Titre	Date de publication	Objectifs	Description	Activités du stagiaire	Service	Org. d'accueil - Nom	Prénom contact	Nom contact	Téléphone contact	Email contact
Modulation des protéines de la cellule hôte par des protéines de Staphylococcus aureus sécrétées. Rôle dans la virulence bactérienne	07/10/2019	- Etude de plusieurs pathogènes bactériens (S. aureus, S.typhimurium, EHEC, EPEC) - Autonomie expérimentale - Exploitation des résultats - Rédaction de rapport de stage et du cahier de laboratoire - Echange avec le maitre de stages et les collegues	Staphylococcus aureus est un agent pathogène humain associé à une mortalité et une morbidité élevées. Une stratégie utilisée par Staphylococcus aureus est la sécrétion de protéines bactériennes dans des cellules hôtes afin de réguler certaines protéines cibles de l'hôte. Le projet consiste à rechercher les protéines cibles chez l'hôte puis à étudier leur régulation après infection par S. aureus. Ce projet peut conduire à des modes encore inexplorés d'interactions hôte-pathogène de S. aureus et qu'un certain nombre de nouvelles cibles potentielles de développement de médicaments pourraient découler de ces études.	- Culture cellulaires : macrophages, epitheliales, fibroblastes -Infection cellulaires par differentes bactéries -Mesure de la survie intracellulaire (CFU) -Etude des modifications post-traductionnelles (Phosphorylations, SUMOylations) : Western Blot, qRT-PCR	LPHI UMR-CNRS 5235	LPHI (DIMNP)	laila	gannoun	04-67-14-47-26	laila.gannoun@umontpellier.fr
Caractérisation de nouveaux récepteurs des acides nucléiques cytosoliques: rôle dans l'immunité anti-tumorale Novel regulators of nucleic acid immunity : impact on tumorigenesis	07/10/2019		L'inflammation chronique causée par la présence d'acides nucléiques cytosoliques sous-tend de nombreuses pathologies humaines, dont les cancers. Nous avons identifié de nouvelles voies qui orchestrent la réponse inflammatoire aux acides nucléiques cytosoliques de façon tissue-spécifique. L'objectif du stage sera de déterminer l'impact de ces voies sur l'inflammation associée au cancer, en utilisant des approches de biochimie, de biologie moléculaire et cellulaire in vitro et sur des modèles de tumorigénèse in vivo. Cytosolic nucleic acid-associated inflammation underlies several human pathologies including cancer. We have identified novel pathways orchestrating tissue specific nucleic acid associated inflammatory responses. The aim of the internship is to explore the impact of these pathways on cancer-associated inflammation using a combination of biochemistry, molecular biology and cell biology approaches in vitro or on in vivo samples 6 mois		Bases Moléculaires de l'Inflammation; Institut de Génétique Humaine, CNRS UMR9002 Molecular Basis of Inflammation, Institute of HUman Genetics, CNRS UMR9002	IGH				nadine.laguette@igh.cnrs.fr
Impact de la composition de lipides complexes de la paroi dans la physiologie et la virulence de Mycobacterium abscessus	07/10/2019	Acquisition des bases en microbiologie (culture, création de mutants), en biologie moléculaire (clonage, PCR...), biologie cellulaire (culture cellulaire, microscopie à fluorescence) et biochimie des lipides. Nous nous engageons à assurer le bon encadrement de l'étudiant(e) motivé(e) pour mener à bien le projet de recherche proposé. Rigueur et esprit d'équipe sont nécessaires.	Les mycobactéries non tuberculeuses sont des bactéries de l'environnement qui peuvent, dans certains cas, causer des infections chez l'homme en ciblant principalement les tissus mous ainsi que les poumons. Parmi celles-ci, Mycobacterium abscessus est une espèce particulièrement résistante à l'antibiothérapie classique et peut provoquer des infections pulmonaires sévères, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose ou de bronchopneumopathie obstructive chronique. M. abscessus possède une paroi atypique qui participe dans la résistance aux antibiotiques et dans la virulence de cette bactérie pathogène. Cette paroi est composée de plusieurs couches concentriques qui est unique de par sa composition et la nature des molécules qui la compose. La couche la plus externe, également appelée mycomembrane, contient