



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 ou CNRS ou Université : U1152 Intitulé Equipe : Physiopathologie et Épidémiologie des maladies respiratoires ED d'appartenance : BioSPC Responsable de l'Equipe : Pr Bruno Crestani	Responsable du Stage : Dr Quentin Philippot Contacts Adresse : 16 rue Henri Huchard 75018 Paris, France, EU Email : quentin.philippot@aphp.fr Tel : 01 40 25 69 18
---	---

Titre du projet : Caractérisation de l'impact du défaut de fonction de PARN dans des organoïdes pulmonaires

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

La **fibrose pulmonaire idiopathique** (FPI) est la plus fréquente et la plus sévère des pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques. Environ 10 % des cas de FPI sont associés à des cas familiaux. Actuellement, en dehors de la transplantation pulmonaire, il n'existe aucun traitement curatif disponible pour les patients atteints de FPI. Dans près de 30 % des cas familiaux, un variant hétérozygote pathogène est détecté dans un gène qui contrôle l'homéostasie des télomères. Parmi ceux-ci, les variants hétérozygotes de la "ribonucléase spécifique à la poly(A)" (*PARN*) sont parmi les plus fréquemment rencontrés. Les mécanismes biologiques reliant ces variants de *PARN* et la fibrogenèse pulmonaire restent inconnus. Nous faisons l'hypothèse que le **défaut autosomique dominant de PARN conduit à la fibrose pulmonaire** en altérant l'homéostasie des télomères dans les pneumocytes de type 2 (P2), et qu'une thérapie ciblée pourrait prévenir la fibrose pulmonaire chez nos patients.

L'objectif de ce projet est de **caractériser l'impact du défaut autosomique dominant de PARN dans des organoïdes pulmonaires** (alvéolosphères). Pour cela, l'étudiant dérivera des alvéolosphères à partir de lavages broncho-alvéolaires issus de patients et d'individus contrôles, ou de cellules souches embryonnaires humaines. Il caractérisera dans ce modèle l'impact du défaut autosomique dominant de *PARN* sur l'expression de *PARN* (qPCR et WB), le transcriptome (RNAseq sur P2 triés) et l'homéostasie des télomères (longueur des télomères, niveaux d'expression de marqueurs d'activation de la voie de dommages de l'ADN, de prolifération cellulaire et de sénescence). Ces alvéolosphères seront ensuite utilisées comme **modèle préclinique pour tester une thérapie ciblée** visant à corriger l'impact du défaut de fonction de *PARN*.

Les données issues de ce projet s'intégreront dans un travail plus large dont l'objectif est de comprendre les mécanismes reliant le défaut autosomique dominant de *PARN* à la fibrose pulmonaire, ainsi que le développement de traitements ciblant spécifiquement ce défaut génétique.

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

- Interstitial lung diseases associated with mutations of poly(A)-specific ribonuclease: A multicentre retrospective study. Philippot Q, Kannengiesser C, (...), Crestani B, Borie R; OrphaLung Network. *Respirology*. 2022
- Identification of Paired-related Homeobox Protein 1 as a key mesenchymal transcription factor in pulmonary fibrosis. Marchal-Duval E, Homps-Legrand M, (...), Crestani B, Mailleux AA. *Elife*. 2023
- FGF19 Is Downregulated in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Inhibits Lung Fibrosis in Mice. Justet A, Ghanem M, (...), Mailleux A, Crestani B. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022
- Lung Fibroblasts from Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients Harbor Short and Unstable Telomeres Leading to Chromosomal Instability. M'Kacher R, Jaillet M, (...), Crestani B, Borie R. *Biomedicine*. 2022