



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',  
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2024-2025

<b>Unité INSERM ou CNRS ou Université :</b> Institut Cochin-Inserm U1016 <b>Intitulé Equipe :</b> Mitochondries, Bioénergétique, Métabolisme et Signalisation <b>ED d'appartenance :</b> ED562 BioSPC <b>Responsable de l'Equipe :</b> Frédéric Bouillaud	<b>Responsable du Stage :</b> Marie-Clotilde Alves-Guerra <b>Contacts</b> Adresse : 24 rue du Faubourg Saint Jacques 75014 Paris Email : clotilde.alves@inserm.fr Tel : 01 53 73 27 06
--	--

**Titre du projet :**

Rôle du transporteur mitochondrial UCP2 dans la plasticité métabolique du microenvironnement lymphocytaire du cancer colorectal

**Résumé du Projet de Stage** (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

Le **cancer colorectal** (CCR) est un problème majeur de santé publique, étant la deuxième cause de décès par cancer en France. La tumeur se développe dans un réseau cellulaire hétérogène comportant : des cellules souches, des **cellules immunitaires** et des fibroblastes. Tout cet ensemble cellulaire influence l'initiation et le développement tumoral. L'infiltration des cellules immunitaires, l'équilibre entre ces sous-populations cellulaires et la production de cytokines pro et anti-inflammatoires jouent un rôle actif dans le développement de tumeurs. De plus, le **métabolisme** joue un rôle très important dans la régulation de la réponse immunitaire puisque pour passer d'un état de repos à un état actif, les cellules immunitaires modifient leur activité métabolique.

Dans ce contexte, notre laboratoire a identifié un régulateur clé du métabolisme cellulaire, le transporteur mitochondrial **UnCoupling Protein 2** (UCP2) impliqué dans la réponse immunitaire, la prolifération cellulaire et la carcinogenèse. UCP2 est capable de reprogrammer le métabolisme cellulaire et sa **perte globale augmente la tumorigenèse colorectale**. Une analyse approfondie des tumeurs colorectales a montré que la perte globale d'UCP2 modifie l'expression de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et module l'immunité tumorale.

Ce projet de recherche s'organise autour du lien entre le métabolisme mitochondrial et la réponse immunitaire dans le CCR. L'objectif est d'étudier si le déficit spécifique d'UCP2 dans le système immunitaire lymphocytaire T est suffisant pour moduler le développement du cancer colorectal dans un modèle murin (**lox UCP2-CD4cre**) soumis au protocole azoxyméthane/sodium dextran sulfate (AOM/DSS). L'évolution du développement tumoral sera suivie sur plusieurs semaines, puis les tumeurs colorectales isolées seront dissociées pour quantifier la distribution des cellules immunitaires et le métabolisme tumoral. Ainsi, par différentes approches (cytométrie en flux, culture cellulaire, immunofluorescence, flux métaboliques), nous déterminerons précisément comment UCP2 régule le développement tumoral en altérant **l'immunité anti-tumorale** et si cela affecte la réponse aux traitements d'**immunothérapie**.

**Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)**

1-Sancerni T, Renoult O, Luby A, Caradeuc C, Lenoir V, Croyal M, Ransy C, Aguilar E, Postic C, Bertho G, Dentin R, Prip-Buus C, Pecqueur C, Alves-Guerra MC. UCP2 silencing restrains leukemia cell proliferation through glutamine metabolic remodeling. *Front Immunol.* 2022 Oct 6;13:960226. doi: 10.3389/fimmu.2022.960226.

2-Luby A and Alves-Guerra MC. UCP2 as a cancer target through energy metabolism and oxidative stress control. *International Journal of Molecular Sciences* 2022-12 DOI: 10.3390/ijms232315077.

3-Luby A and Alves-Guerra MC. Targeting Metabolism to Control Immune Responses in Cancer and Improve Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Cancers* 2021, 13(23), 5912.

4-Aguilar E, Esteves P, Sancerni T, Lenoir V, Aparicio T, Bouillaud F, Dentin R, Prip-Buus C, Ricquier D, Pecqueur C, Guilmeau S, Alves-Guerra MC. UCP2 Deficiency Increases Colon Tumorigenesis by Promoting Lipid Synthesis and Depleting NADPH for Antioxidant Defenses. *Cell Rep.* 2019 Aug 27;28(9):2306-2316.e5.