

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

**Master 2 Finalité Immunologie**

**Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2019-2020**

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche [geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr](mailto:geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr))

**I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil**

**Laboratoire d'accueil**

**Intitulé et n° :** « Immunopathologie Rénale »  
**Adresse complète :** Equipe n°9 ; Inserm U955. Faculté de Médecine. 8, rue du Général Sarrail. 94010. Créteil Cedex

**Thématique de recherche :** Immunopathologie des syndromes néphrotiques idiopathiques et d'autres syndromes néphrotiques induits par l'immunothérapie ou des xénobiotiques de l'environnement.

**Ecole doctorale**

**de rattachement :** ED Science de la Vie et de la Santé, Université Paris- Est

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

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

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

**Titre du sujet :** « Impact fonctionnel associé à l'accumulation de CMIP dans les lymphocytes T CD4+ lors d'une exposition à un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase (sorafenib). »

**Mots clefs :** CMIP ; Tfh ; Th1 ; Th2 ; Th17 ; Treg; RTKI (récepteurs à activité tyrosine kinase)

**Résumé du sujet (en quelques lignes) :**

La toxicité rénale des thérapies anti-cancéreuses ciblant les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) est un effet secondaire délétère de ces thérapies qui conduit à en réduire la dose administrée et limite de ce fait l'effet thérapeutique escompté. L'impact des inhibiteurs des RTK sur les lymphocytes T périphériques et sa contribution dans les effets secondaires du traitement n'a jamais été évalué.

Nos résultats récents montrent que l'exposition de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> du sang périphérique de sujets sains à un inhibiteur de RTK, le sorafenib, induit l'expression de l'adaptateur protéique CMIP dans ces cellules (*Izzedine H. et al., Kidney Int 2014*). Par ailleurs, l'expression de CMIP dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique a été associée à une modification des capacités fonctionnelles de ces cellules (*Oniszcuk J. et al., en révision à Molecular Cellular Immunol.*). L'objectif du travail de recherche proposé pour le stage de M2 sera d'évaluer l'impact fonctionnel de l'exposition des différentes sous-populations de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> du sang périphérique de sujets sains au sorafenib, et s'il y a lieu des différentes voies de signalisation impliquées.

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

**Master 2 Finalité Immunologie**

**Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2019- 2020**  
(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche [geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr](mailto:geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr))

**I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil**

**Laboratoire d'accueil**

Intitulé et n° : Virologie et Immunologie Moléculaires, Equipe Vaccins  
Immunopathologie et Immunomodulation (V2I)  
Adresse complète : Domaine de Vilvert, 78352, Jouy-en-Josas

**Thématique de recherche :** Immunomodulation pour la transplantation pulmonaire

**Ecole doctorale  
de rattachement :**

**ABIES**

**Responsable de l'équipe :** **Isabelle Schwartz-Cornil**  
N° de téléphone : 0134652634  
Adresse électronique : isabelle.schwartz@inra.fr

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

**Nom de l'encadrant principal :** **Dr Isabelle Schwartz**

**Encadrant associé: Pr Edouard Sage**

N° de téléphone : 0134652634  
Adresse électronique : isabelle.schwartz@inra.fr

**Titre du sujet :** Immunomodulation des greffons pulmonaires par les cellules souches mésenchymateuses: étude mécanistique et thérapeutique dans le modèle porcin

**Mots clefs :** Greffe pulmonaire, tolérance, cellules souches mésenchymateuses, cellules dendritiques, macrophages, porc

**Résumé du sujet (en quelques lignes) :**

Le projet de M2 s'inscrit dans l'objectif général de l'équipe V2I qui vise à réduire le rejet des greffons pulmonaires dont la pratique est en constante augmentation en clinique, avec un

taux de rejet d'environ 50% à 5 ans. Notre stratégie générale implique l'emploi de cellules souches mésenchymateuses (MSCs) dont les fonctions immunomodulatrices puissantes, mais encore insuffisamment comprises et maîtrisées, ont été décrites dans d'autres contextes ; le potentiel thérapeutique des MSCs est évalué dans le modèle porc, plus particulièrement en perfusant le greffon pulmonaire *ex vivo* plusieurs heures avant transplantation avec des MSCs, de sorte de conditionner le greffon vers un profil tolérogène. Le projet de M2 consiste à étudier l'effet immunomodulateur des MSCs porcines sur différents types cellulaires du greffon pulmonaire, notamment sur les différents types de cellules dendritiques et macrophages du parenchyme pulmonaire. Des cultures *ex vivo* (tranches de poumon, cellules isolées, poumon total) seront employées, avec des analyses de réponses cellulaires impliquant de la microscopie confocale, de la cytométrie en flux, des tris cellulaires, des dosages cytokiniques multiplexés, de la qPCR sur cellules rares, des ELISPOTS. Le projet, dont l'impact pour la clinique pourra être majeur, sera encadré par un directeur de recherche spécialisé dans les cellules immunitaires du porc, et un chirurgien thoracique de l'hôpital Foch expert en transplantation pulmonaire.

