phone number: 03 20 62 69 63. stephanie.espiard@univ-lille.fr

Glucocorticoids (GCs) play a pivotal role in regulating physiological processes, including glucose and lipid homeostasis. Overexposure to GCs, whether through endogenous cortisol excess or synthetic GC treatments, results in metabolic complications, notably diabetes. The metabolism of GCs within metabolic tissues is crucial in regulating their bioavailability, with the SRD5A1 enzymes playing critical roles. Interestingly, in obesity, a state of tissular cortisol overexposure contributing to the onset of metabolic complications has been described. Interestingly, recent animal models and human studies suggest that inhibiting SRD5A1 increases the risk of developing metabolic complications, including diabetes. We also postulate that enhancing SRD5A1 activity could mitigate the metabolic dysfunctions associated with excessive GCs exposure, as seen in obesity and synthetic GC therapy.

The master's student project will focus on pancreatic beta-cell function. Previous studies using supraphysiological dose of GCs showed that SRD5A1 overexpression can rescue the impact of GCs on glucose stimulated insulin secretion (GSIS). As GCs have been shown to have a synergistic effect on β -cell dysfunction induced by a glucolipotoxic environment, the aim of the project would be to assess how SRD5A1 modulates the impact of physiological dose of GCs on GSIS in both human islets and INS1 cells cultured with medium enriched in glucose and lipids. All the experiments necessary for this project are mastered and routinely used in the lab.

Title: **Therapeutic Potential of SGLT4 Inhibition in Diet-Induced Metabolic Disease**

Supervisor: **Caroline BONNER**, Institut Pasteur de Lille / Inserm U1190 Translation Research of Diabetes - +33-(0)-32-06-23-413 - caroline.bonner@univ-lille.fr

The rising prevalence of obesity and type 2 diabetes (T2D) necessitates novel therapeutic approaches. We propose targeting sodium-glucose cotransporter 4 (SGLT4), which uniquely transports multiple sugars (mannose > glucose > fructose > 1,5-anhydroglucitol > galactose) via a Na⁺-dependent system with a Km of 2.6 mM. These sugars predominate in Western diets (WD) and exhibit elevated serum concentrations in individuals with obesity.

Our preliminary data with global Sglt4 knockout mice show remarkable protection against diet-induced obesity and T2D after five months of WD exposure. However, this model is limited as SGLT4 inhibition occurs from embryonic stages, whereas therapeutic intervention in humans would begin in adulthood after metabolic disease is established.

To address this critical question - can SGLT4 inhibition reverse already established metabolic disease? - we developed conditional Sglt4 knockout mice (Sglt4LoxP/LoxP). These mice will be crossed with tamoxifen-inducible UBC-CreERT2 mice to allow targeted SGLT4 deletion in adult mice after obesity is established. Crucially, all study groups will be maintained on WD for three months to develop obesity and metabolic dysfunction before inducing knockout, allowing us to determine if SGLT4 inhibition can drive weight loss and metabolic improvements in already obese mice. We will conduct comprehensive metabolic phenotyping, including body weight trajectories, glycosuria assessment, glucose homeostasis, and tissue-specific expression analyses of glucose transporters.

This project offers an opportunity to study a potential therapeutic strategy that could not only prevent but potentially reverse established metabolic disease.

Sujet: Rôle de « l'ubiquitin-like protein » FAT10 dans la souffrance hépatocytaire au cours de la MASH

Tutrice: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. INSERM- UMR1011 "Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires". Laboratoire J&K-Faculté de médecine pôle recherche-Bd Pr Jules Leclerc-Lille - Tel : 03 20 97 42 09 - rejane.lestrelin@univ-lille.fr

