

Proposition de stage

Parcours Master 2 « Microbiologie, Environnement, Santé »

1. Laboratoire / Entreprise d'accueil :

Intitulé : Laboratoire d'Immunité Intestinale
Adresse : 24 Boulevard du Montparnasse 75015 Paris
Responsable du Laboratoire / Entreprise : Nadine Cerf Bensussan
Responsable de l'encadrement : Marie Cherrier
Téléphone : 01 42 75 42 74
E-mail : marie.cherrier@inserm.fr
Co-encadrant éventuel :

2. Titre, description du sujet, approches utilisées, références (1 page maximum) :

Etude des étapes précoces de la réponse immunitaire adaptative aux bactéries commensales filamenteuses segmentées

SFB (Segmented filamentous bacteria) est une bactérie commensale auxotrophe qui colonise l'intestin des mammifères comme la souris, le rat et l'homme (1). Le laboratoire a mis en évidence les propriétés immuno-stimulatrices de SFB (2) et démontré leur rôle dans la maturation du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale (3). La capacité des SFB à interagir directement avec les cellules épithéliales de l'hôte sans induire de réponse inflammatoire confère à cette bactérie des propriétés uniques et potentiellement mobilisables pour la mise au point d'une nouvelle génération de vaccins administrés par voie orale. Cependant, les étapes précoces de l'activation du système immunitaire par SFB sont encore mal connues. Le stage proposé vise à étudier cette réponse précoce à l'aide de souris génétiquement modifiées exprimant un récepteur spécifique d'un antigène immuno-dominant de SFB (4). Par ailleurs, le microbiote intestinal de ces souris est maintenu exempt de SFB, permettant ainsi de contrôler la colonisation par la bactérie et de suivre la réponse immunitaire *in vivo*. Cette réponse sera caractérisée par cytométrie en flux afin de mesurer la composition des populations cellulaires de la muqueuse intestinale et des tissus lymphoïdes associés mais également leur capacité à produire des cytokines signatures de la réponse à SFB. L'utilisation de techniques de biologie moléculaire est également envisagée afin de mesurer l'expression de certains gènes connus pour être induits par la bactérie et de quantifier la bactérie dans la partie distale de l'intestin grêle afin de corrélérer l'amplitude de la réponse et le niveau de colonisation.

Nous utiliserons également des approches de culture cellulaire afin de tester certaines propriétés de la bactérie sur les cellules présentatrices d'antigène issues de différents compartiments associés à la muqueuse intestinale. En effet ces cellules jouent un rôle clef dans l'activation de la réponse adaptative à SFB (5), cependant ces populations sont hétérogènes sur le plan fonctionnel et anatomique. Nous chercherons donc à caractériser le rôle de ces populations dans la réponse à SFB en lien avec leur localisation anatomique et leur origine ontogénique.

Références

- 1) Davis, C.P., and Savage, D.C. (1974). Habitat, succession, attachment, and morphology of segmented, filamentous microbes indigenous to the murine gastrointestinal tract. *Infection and immunity* 10, 948-956.
- 2) Gaboriau-Routhiau, V., et al. (2009). The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 31, 677-89.
- 3) Lecuyer, E., Rakotobe, S., Lengline-Garnier, H., Lebreton, C., Picard, M., Juste, C., Fritzen, R., Eberl, G., McCoy, K.D., Macpherson, A.J., et al. (2014). Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity* 40, 608-620.
- 4) Yang, Y., Torchinsky, M.B., Gobert, M., Xiong, H., Xu, M., Linehan, J.L., Alonzo, F., Ng, C., Chen, A., Lin, X., et al. (2014). Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens. *Nature* 510, 152-156.
- 5) Panea, C., Farkas, A.M., Goto, Y., Abdollahi-Roodsaz, S., Lee, C., Koscsó, B., Gowda, K., Hohl, T.M., Bogunovic, M., and Ivanov, I.I. (2015). Intestinal Monocyte-Derived Macrophages Control Commensal-Specific Th17 Responses. *Cell reports* 12, 1314-1324.