

MASTER 2 BIOLOGIE DE LA PEAU ANNEE 2019-2020

Titre du sujet de stage:

Contribution de *Staphylococcus aureus* dans la sévérité et les récurrences de la dermatite atopique

Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'Unité:

CIRI, INSERM U1111-CNRS UMR5308 _université Lyon 1-ENS Lyon (Directeur : FL Cosset)

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'Equipe à contacter:

Laboratoires d'accueil :

Immunologie de l'Allergie Cutanée et Vaccination (Responsables Jean-François Nicolas / Marc Vocanson)

Nom de l'Encadrant, si différent du responsable d'équipe

Vocanson Marc, PhD/ingénieur ; marc.vocanson@inserm.fr ; tél : 04 37 28 23 48

Résumé du Sujet de stage:

La Dermatite Atopique est une dermatose inflammatoire commune qui affecte 10% des enfants et 4% des adultes. Cette maladie se caractérise par un défaut de barrière cutanée, une inflammation récurrente accompagnée d'apoptose kératinocytaire et un prurit intense. Une autre caractéristique typique de cette maladie réside dans le fait que 90% des patients sont porteurs de Staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) sur les zones lésionnelles contrairement à d'autres dermatoses inflammatoires, telles que l'eczéma de contact ou le psoriasis. Cette bactérie jouerait un rôle majeur dans la pathogénèse de la maladie via la production d'exotoxines, comme la delta toxine (Hld) qui stimuleraient la dégranulation des mastocytes cutanés et ainsi l'inflammation (Nakamura Y, Nature 2013). Les mécanismes conduisant à l'installation de la bactérie sur la peau et à l'établissement de la réponse de dermatite atopique reste néanmoins méconnu.

L'objectif de ce projet consistera à mieux comprendre la contribution *Staphylococcus aureus* dans la pathogénèse de la dermatite atopique.

Ce projet sera mené dans le laboratoire « Immunologie de l'Allergie Cutanée et Vaccination », du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), en collaboration avec le laboratoire « Pathogénèse des infections à Staphylocoques » (CIRI, Responsable : F.Vandenesch, Encadrant : Lina Gérard gerard.lina@univ-lyon1.fr)

Les objectifs du stage seront de:

- i- Caractériser les souches de *S.aureus* isolés des zones lésionnelles de patients atteints de Dermatite Atopique, ainsi que la nature des facteurs de virulence produits par ces souches.
- ii- Evaluer la capacité de certaines de ces souches à induire une inflammation cutanée de type dermatite atopique après application topique chez des souris C57BL/6 ou BALB/c.
- iii- Caractériser la nature de l'inflammation cutanée (réponse clinique, production de médiateurs inflammatoires, réponses T/B spécifiques, persistance de lymphocytes T mémoires résidents).
- iv- Explorer la contribution de certaines toxines particulières produites par *S.aureus* dans l'initiation des mécanismes inflammatoires. Des souches isogéniques toxines+/- seront utilisées.
- v- Evaluer l'efficacité de nouveaux candidats médicaments pour inhiber la production de toxines par *S.aureus* et le développement de la réponse de dermatite atopique.

Technologies utilisées:

Pour ce stage, l'étudiant, mettra en oeuvre des techniques d'expérimentation animal (modèle d'inflammation cutanée), d'immunologie cellulaire (analyses des réponses T *ex vivo/in vitro* (ELISPOT, ELISA, test de cytotoxicité), phénotypage par cytométrie en flux), d'histologie ou d'immunofluorescence et microscopie confocal.

Mots clés:

Dermatite atopique, Inflammation cutanée, Staphylococcus aureus.

Publications d'intérêt:

- Gamradt P*, Laoubi L*, Nosbaum A, Mutez V, Lenief V, Grande S, Redoulès D, Schmidt AM, **Nicolas JF**, **Vocanson M**. Inhibitory checkpoint receptors control CD8+ resident memory T cells to prevent skin allergy.

J Allergy Clin Immunol:in press. *Equal contributors.

- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng W-I, Conlan S, NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y, Segre JA, Kong HH. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. **Sci Transl Med**. 2017 05;9(397).
- Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. **Trends Microbiol**. 2018, 26(6):484–97.
- Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, Hata TR, Gallo RL. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. **J Invest Dermatol**. 2016,136(11):2192–200.
- Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, Villaruz AE, Cheung GYC, McGavin MJ, Travers JB, Otto M, Inohara N, Núñez G. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. **Nature**. 2013 Nov;503(7476):397–401.
- Vanbervliet B, Akdis M, Vocanson M, Rozières A, Benetière J, Rouzair P, Akdis C, Nicolas JF, Hennino A. Histamine receptor H1 signaling on dendritic cells is a key regulator of the IFN- γ /IL-17 balance in atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol**. 2011, 127:943-53
- Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, Rodet K, Benetière J, Schmitt AM, Aries MF, Rozières A and Nicolas JF. CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions. **J Immunol**, 2007, 178:5571-5577.