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

**Master 2 Finalité Immunologie**

**Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2019- 2020**  
(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche [geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr](mailto:geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr))

**I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil**

**Laboratoire d'accueil**

Intitulé et n° : CEA-INSERM 1184-Paris-Sud  
Adresse complète : 18 Route du panorama 92265 Fontenay aux Roses

**Thématique de recherche :** Immunologie des infections virales

**Ecole doctorale  
de rattachement :** ED569

**Responsable de l'équipe :** Benoit FAVIER  
N° de téléphone : 01 46 54 85 50  
Adresse électronique : benoit.favier@cea.fr

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

**Nom de l'encadrant :** Benoit FAVIER  
N° de téléphone : 01 46 54 85 50  
Adresse électronique : benoit.favier@cea.fr

**Titre du sujet :** Etude exploratoire de la distribution cellulaire de nouveaux points de contrôle de l'immunité par séquençage à haut débit

**Mots clefs :** Immune checkpoint, LILRs, RNA-seq

**Résumé du sujet (en quelques lignes) :**

La famille des LILRs joue un rôle important dans la modulation des réponses immunitaires qui régule la progression des maladies infectieuses et des tumeurs. Ces récepteurs ont récemment été proposés comme nouveaux points de contrôle de l'immunité (immune-checkpoint). Notre objectif final est de manipuler l'activité immuno-modulatrice des LILRs in

vivo. Pour atteindre cet objectif, nous devons au préalable caractériser la distribution cellulaire et tissulaire de chaque LILRs en condition normale ou inflammatoire. Au cours de ce stage, nous étudierons i) l'expression des différents LILRs dans les sous-populations des cellules du système immunitaire du sang et des tissus ii) le niveau d'expression de chaque LILR ainsi que la production d'isoformes suite à une stimulation par des molécules pro-inflammatoires ou des particules virales. Ces données exploratoires serviront par la suite au développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes basées sur le ciblage spécifique du, ou des, LILRs sélectionnés pour leur profil d'expression.

**Projet de recherche M2, mai 2019**  
**Isabelle Turbica, UMR INSERM 996, équipe 2**

L'immunogénicité des biothérapies constitue une limitation majeure au traitement d'une large proportion de patients atteints de maladies chroniques (1). En effet, l'apparition d'anticorps anti-médicament (ADA, pour anti-drug antibodies) chez les patients est souvent associée à la neutralisation du principe actif et une perte de la réponse thérapeutique, ou encore à des réactions allergiques (2,3). L'immunogénicité des protéines à visée thérapeutique est favorisée par différents facteurs liés au statut immunitaire ou génétique du patient, au schéma thérapeutique, aux traitements associés, ainsi qu'aux caractéristiques intrinsèques du produit (1,2). Parmi ces dernières, la présence d'agrégats de protéines dans le produit administré favoriserait le développement d'ADA.

L'objectif de notre groupe est de mieux comprendre le rôle des agrégats de protéines thérapeutiques dans la mise en place de la réponse immunitaire adaptative aboutissant au développement des anticorps anti-médicament. Ainsi, nous avons montré que des agrégats d'infliximab, anticorps monoclonal anti-TNF, sont reconnus comme signaux de danger car ils induisent l'activation de cellules dendritiques (DC) humaines en culture, et nous avons décrit les mécanismes moléculaires intra-cellulaires sous-jacents. Nous avons également montré que ces DC activées induisent à leur tour la prolifération et l'activation de lymphocytes T CD4+, nécessaires à la réponse immunitaire adaptative.

L'objectif de ce stage de M2 sera de compléter les données expérimentales précédemment obtenues.

En collaboration avec la doctorante en charge de ce projet, le stagiaire s'attachera à mieux définir le rôle antigénique des agrégats d'infliximab, en déterminant la fréquence du répertoire de lymphocytes T CD4+ naïfs, présent chez le sujet sain, reconnaissant spécifiquement des peptides dérivant des agrégats. Pour répondre à cette question, un modèle de co-culture autologue DC/ T CD4+, bien maîtrisé dans notre laboratoire, sera utilisé. Grâce à des préparations d'agrégats bien caractérisées le but sera de déterminer le pourcentage minimal d'agrégats capables d'induire une réponse lymphocytaire T helper spécifique. Dans un second temps, cette même technique sera appliquée pour évaluer le répertoire de lymphocytes T CD4+ naïfs spécifiques d'anticorps thérapeutiques utilisés en cancérologie.

En parallèle, le stagiaire sera en charge de définir quels sont les mécanismes d'internalisation des agrégats d'anticorps thérapeutiques par les DC. Pour cela,

*In fine*, ce projet contribuera à une meilleure compréhension des conséquences biologiques de l'agrégation des protéines thérapeutiques sur la réponse immunitaire adaptative.