



MASTER 2 BIOLOGIE DE LA PEAU ANNEE 2019-20 (STAGE DU 6 JANVIER AU 19 JUIN 2020)

Titre du sujet de stage : Régulation de l'homéostasie des cellules de Langerhans par l'autophagie

Nom, adresse de l'unité ou de l'entreprise d'accueil / Nom du responsable de l'unité ou de l'entreprise : Laboratoire CNRS I²CT-UPR3572 "Immunologie, Immunopathologie et Chimie Thérapeutique", Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, 2 Allée Konrad Roentgen, 67084 Strasbourg, France / Directrice : Dr. Hélène DUMORTIER

Nom, adresse de l'équipe ou service d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'équipe ou de service à contacter : Equipe « Immune-microenvironnement interactions in health and disease » / Responsable : Dr. Christopher MUELLER, Directeur de Recherche, c.mueller@ibmc-cnrs.unistra.fr , Tel : +33 3 88 41 70 27

Nom, qualité et coordonnées du tuteur de stage : Dr. Vincent FLACHER, Chargé de Recherche, v.flacher@ibmc-cnrs.unistra.fr , Tel : +33 3 88 41 70 98

Sujet de stage (une dizaine de ligne) :

Les cellules de Langerhans (LCs) sont les seules cellules présentatrices d'antigène de l'épiderme, le compartiment de la peau le plus exposé aux agressions microbiennes et au stress environnemental (Romani *et al.*, 2010;Kaplan, 2017). Initialement étudiée en conditions de stress énergétique, l'autophagie est un processus lysosomal catabolique qui régule de nombreux aspects de l'homéostasie cellulaire à l'état basal, dont le métabolisme (Clarke and Simon, 2018;Ghislat and Lawrence, 2018). Le cœur de la machinerie autophagique consiste en plusieurs protéines ATG (AuTophagy-related). L'autophagie est particulièrement importante pour la survie de cellules à longue durée de vie et/ou proliférantes, ce qui est le cas des LCs. De plus, les LCs humaines possèdent des compartiments autophagiques, qui leur permettent de circonscrire une infection par le VIH (Ribeiro *et al.*, 2016).

Nous avons généré un modèle de souris permettant la délétion ciblée du gène *Atg5* dans les LCs. La perte de l'autophagie ne compromet pas la mise en place des LCs dans l'épiderme des nouveau-nés. Cependant, toutes les LCs disparaissent par apoptose en quelques semaines. Le stage proposé vise à préciser les mécanismes moléculaires conduisant à cette dérégulation, en se basant sur un profilage transcriptomique récent et sur des analyses poussées du métabolisme des LCs.

Technologies utilisées : PCR, cytométrie en flux, immunohistochimie, Western Blot, analyses métaboliques

Mots clés : Autophagie, cellules de Langerhans, cellules dendritiques, peau, ATG5, stress du réticulum, homéostasie, métabolisme

Publications d'intérêt si possible (5 maxi) :

Camara A, Cordeiro OG, Alloush F, Sponcel J, Chypre M, Onder L, Asano K, Tanaka M, Yagita H, Ludwig B, Flacher V, Mueller CG: Lymph Node Mesenchymal and Endothelial Stromal Cells Cooperate via the RANK-RANKL Cytokine Axis to Shape the Sinusoidal Macrophage Niche. *Immunity* 50:1467-1481 (2019).

Schaeffer E, Flacher V, Papageorgiou V, Decossas M, Fauny JD, Kramer M, Mueller CG: Dermal CD14(+) Dendritic Cell and Macrophage Infection by Dengue Virus Is Stimulated by Interleukin-4. *J Invest Dermatol* 135:1743-1751 (2015).

Voisin B, Mairhofer DG, Chen S, Stoitzner P, Mueller CG, Flacher V: Anatomical distribution analysis reveals lack of Langerin+ dermal dendritic cells in footpads and tail of C57BL/6 mice. *Exp Dermatol* 23:354-356 (2014).

Flacher V, Tripp CH, Mairhofer DG, Steinman RM, Stoitzner P, Idoyaga J, Romani N: Murine Langerin+ dermal dendritic cells prime CD8+ T cells while Langerhans cells induce cross-tolerance. *EMBO Mol Med* 6:1191-1204 (2014).

Romani N, Thurnher M, Idoyaga J, Steinman RM, Flacher V: Targeting of antigens to skin dendritic cells: possibilities to enhance vaccine efficacy. *Immunol Cell Biol* 88:424-430 (2010).