La maladie stéatosique du foie associée aux dysfonctionnements métaboliques (MASLD) touche 1/3 de la population générale, dont l'obésité est le principal facteur de risque. Les MASLD sont caractérisées par une accumulation intrahépatique de lipides (stéatose) évoluant vers une stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) pouvant conduire au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). À ce jour, peu de traitements pharmacologiques efficaces contre la MASH sont disponibles potentiellement du à des mécanismes de résistance. La perturbation des voies de dégradation conduisant à la formation de corps de Mallory-Denk (MDB) et de ballonnements hépatocytaires, marqueurs caractéristiques de la souffrance hépatocytaire, semble être un médiateur potentiel de la progression de la MASH vers la cirrhose et le CHC. Notre analyse transcriptomique de biopsies hépatiques de patients obèses atteints de MASH montre que l'expression de FAT10 corrèle positivement avec la gravité de la MASLD. FAT10 est une protéine de la famille « ubiquitine-like » impliquée dans les processus de FATylation régulant la dégradation des protéines et induite par l'inflammation dans les tissus métaboliques. FAT10 joue un rôle dans la formation de MDB induite par un agent hépatotoxique (DDC) chez la souris, suggérant que FAT10 pourrait jouer un rôle dans la formation de MDB au cours de la progression de la MASH. Notre projet caractérisera le rôle de FAT10 dans la souffrance hépatocytaire au cours de la sévérité de la MASH dans des modèles cellulaires d'hépatocytes humains et murins. Ce projet identifiera les mécanismes moléculaires contribuant à la souffrance hépatocytaire associée à la progression de la MASH vers la cirrhose et pourrait identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Sujet: Rôle de « l'ubiquitin-like protein » FAT10 dans le développement de l'insulino-résistance hépatique au cours de la MASH

Tuteurs: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN** (U1011) et **Guillaume LASSAILLY** (U1286). INSERM - UMR1011 « Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires ». Laboratoire J&K - Faculté de médecine pôle recherche-Bd Pr Jules Leclerc-Lille. Tel: 03 20 97 42 09 - rejane.lestrelin@univ-lille.fr

La stéatopathie métabolique (MASLD) est aujourd'hui considérée comme la composante hépatique du syndrome métabolique et est associée au développement de l'insulino-résistance (IR). Cette IR est définie comme la diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline et se développe à la suite d'une accumulation de triglycérides hépatiques (stéatose) et d'un stress inflammatoire chronique, caractéristiques de la stéatohépatite métabolique (MASH), à haut risque de progression rapide vers la cirrhose. Bien qu'il existe des liens évidents, les mécanismes contribuant au développement de la MASH et de l'IR hépatique restent complexes et encore peu connus. De manière intéressante, l'analyse transcriptomique de biopsies hépatiques de patients obèses développant différents grades de MASLD a montré que l'expression de FAT10/UBD était positivement corrélée avec la sévérité de la MASH. La modulation d'expression de FAT10 dans les hépatocytes humains et murins diminue l'accumulation de gouttelettes lipidiques au cours de la MASLD, et il a été montré que la déficience de FAT10 chez la souris âgée favorise la sensibilité à l'insuline, suggérant que FAT10 pourrait contribuer au développement de l'IR hépatique. Cependant, aucune étude n'a à ce jour démontré un rôle direct de FAT10 dans la régulation de la voie de signalisation à l'insuline et le développement de l'IR hépatique au cours de la MASH. Dans le but de mieux comprendre le rôle de FAT10 dans le développement de l'IR au cours de la MASH, nous proposons dans le cadre du Master 2, 1) d'étudier le rôle de FAT10 et son mécanisme d'action dans la réponse des hépatocytes à l'insuline et l'IR dans un contexte de MASH in vitro, 2) de déterminer la relevance clinique de l'expression de FAT10 dans les hépatocytes, associée au statut de diabète de type 2 dans des biopsies de foies de patients obèses atteints ou non d'une MASH.

Sujet: Identification des partenaires d'interaction de FAT10 impliqués dans la souffrance hépatocytaire par une approche protéomique

Tutrice: **Audrey HELLEBOID**. INSERM, UMR1011 « Nuclear receptor, metabolic and cardiovascular diseases », Laboratoire J & K - Faculté de médecine pôle recherché - Bd Pr Jules Leclerc - Lille. audrey.helleboid@univ-lille.fr

