

**Offre de stage M2 Coursus 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 CONCERNEE	
<input type="checkbox"/> GP Immunologie et Immuno-Intervention (I <sup>3</sup> )	
<input type="checkbox"/> GP Oncologie, Hématologie et Médecine Nucléaire (OHNU)	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>GP Microbiote, Intestin, Cerveau, Alimentation, Santé (MICAS)</b>	
<input type="checkbox"/> GP Innovation for CArdiovascular, metabolic and REspiratory diseases (InnoCARE)	
<input type="checkbox"/> GP Médecine 4R, Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer (M4R)	
TITRE DU STAGE :	
<b>Rôle des Interactions Lymphocytes T - Cellules Gliales Entériques dans la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn.</b>	
LABORATOIRE D'ACCUEIL :	
<b>INSERM UMR1235 - TENS</b>	
EQUIPE D'ACCUEIL :	
<b>INSERM UMR1235 – TENS (Laboratoire monoéquipe)</b>	
RESPONSABLE(S) SCIENTIFIQUE(S) ET ADRESSE(S) MAIL :	
<b>NOM : Isabelle</b>	<b>Prénom : Neveu</b>
<b>Mail : Isabelle.neveu@univ-nantes.fr</b>	<b>N° téléphone : 02 44 76 90 82</b>
TITRES ET TRAVAUX DE L'EQUIPE D'ACCUEIL (5 PUBLICATIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES) :	
<p>Kermarrec L, Durand T, Neunlist M, Naveilhan P, Neveu I (2016) Enteric glial cells have specific immunosuppressive properties. <b>J Neuroimmunol</b> 295–296:79–83.</p> <p>Kermarrec L, Durand T, Gonzales J, Pabois J, Hulin P, Neunlist M, Neveu I, Naveilhan P (2019) Rat enteric glial cells express novel isoforms of Interleukine-7 regulated during inflammation. <b>Neurogastroenterol Motil</b> Jan;31(1):e13467 (doi: 10.1111/nmo.13467)</p> <p>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. <b>J Neuroimmunol</b> 577422.</p> <p>Durand T, Paul-Gilloteaux P, Gora M, Laboudie L, Coron E, Neveu I, Neunlist M*, <u>Naveilhan P*</u> (2023) Visualizing enteric nervous system activity through dye-free dynamic full-field optical coherence tomography. <b>Commun Biol</b> 6 :236.</p> <p>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*, <u>Naveilhan P*</u> (2024) Role of ICAM-1 in the Adhesion of T cells to Enteric Glia : Perspectives in the Formation of Plexitis in Crohn's disease. <b>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</b> 18:133-153 (doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.02.016)</p>	

## RESUME DU PROJET PROPOSE 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 récurrence post-opératoire** lorsqu'elles sont détectées à la marge proximale de résection intestinale. Pour comprendre le potentiel rôle de ces plexites dans la récurrence 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 transmursales 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 récurrence 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 $\gamma$  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'IFN $\gamma$ , 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 CD4/CGE :

- Analyse de l'expression de la protéine PD-L1 par immunocytochimie et western blot.
- Etude de la production d'IFN $\gamma$  et de l'expression de T-bet.
- Etude de l'impact d'anticorps neutralisant anti-PD-1 et anti-PD-L1.

Etude sur des coupes de résection intestinale issues de patients Contrôle 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 récurrence 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 ENVISAGEES

- BIOLOGIE CELLULAIRE (CULTURE DE CELLULES GLIALES, LYMPHOCYTES T)
- BIOLOGIE MOLECULAIRE
- IMMUNOHISTO/CYTOCHIMIE ET MICROSCOPIE
- CYTOMETRIE EN FLUX