

Offre de stage M1 Coursus Master/Doctorat  
Ecole Universitaire de Recherche Sciences et Technologies de la Santé  
et Master 1 Biologie et Médicaments  
UE XMS2BU100&101 – (2 pages max.)

**FORMATION CONCERNEE**

- GP Immunologie et Immuno-Intervention (I<sup>3</sup>)  
 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)  
M1 Biologie et Médicaments en vue d'un M2 :  TopCos  
 BDM  
 BMTI  
 BPS

**TITRE DU STAGE :**

Expression de la protéine Tau dans les cellules entéro-endocrines dans des modèles de programmation périnatale

**LABORATOIRE D'ACCUEIL :**

UMR 1280 PhAN, Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles, INRAE-NU

**EQUIPE D'ACCUEIL :**

**RESPONSABLE(S) SCIENTIFIQUE(S) ET ADRESSE(S) MAIL :**

**NOM :** LE DREAN

**Prénom :** Gwenola

**Mail :** gwenola.ledrean@univ-nantes.fr

**N° téléphone** 02 44 76 80 76

**TITRES ET TRAVAUX DE L'ÉQUIPE D'ACCUEIL (5 PUBLICATIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES) :**

1. Le Dréan G, Blottière HM. Glutamate from the microbiome controls host metabolism. *Nat Metab.* 2024 May 22. doi: 10.1038/s42255-024-01050-7. Epub ahead of print. PMID: 38777855.
2. Chapelet, G., Béguin, N., Castellano, B., Grit, I., de Coppet, P., Oullier, T., Neunlist, M., Blottière, H., Rolli-Derkinderen, M., Le Dréan, G. (co-dernier auteur), Derkinderen, P. (2023). Tau expression and phosphorylation in enteroendocrine cells. *Frontiers in Neuroscience*. hPMC10272410. <https://nantes-universite.hal.science/hal-04163668>
3. Pocheron, A.-L., Le Dréan, G., (co-premier auteur), Billard, H., Moyon, T., Pagniez, A., Heberden, C., Le Chatelier, E., Darmaun, D., Michel, C., Parnet, P. (2021). Maternal Microbiota Transfer Programs Offspring Eating Behavior. *Frontiers in Microbiology*. 12:672224. doi: 10.3389/fmicb.2021.672224. PMID: 34211445; PMCID: PMC8239415. <https://hal.inrae.fr/hal-03271317>
4. Le Dréan, G., (Auteur de correspondance), Pocheron, A.L., Billard, H., Grit, I., Pagniez, A., Parnet, P., Chappuis, E., Rolli-Derkinderen, M., Michel, C. (2019). Neonatal consumption of oligosaccharides greatly affects L cell density without significance consequence for adult eating behavior. *Nutrients*. 11(9):1967. doi: 10.3390/nu11091967. <https://hal.inrae.fr/hal-02627809>
5. Ndjim, M., Poinsignon, C., Parnet, P., Le Dréan, G. (Auteur de correspondance) (2017). Loss of vagal sensitivity to cholecystokinin in rats born with intrauterine growth retardation and consequence on food intake. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 65. , DOI : 10.3389/fendo.2017.00065 <https://prodinra.inra.fr/record/393924>

**RESUME DU PROJET PROPOSE (MAXIMUM 20 LIGNES) :**

Selon le concept de la DOHaD (origine développementale des maladies et de la santé), un environnement périnatal altéré par le stress maternel, une exposition à des toxiques ou encore par une malnutrition a des conséquences à long terme et peut « programmer » chez la descendance adulte des maladies chroniques, impliquant des dysfonctions métaboliques mais aussi des désordres cognitifs. Or chez les patients atteints de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (AD), à la fois les troubles cognitifs et métaboliques sont présents. Ces troubles se développent au cours du vieillissement mais pourraient également avoir une origine périnatale. Nous avons montré récemment que la protéine Tau impliquée dans l'AD était exprimée dans les cellules entéro-endocrines, suggérant un rôle original de l'axe intestin-cerveau dans la physiopathologie de l'AD. D'autre part, quelques études publiées sur des modèles murins ont montré que l'environnement précoce et notamment la malnutrition maternelle pouvait exacerber la tauopathie à l'âge adulte.

Ces données nous amènent à considérer l'hypothèse suivante : « La modulation de l'expression et de la phosphorylation de Tau dans les CEE en période périnatale favoriserait l'évolution d'une tauopathie plus tard dans la vie ». Cette modulation pourrait être médiée par des changements de microbiote intestinal néonatal.

Pour répondre à cette hypothèse, nous disposons de prélèvements intestinaux de ratons à des stades précoces et plus tardifs de vie obtenus dans différents modèles de modulation du microbiote néonatal (supplémentation postnatale en oligosides prébiotiques ou en microbiotes maternels de compositions

différentes).

Les objectifs de ce stage de M2 seront (1) d'étudier l'expression de la protéine Tau dans ces échantillons (iléons) par immunofluorescence et RT-qPCR des parois en réponse à la modulation du microbiote intestinal (2) de montrer les effets des surnageants caeco-coliques (déjà préparés au laboratoire) ou de métabolites bactériens (identifiés comme étant modulés dans nos modèles) dans une lignée cellulaire entéro-endocrine exprimant ou surexprimant Tau sur l'expression de Tau et phospho Tau par Western-Blot.

Ces résultats permettront de déterminer la contribution des cellules entéro-endocrines dans l'origine développementale des tauopathies (collaboration avec l'UMR Tens).

#### TECHNIQUES ENVISAGEES :

MARQUAGES IMMUNOHISTOCHIMIQUES (IMMUNOFLUORESCENCE)

WESTERN-BLOT ET RT-PCR QUANTITATIVE

CULTURES LIGNEES ENTEROENDOCRINES