La maladie stéatosique du foie liée à des dysfonctionnements métaboliques (MASLD) affecte environ un tiers de la population générale, l'obésité étant le principal facteur de risque. Cette pathologie est caractérisée par une accumulation de lipides dans le foie (stéatose), qui peut évoluer vers une stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). Cette dernière peut entraîner le développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). À ce jour, il existe peu de traitements pharmacologiques efficaces contre la MASH, probablement en raison de mécanismes de résistance. Les perturbations des voies de dégradation protéique, qui conduisent à la formation de corps de Mallory-Denk (MDB) et au ballonnement des hépatocytes, des marqueurs typiques de la souffrance hépatique, pourraient jouer un rôle clé dans la progression de la MASH vers la cirrhose et le CHC. Nos analyses transcriptomiques de biopsies hépatiques provenant de patients obèses atteints de MASH révèlent que l'expression de FAT10 est positivement corrélée avec la sévérité de la MASLD. FAT10, une protéine appartenant à la famille des « ubiquitine-like », est impliquée dans la FATylation, un processus de régulation de la dégradation des protéines, et est induite par l'inflammation dans les tissus métaboliques. Des études sur la souris montrent que FAT10 est impliquée dans la formation des MDB induite par l'hépatotoxine DDC, suggérant qu'elle pourrait également jouer un rôle similaire dans la progression de la MASH. Notre projet vise à caractériser le rôle de FAT10 dans la souffrance des hépatocytes au cours de la progression de la MASH. L'identification de ses partenaires d'interaction par une approche protéomique permettra de caractériser les voies moléculaires impliquées dans la souffrance hépatique mais également de comprendre le rôle de la fatylation dans ce processus dans l'espoir d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Title: Role of the nuclear receptor Rev-erb α in angiogenesis

Supervisor: **Benoit POURCET** – Université de Lille, INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – 01 rue du Pr Calmette – 0320877125 - benoit.pourcet@univ-lille.fr

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of large vessels triggered by the accumulation of cholesterol and leukocytes in the vascular wall. During atherogenesis, vascular wall thickening induces local hypoxia and promotes the vasa vasorum expansion by angiogenesis. These neovessels are however immature and then promote leakage of lipids and leukocytes thus contributing to plaque progression and rupture. The molecular and cellular mechanisms involved in the growth of the perivascular blood network are not known. Reducing its expansion could, however, represent an innovative therapeutic strategy in the treatment of these diseases. Our preliminary data suggest that the nuclear receptor Rev-erb- α controls angiogenesis and intraplaque neovascularization ex vivo and in vivo. This proposal aims to determine the impact of Rev-erb- α in endothelial cells during angiogenesis using in vivo and in vitro approaches. For that purpose, angiogenesis will be assessed in vivo by confocal and light sheet microscopy in endothelial-specific Rev-erb α -/- mice and their control by analyzing the development of the vascular network of newborn retinas. The role of Rev-erb- α on angiogenic processes will then be analyzed in vitro using 3D spheroid models of cell competition. The pathways involved in angiogenesis will be assessed in tissues and cultured cells by WES and RT-qPCR. This M2R proposal aims to determine the impact of Rev-erb- α in angiogenesis during atherosclerosis and to define the molecular and cellular mechanisms involved.

Titre: Régénération musculaire et désordre métabolique: contribution de l'horloge circadienne

Tutrice : **Yasmine SEBTI** - UMR 1011, Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 03-20-87-71-25 - yasmine.sebti@univ-lille.fr

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique, associé à des troubles métaboliques comme le diabète de type 2 (T2D) et la stéatose hépatique métabolique (MASLD). Le muscle squelettique joue un rôle clé dans l'assimilation du glucose, et son dysfonctionnement contribue à la résistance à l'insuline et aux complications métaboliques. L'horloge circadienne régule de nombreuses fonctions physiologiques, et sa perturbation favorise le développement de pathologies métaboliques. Réciproquement, l'obésité altère l'horloge biologique, aggravant ces désordres. Une des particularités du muscle squelettique est sa capacité de régénération suite à des dommages causés par un exercice intensif ou une blessure. Ce processus nécessite la présence de cellules souches musculaires ainsi que l'activation d'une réponse inflammatoire indispensable au retour à l'homéostasie tissulaire. Différentes études ont mis en évidence que des pathologies métaboliques comme l'obésité ou le T2D étaient associées à des défauts de régénération du muscle squelettique, causés notamment par des dysfonctions des cellules souches musculaires. Cependant, le rôle du système immunitaire dans ce contexte reste encore inexploré. Ce projet vise à étudier l'influence de l'horloge biologique des cellules immunitaires, en particulier des macrophages, sur le processus de régénération musculaire dans un contexte obésogène et diabétogène. Pour répondre à cette question, des souris invalidées ou surexprimant spécifiquement le composant de l'horloge $Rev-erb\alpha$ dans les macrophages seront nourries avec des régimes riches en graisses ou des régimes contrôlés, puis soumises à des blessures musculaires. Le processus de régénération musculaire sera étudié par des analyses histologiques et un immunophénotypage par cytométrie en flux du muscle. Des études mécanistiques, moléculaires et cellulaires pourront être réalisées afin de préciser les mécanismes impliqués.

