



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, 2025-2026

Unité INSERM ou CNRS ou Université : INSERM U1016, CNRS UMR8104, UP Cité Intitulé Equipe : Signalisation du glucose et de l'insuline, glucotoxicité ED d'appartenance : Bio-SPC Responsables de l'Equipe : Catherine Postic et Tarik Issad	Responsable du Stage : Tarik ISSAD Contacts Adresse : Institut Cochin, 24 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris Email : tarik.issad@inserm.fr Tel : 01-44-41-25-67
--	---

Titre du projet :

Régulation des processus inflammatoires dans le macrophage : rôle d'une modification post-traductionnelle des protéines, la O-GlcNAcylation

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

Lors d'une infection, la réaction inflammatoire aiguë constitue un mécanisme de survie essentiel chez les vertébrés supérieurs, mais des dommages collatéraux importants peuvent survenir lors d'une inflammation exacerbée (e.g. choc septique). L'inflammation chronique à bas bruit, telle que celle associée aux maladies métaboliques (e.g. diabète, obésité), a également des effets délétères ayant un impact important sur la qualité et l'espérance de vie des patients. La compréhension des mécanismes contrôlant les processus inflammatoires constitue donc un enjeu majeur de santé publique.

Notre laboratoire étudie le rôle d'une modification post-traductionnelle des protéines, la O-GlcNAcylation, dans la régulation des processus inflammatoires. La O-GlcNAcylation, qui dépend de la disponibilité en glucose, correspond à l'addition de N-Acétylglucosamine sur les résidus sérine et thréonine des protéines cytosoliques, nucléaires et mitochondriales. A l'instar des phosphorylations, cette modification dynamique contrôle l'activité, la stabilité et la localisation cellulaire des protéines. Deux enzymes seulement, l'OGT et l'OGA, ajoutent ou retirent le groupement GlcNAc des protéines, respectivement **(1, 2)**. Nos travaux précédents **(3)** ont montré que dans le macrophage, la délétion de l'enzyme qui réalise la O-GlcNAcylation (KO-OGT^{mac}) conduit à une exacerbation des processus inflammatoires.

Projet de recherche

Au cours de ce stage, nous étudierons *ex vivo*, dans des macrophages en culture issus de souris contrôles ou KO-OGT^{mac}, les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels la perte de O-GlcNAcylation conduit à une augmentation d'expression et de sécrétion de cytokines inflammatoires. Nous étudierons également, *in vivo*, l'effet d'injection de lipopolysaccharide bactérien (LPS) sur la réponse inflammatoire des souris KO-OGT^{mac}. Enfin, des expériences pourront également être réalisées sur des macrophages issus de monocytes humains traités avec différents agents pharmacologiques.

Techniques utilisées au cours du stage :

Isolement de macrophages, culture cellulaire, inhibition de l'expression de gènes à l'aide de siRNA, isolement d'ARN, RT-qPCR, western-blotting, dosage de cytokines.

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

- (1)** Issad T et al. O-GlcNAc modification, insulin signaling and diabetic complications. (2010) **Diabetes Metab.** 36 : 423-435
- (2)** Baudoin L and Issad T. (2015) O-GlcNAcylation and inflammation: a vast territory to explore. **Frontiers in Endocrinology** (Lausanne). Jan 9;5:235. doi: 10.3389/fendo.2014.00235. eCollection 2014.
- (3)** Al-Mukh, H. et al. Lipopolysaccharide induces GFAT2 expression to promote O-Linked β -N-Acetylglucosaminylation and attenuate inflammation in macrophages. **J. Immunol.** 205, 2499-2510
- (4)** Ortega-Prieto P et al. O-GlcNAc transferase acts as a critical nutritional node for the control of liver homeostasis. **J HEP Reports** (2023) Aug 12;6(2):100878. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100878.