



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

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

<https://master2bdc.ijm.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2024-2025

Unité INSERM: U1152 « Physiopathologie et Épidémiologie des maladies respiratoires »	Responsable du Stage : Dr Arnaud Mailleux
Intitulé Equipe : « Inflammation et Fibrogénèse Pulmonaire »	Contacts Adresse : Inserm U1152, Université Paris Cité, UFR de Médecine - site Bichat – 16 rue Henri Huchard 75018 Paris
ED d'appartenance : 562 - BioSPC	Email : arnaud.mailleux@inserm.fr
Responsable de l'Equipe : Pr Bruno Crestani	Tel : 33-1-57-27-75-84

Titre du projet : Altération de l'expression des isoformes du facteur de transcription fibroblastique PRRX1 dans la sclérodémie systémique, une maladie auto-immune grave.

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

La **sclérodémie systémique** (SSc) fait partie des maladies fibrosantes chroniques. Il s'agit d'une **maladie auto-immune** rare qui affecte les petites artères et le tissu conjonctif. La fibrose pulmonaire est une conséquence fréquente de la SSc et malheureusement la principale cause de décès chez ces patients.

Nous avons précédemment mis en évidence le rôle profibrosant du **facteur de transcription** fibroblastique **PRRX1** dans les maladies pulmonaires interstitielles diffuses fibrosantes (PID) telles que la Fibrose Pulmonaire Idiopathique. L'ARNm du gène *PRRX1* code par épissage alternatif pour deux protéines, PRRX1a et PRRX1b qui diffèrent par leurs parties C-terminales et leurs fonctions. De manière surprenante, nous avons observé un **déséquilibre majeur** de l'expression de ces isoformes dans les **fibroses pulmonaires** associées à la sclérodémie (SSc-PID) avec une perte d'expression de *PRRX1a* en qPCR chez ces patients.

Ce projet de Master 2 vise à approfondir nos résultats initiaux concernant la dérégulation de l'expression de *PRRX1a* dans les SSc-PID en 1) en confirmant la perte de *PRRX1a* dans les SSc-PID au niveau cellulaire sur des échantillons pulmonaires humains (RNAscope) ; 2) en étudiant la dérégulation potentielle de **micro-ARN** ciblant *PRRX1a* dans les échantillons pulmonaires de SSc-PID, puis leurs effets in vitro sur les niveaux d'ARNm de *PRRX1a* dans les fibroblastes pulmonaires humains et 3) en déchiffrant le rôle des différentes isoformes de PRRX1 sur les fonctions cellulaires de base (prolifération, migration, bulk RNAseq...) dans des fibroblastes primaires pulmonaires humains. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets immunorégulateurs potentiels de la perte de *PRRX1a* dans ces cellules.

Ce projet permettra de mieux comprendre le rôle potentiel de ce déséquilibre des isoformes de PRRX1 dans la physiopathologie des fibroses pulmonaires associées à la sclérodémie

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

Marchal-Duval E et al. Identification of Paired-related Homeobox Protein 1 as a key mesenchymal transcription factor in pulmonary fibrosis. *Elife*. 2023 Jun 1;12:e79840.

Homps-Legrand M et al. Origins of pathological myofibroblasts in lung fibrosis: insights from lineage tracing mouse models in the single-cell RNA sequencing era. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2023 Jun 1;324(6):L737-L746.