Sujet: Développement et validation d'une nouvelle méthode LC-MS/MS pour la quantification des biomarqueurs de glycation dans les ongles. Comparaison avec une méthode LC-Fluorescence.

Tuteurs: **Frédéric TESSIER / Michael HOWSAM**. U1167, équipe du Pr. E. Boulanger. Tel : 0320623561 - frederic.tessier@univ-lille.fr

L'hyperglycémie chronique est impliquée dans l'apparition sur le long terme de plusieurs complications du diabète, à la fois micro-angiopathiques et macro-angiopathiques. Le pourcentage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un reflet de la glycémie pendant les 2 à 3 mois précédents et il est généralement admis qu'un HbA1c >7% augmente le risque de développer des complications à long terme pour une personne diabétique. L'HbA1c est un produit de la glycation précoce. La glycation, aussi impliquée dans les maladies liées à l'âge, est avant tout un facteur important dans les complications du diabète. Les produits avancés de glycation (AGE) présents dans presque tous les tissus du corps, jouent un rôle dans la pathogénèse de plusieurs maladies. Différentes études ont montré que les AGE étaient prédictifs de la rétinopathie diabétique et d'autres maladies microvasculaires, indépendamment de l'HbA1c. L'équipe du Pr Delangue a montré qu'il était possible de quantifier le niveau d'AGE des ongles par spectroscopie infrarouge. Elle a montré que la mesure de la glycation des ongles pouvait être une alternative à la détermination de l'HbA1c.

Depuis plusieurs années, à travers les collaborations locales et internationales, le laboratoire d'accueil a développé plusieurs méthodes d'analyse des produits de glycation unguéale par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) et par HPLC-fluorescence (LC-Fluo). Cette double approche est quantitative et spécifique. Les résultats préliminaires publiés (<https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.120036>) montrent qu'elle est suffisamment sensible pour distinguer des sujets diabétiques en fonction du niveau d'HbA1c. Le projet du stage M2 s'insère dans ces travaux et concernera une partie de la validation des deux méthodes chromatographiques. Plus spécifiquement, les méthodes seront mises en œuvre pour investiguer les relations entre les taux de HbA1c des sujets et leur concentrations unguéales de fructoselysine, CML et pentosidine (3 marqueurs de glycation). Le projet fournira à l'étudiant(e) une formation dans les approches générales employées dans un laboratoire de chimie analytique, tels que la préparation des échantillons, et aussi une formation sur l'analyse par LC-MS/MS et LC-Fluo.

Title: Evaluation of pharmacological therapies for MASH, liver fibrosis and atherosclerosis in a new preclinical mouse model combining MASLD and atherosclerosis development

Supervisor: **Fanny LALLOYER**, Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille. Tel : +33320877996 - fanny.lalloyer@univ-lille.fr

MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) is the most common liver disease in the world, with a prevalence estimated at 25% of the general population, but reaching 80-90% in obese adults and 50-70% in patients with type 2 diabetes. This pathology has now become a veritable global “epidemic” whose incidence continues to increase, in parallel with the growing epidemic of obesity and diabetes. MASLD is characterized in its first stage by an excessive accumulation of fat in the liver, considered as benign steatosis, in the absence of excessive alcohol consumption and in conjunction with cardiometabolic risk factors. During the progression of MASLD, simple steatosis can progress to MASH (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), diagnosed as a combination of steatosis, inflammation and ballooning of hepatocytes. In the worst cases, liver damage can progress to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which can lead to the death of the patient. However, the majority of MASLD patients die from cardiovascular diseases. Currently, there is only one pharmacological treatment, resmetirom, approved in the USA for MASH, the aggressive form of MASLD.

