**Offre de stage M2 Cursus Master/Doctorat**

**Ecole Universitaire de Recherche Sciences et Technologies de la Santé**

**et Master 2 Biologie et Médicaments**

**UE XMS2BU100&101 – (2 pages max.)**

|  |
| --- |
| **Formation concernée** |
| ☐GP Immunologie et Immuno-Intervention (I3)  ☐GP Oncologie, Hématologie et Médecine Nucléaire (OHNU)  **☒GP Microbiote, Intestin, Cerveau, Alimentation, Santé (MICAS)**  ☐GP Innovation for CArdiovascular, metabolic and REspiratory diseases (InnoCARE)  ☐GP Médecine 4R, Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer (M4R) |
| **Titre du stage :** |
| **Rôle des Interactions Lymphocytes T - Cellules Gliales Entériques**  **dans la récidive post-opératoire de la maladie de Crohn.** |
| **Laboratoire d’accueil :** |
| **INSERM UMR1235 - TENS** |
| **Equipe d’accueil :** |
| **INSERM UMR1235 - TENS (Laboratoire mono-équipe)** |
| **Responsable(s) scientifique(s) et adresse(s) mail :** |
| **NOM :Naveilhan Prénom : Philippe**  **Mail : Philippe.naveilhan@univ-nantes.fr N° téléphone** |
| **Titres et travaux de l’équipe d’accueil (5 publications les plus significatives) :** |
| Le Berre C, Durand T, Pabois J, Brossaud R, Aymeric L, Neunlist M, Bourreille A, Naveilhan P, Neveu I. **2025**. Enteric glia promotes the survival of CD4 and CD8 T cells in plexitis : A new player in Crohn’s disease recurrence ? **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. In press  Pabois J, Durand T, Le Berre C, Filippone RT, Noël T, Durieu E, Bossard C, Bruneau S, Rolli-Derkinderen M, Nurgali K, Neunlist M, Bourreille A, Neveu I, Naveilhan P. **2024**. Role of ICAM-1 in the Adhesion of T Cells to Enteric Glia: Perspectives in the Formation of Plexitis in Crohn’s Disease. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol** 18:133–153.  Durand T, Paul-Gilloteaux P, Gora M, Laboudie L, Coron E, Neveu I, Neunlist M, Naveilhan P. **2023**. Visualizing enteric nervous system activity through dye-free dynamic full-field optical coherence tomography. **Commun Biol** 6:236.  Pabois J, Durand T, Le Berre C, Gonzales J, Neunlist M, Bourreille A, Naveilhan P, Neveu I. **2020**. T cells show preferential adhesion to enteric neural cells in culture and are close to neural cells in the myenteric ganglia of Crohn’s patients. **Journal of Neuroimmunology**:577422.  Belarif L\*, Danger R\*, Kermarrec L\*, Nerrière-Daguin V, Pengam S, Durand T, Mary C, Kerdreux E, Gauttier V, Kucik A, Thepenier V, Martin JC, Chang C, Rahman A, Guen NS-L, Braudeau C, Abidi A, David G, Malard F, Takoudju C, Martinet B, Gérard N, Neveu I, Neunlist M, Coron E, MacDonald TT, Desreumaux P, Mai H-L, Le Bas-Bernardet S, Mosnier J-F, Merad M, Josien R, Brouard S, Soulillou J-P, Blancho G, Bourreille A, Naveilhan P\*, Vanhove B\*, Poirier N\*. **2019**. IL-7 receptor influences anti-TNF responsiveness and T cell gut homing in inflammatory bowel disease**. J Clin Invest** 130. |
|  |

|  |
| --- |
| **Résumé du projet proposé ET TECHNIQUES ENVISAGEES (maximum 1 PAGE) :** |
| Une accumulation de cellules immunes autour et au sein des ganglions du système nerveux entérique a été observée chez les patients atteints de maladie de Crohn. **Ces infiltrations immunitaires, appelées plexites**, ont été reconnues comme **marqueur prédictif de récidive post-opératoire** lorsqu'elles sont détectées à la marge proximale de résection intestinale. Pour comprendre le potentiel rôle de ces plexites dans la récidive de la maladie de Crohn, nous avons entrepris d'étudier les interactions entre le système immunitaire et le système nerveux entérique.  Nos premiers travaux réalisés *in vitro* (sur cellules de rat ou d’origine humaine) ont révélé que les lymphocytes T (LT) sont capables d’interagir avec les cellules gliales entériques (CGE) et que ces interactions sont favorisées par l’activation des lymphocytes T et/ou un environnement pro-inflammatoire. Grâce à l'analyse de coupes transmurales issues de résection intestinale, nous avons démontré qu'*in vivo* chez l'Homme, des lymphocytes T étaient en contact avec les cellules gliales et que le nombre d'interactions LT / CGE était nettement supérieur chez les patients en situation de récidive post-opératoire.  La maladie de Crohn étant classiquement associée à une réponse Th1, nous avons alors étudié l'impact des contacts LT/CGE sur la production cytokinique Th1. Les résultats ont révélé une réduction significative de la production d'IFN dans les co-cultures CGE/LTCD4 comparativement à des cultures simples de LT CD4, mais également une régulation négative de Tbet dans les lymphocytes T.  PD-L1 étant une molécule connue pour réguler T-bet et l’INF, la détection de son ARNm dans les CGE humaines et murines suggère une implication de cette molécule dans les interactions LT/CGE.  Pour confirmer cette hypothèse, nous avons comme **objectif** **d’étudier la régulation de PD-L1 au niveau protéique** et d’**analyser son expression *in vivo* chez les patients contrôles et Crohn**.  Etude sur des co-cultures LT CD4 / CGE :   * Analyse de l’expression de la protéine PD-L1 par immunocytochimie et western blot. * Etude de la production d’IFN et de l’expression de T-bet. * Etude de l’impact d’anticorps neutralisant anti-PD-1et anti-PD-L1.   Etude sur des coupes de résection intestinale issues de patients contrôles ou Crohn :   * Quantification de l’expression de PD-L1 dans les ganglions myentériques. * Etude d’une potentielle corrélation entre le niveau d’expression de PD-L1 et la récidive post-opératoire chez les patients atteints de la maladie de Crohn.   Cette étude a pour objectif de caractériser certains mécanismes physiopathologiques à l’origine de la maladie de Crohn et ainsi, contribuer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. |
| **Techniques envisagées :** |
| * Biologie cellulaire (culture de cellules gliales, lymphocytes T) * Biologie moléculaire * Immunohisto/cytochimie et microscopie * Cytométrie en flux |