In the laboratory, we have set up a new mouse model which progressively develops all stages of human MASLD pathology (liver steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis) under high fat diet in a short period of time. The project aims to better understand MASH and liver fibrosis physiopathology and to test novel therapeutic targets for MASLD and its consequences on atherosclerosis development in this model. Histological, biochemical and molecular analyzes will be carried out on the various technical platforms of the laboratory.

Title: Role of RAGE Antagonists in the Control of Aging

Supervisor: **Chantal FRADIN**, U1167 RID-AGE, BioPrev: from inflammaging to prevention. Tel: 0320623486 - chantal.fradin@univ-lille.fr

Ageing is associated with the appearance of low-grade systemic and sterile inflammation, known as inflammaging, which has a significant impact on the quality of ageing and the onset of age-related diseases. RAGE (receptor for advanced glycation end products) is a multi-ligand receptor that appears to play an important role in the induction and maintenance of this inflammation. Blocking RAGE-induced inflammatory signalling may limit inflammaging and its deleterious effects on ageing. To verify this hypothesis, new RAGE antagonists with improved affinity and inhibitory potential have been synthesised. The aim of the project is to analyse the anti-ageing potential of these molecules in one of the key animal models in the biology of ageing, the nematode *Caenorhabditis elegans*. Several transgenic strains expressing human RAGE in different tissues (intestinal, neuronal and muscle) are available to test whether RAGE antagonists can control the appearance of hallmarks of ageing and improve longevity. Endogenous and/or exogenous ligands such as AGEs and the S100A6 protein will be used to activate RAGE. Different physiological tests (measuring the mobility and motility of the worms) and molecular tests (analysing the integrity of muscle fibres, the antioxidant response, innate immunity and protein homeostasis) will be performed to analyse the effect of RAGE antagonists on ageing.

Sujet: Etude de la signalisation croisée entre cellules immunitaires et cellules β pancréatiques dans un contexte d'obésité et/ou de diabète de type 2

Tuteurs : **Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON** – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Prof.esseur Calmette, Lille – tel. +33 (0)3 20 87 72 15 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr ; morgane.baron@univ-lille.fr

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique qui se caractérise par une résistance à l'insuline des tissus périphériques et une perte progressive de fonction des cellules bêta pancréatiques entraînant une hyperglycémie. De nombreuses données ont démontré le rôle clé joué par des acteurs moléculaires de l'inflammation dans la résistance à l'insuline et la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques, notamment en condition d'obésité. Nos données d'analyse du transcriptome en noyaux uniques ont montré une modulation de la composition en cellules immunitaires associée à une perte de sécrétion d'insuline. Nous proposons dans ce projet d'étudier la contribution spécifique des macrophages et lymphocytes dans la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques au cours de l'obésité. Un immunophénotypage complet par cytométrie en flux des populations leucocytaires recrutées dans les îlots et au niveau des tissus adipeux sera réalisé dans des souris soumises à un régime riche en graisse. Des analyses fonctionnelles ex vivo et les cytokines sécrétées dans les milieu conditionnés d'explants d'îlots isolés seront analysées en utilisant la technologie Olink. Des expériences de co-culture associant cellules immunitaires et cellules β pancréatiques seront réalisées afin d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués. Nous espérons ainsi, au travers de ce projet, identifier de nouvelles cibles afin de développer des stratégies thérapeutiques potentielles dans le traitement de l'obésité et du DT2.

Sujet: Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche d'inactivation génique ou d'inhibition pharmacologique.

Tuteurs : **Jean-Sébastien ANNICOTTE / Morgane BARON** – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Prof.esseur Calmette, Lille – tel. +33 (0)3 20 87 72 15 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr ; morgane.baron@univ-lille.fr

Les cellules β pancréatiques, considérées comme le capteur des niveaux de glucose circulants, contrôlent la sécrétion d'insuline par un processus finement régulé. Des dysfonctionnements de ce type cellulaire, associés à une diminution du nombre des cellules β , sont à l'origine de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2. Des études récentes ont montré une plasticité de ces cellules entraînant une perte de leur fonction associée au développement du diabète de type 2. Nos résultats semblent démontrer que des modifications réversibles de l'ARN, appelées épitranscriptome, associées à des modifications de l'activité d'enzymes modifiant la biochimie des ARNs, pourraient jouer un rôle clé dans cette reprogrammation cellulaire. Le but de ce projet de recherche de master 2 sera d'étudier les mécanismes épitranscriptomiques impliqués dans la plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro et in vivo basées notamment sur l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques ou de modèles animaux génétiquement modifiés d'enzymes impliquées dans les modifications de l'ARN. Ces données permettront de mieux comprendre les mécanismes de dysfonctionnement des cellules β au cours du développement du diabète et proposer la reprogrammation de l'épitranscriptome comme une nouvelle piste pour l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète de type 2.

Sujet: **Rôle des vésicules extra-cellulaires dans la communication interorgane entre coeur et tissu adipeux au cours de l'obésité.**

Tutrice: **Annie TURKIEH** – INSERM UMR 1167 RID-AGE, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, rue du Professeur Calmette, Lille – tel. +33 (0)3 20 87 73 62 – annie.turkieh@pasteur-lille.fr

L'insuffisance cardiaque (IC), qui se définit comme l'incapacité du Coeur à fournir l'énergie nécessaire au corps au repos, reste un enjeu majeur de santé publique et est associée à une mortalité et une morbidité importantes. Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la cardiologie, le nombre de patients atteints d'IC continue d'augmenter en raison notamment du vieillissement de la population et de la prévalence croissante des facteurs de risque comme l'obésité ou le diabète de type 2 (DT2), souvent associée à une hypertrophie du ventricule gauche (VG) et une dysfonction diastolique, qui peut conduire au développement de l'IC. Plusieurs études montrent que l'accumulation et le dysfonctionnement du tissu adipeux (TA) blanc, plus spécifiquement viscéral, sont étroitement liés à un profil métabolique défavorable, à l'inflammation et aux maladies cardiovasculaires chez les sujets obèses. Comprendre la communication entre le TA et le coeur permettra de mieux comprendre son rôle dans les pathologies cardiaques liées au syndrome métabolique. L'impact du sécrétome du TA dans le développement des maladies cardiovasculaires fait l'objet de nombreuses recherches via le rôle joué par les adipokines, hormones sécrétées par le TA. Dans ce projet, nous proposons d'étudier le rôle des vésicules extracellulaires (VEs) issues du TA sur les fonctions cardiaques. A l'aide de modèles cellulaires pertinents (lignées cellulaires, hiPSC), nous identifierons les VEs sécrétées en conditions obésogènes et étudierons leur impact fonctionnel sur les cardiomyocytes (activité mitochondriale, battements) ainsi que sur le remodelage et la plasticité cellulaire (qPCR/WB/IF). Ces résultats devraient ouvrir de nouvelles pistes sur la communication interorganes entre le tissu adipeux et le coeur au cours de l'obésité.

Sujet: **Développement d'un modèle de greffe composite rein-cellules endocrines: le SmartKidney**

Tuteur: **Mehdi MAANAOU**. INSERM U1190 Translational Research for Diabetes. Tel: 03 20 62 69 63. mehdi.maanaoui@univ-lille.fr

L'insuffisance rénale est une maladie sévère, souvent associée à de nombreuses atteintes d'autres organes, parfois eux-mêmes responsables de la maladie rénale. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la faisabilité d'un rein augmenté, qui, lors d'une transplantation rénale pour insuffisance rénale terminale, pourrait se comporter en « rein-médicament ». Le premier modèle que nous allons étudier est celui de la greffe composite rein-cellules endocrines où le rein serait augmenté grâce à l'adjonction de cellules endocrines: îlots de Langerhans ou cellules parathyroïdiennes. L'objectif est de pour pouvoir traiter deux maladies associées à l'insuffisance rénale terminale, le diabète de type 1 et l'hypoparathyroïdie. Les données de la littérature confirment la faisabilité de l'implantation de cellules endocrines en sous-capsulaire rénale chez la souris, cependant les modèles pré-cliniques réalisés chez le gros animal (cochon ou singe) sont peu concluants. Notre approche consiste à aborder la greffe rein-cellules endocrine composite via une étape intermédiaire par la perfusion rénale normothermique sur machine, qui servirait de bioincubateur pour l'implantation des cellules. Une fois les cellules implantées, le greffon composite serait réimplanté chez le cochon grâce à une autotransplantation. Le laboratoire a précédemment développé un modèle d'autotransplantation rénal chez le cochon, étape essentielle pour la faisabilité de ce travail, et maîtrise l'ensemble des méthodes nécessaires à l'évaluation fonctionnelle des cellules après implantation. Les techniques développées durant le master seraient les suivantes:

- Isolement de cellules parathyroïdiennes ou d'îlots de Langerhans par digestion enzymatique
- ELISA pour réalisation de dosages hormonaux
- Immunofluorescence
- Analyse en microscopie optique ou microscopie confocale
- Biologie moléculaire
- Cytométrie de flux

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

Tutrice: **Cécile YELNIK**, RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger, cecile.yelnik@chu-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.

Title: Isolation of the Man2GlcNAc2 epitope from neuroblast differentiation-associated protein, AHNAK, to decipher its molecular recognition by antibody and lectin probes for future diagnostics

Tutor: **Julie BOUCKAERT**, UGSF, UMR 8576 CNRS / Université de Lille +33(0)362531729, julie.bouckaert@univ-lille.fr

AHNAK, or neuroblast differentiation-associated protein, is a huge scaffolding protein (629 kDa) involved in various physiological processes, including calcium homeostasis and cellular signaling. AHNAK was initially identified as desmoyokin, a component of desmosome plaques in stratified squamous epithelial cells. It plays a role in muscle contraction, kidney development, and tumour biology. AHNAK has an essential role in neurogenesis but it was also found involved in brain cancer. We found that AHNAK carries a paucimannose N-glycan structure, Man2GlcNAc2, consisting of two mannose and two N-acetylglucosamine residues. The presence of this glycan structure is intriguing because it has recently been acknowledged as an important HLA-II immunopeptide. Its Man2GlcNAc2 glycosylation may thus be a crucial regulator of AHNAK's scaffolding function in neuroblast differentiation. From our interests, the Man2GlcNAc2 epitope could serve as a unique molecular target for diagnostic purposes in cancer immunobiology. The objective of the master2 thesis is to evaluate molecular probes against the Man2GlcNAc2 epitope. This includes the recombinant protein production of an AHNAK fragment, followed by isolation and enrichment of the particular glycopeptide using lectin affinity chromatography. Molecular interaction techniques will assist to select the better molecular probe among already in-house glycan-specific antibodies, lectins and nanobodies.

Keywords:

Man2GlcNAc2, paucimannose, AHNAK, Mannitou, lectin, nanobody

Title : Differentiation of genome-edited induced pluripotent stem cells (cellular models of MLH1 constitutional epimutations) into colonic organoids

Tutor : **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

Constitutional epimutations of the MLH1 gene are an alternative mechanism to genetic mutations in the etiology of Lynch syndrome, a cancer predisposition syndrome. Patients with this epigenetic alteration exhibit hypermethylation of the MLH1 promoter. The precise molecular mechanisms underlying this hypermethylation remain poorly understood. To explore these molecular mechanisms, we created cellular models of MLH1 constitutional epimutations based on induced pluripotent stem cells (iPSC). We used the CRISPR-Cas9 technology to modify the MLH1 gene and introduce genetic variants identified in epimutation carriers and associated in cis with promoter hypermethylation (secondary epimutations). While these stem cells showed de novo MLH1 methylation with increasing levels, methylation should be stable in differentiated cells.

The aim of the project is to differentiate these genome-edited iPSC into colonic organoids. This will be done in the ORGALille platform (<https://orgalille.univ-lille.fr/>) where the student will be trained to iPSC culture and organoid differentiation. Further characterization of the organoids will involve (1) study of their methylation profile using dedicated techniques (2) immunofluorescent labeling (3) mutational and microsatellite instability analyses.

Key words: Epigenetics; Oncogenetics; induced pluripotent stem cells; organoids; methylation.