entre autre des lipides complexes tels que les glycopeptidolipides (GPL). Ces derniers sont impliqués dans de nombreuses caractéristiques physiologiques (motilité, biofilm, hydrophobicité, morphotype etc…) ainsi que dans des interactions de la bactérie avec le macrophage dans lequel elle réside et se multiplie. Diverses études épidémiologiques indiquent que la perte des GPL (causée par des mutations dans les gènes de synthèse et/ou de transport des GPL) s'accompagne d'une baisse des fonctions pulmonaires chez les patients infectés. Ces mêmes souches dépourvues de GPL s'avèrent être particulièrement virulentes dans un modèle d'infection chez le zebrafish. D'un point de vue structural, ces GPL sont composés d'un noyau lipopeptidique, lequel est modifié par glycosylation grâce à l'action simultanée de trois glycosyltransférases (Gtf1, Gtf2 et Gtf3) dont le rôle et la contribution de chacune ont été très peu explorés. Nos études récentes, basées sur la construction de mutants de délétion, suggèrent que ces trois glycosyltransférases jouent des rôles distincts mais néanmoins important dans la biologie et la virulence de M. abscessus. Le projet de Master 2 consistera en une approche multidisciplinaire combinant à la fois des techniques biochimiques (production de GPL intacts et mutés), de biologie moléculaire (PCR, clonage, mutants), de biologie cellulaire (culture cellulaire de diverses lignées cellulaires, transfection, immunofluorescence, microscopie, vidéo-microscopie) et de microbiologie, pour étudier au niveau moléculaire et cellulaire l'impact de la glycosylation des GPL sur la morphologie des mycobactéries et dans la physiopathologie en utilisant plusieurs modèles d'infection tels que le macrophage/cellule épithéliale pulmonaire et l'embryon de zebrafish. D'un point de vue fondamental, les résultats issus de ce projet devraient améliorer l'état de nos connaissances concernant la voie de biosynthèse des GPL et les événements précoces du processus infectieux. A plus long terme, ils pourraient déboucher sur une approche thérapeutique innovante pour altérer le processus infectieux et/ou augmenter la susceptibilité de M. abscessus à certains antibiotiques pour améliorer l'efficacité des traitements.	Maîtrise de la bibliographie en lien avec le sujet de recherche, travail expérimental en zone de confinement de niveau 2, expériences d'infections avec un pathogène bactérien sur des cellules humaines et dans un modèle animal (embryon de zebrafish), analyse des résultats générés, apprentissage de travail en équipe.	Equipe Pathogénie Mycobactérienne et Nouvelles Cibles Thérapeutiques	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM)	Laurent	Kremer	0434359447	laurent.kremer@irim.cnrs.fr
Role of the IbeA invasin in the virulence of intestinal AIEC	07/10/2019	Molecular biology (PCR, cloning) Expression, purification and crystallization of recombinant proteins Manipulation of bacterial pathogens Zebrafish model, infection, immunolabelling, microscopy Writing (report and lab book), oral presentation of the work at lab meetings	Adherent Invasive Escherichia coli (AIEC) are pathogenic bacteria that are abundantly found in the gut microbiota of people suffering from Crohn's disease. Because of their deleterious interactions with the intestinal epithelium, they strongly contribute to the inflammatory phenomenon characteristic of this pathology. AIEC are therefore considered as an important therapeutic target for the treatment of Crohn's disease. The IbeA invasin is specific for many pathogenic E. coli strains, including AIEC, and appears to play an important role in the virulence of these bacteria, making it a promising target for designing specific inhibitors. The goal of the project is to investigate this protein in more detail by exploring the structure-function relationships of a recombinant form of the protein as well as by generating models of AIEC infection in the zebrafish.		Team "Cytokines, Evolution and Onset of Immunity" (Head: G. Lutfalla)	LPHI (DIMNP)	Laure	Yatime		laure.yatime@umontpellier.fr
Nouvelles approches pour lutter contre les infections par Pseudomonas aeruginosa	07/10/2019	Expérimentation: Bactériologie en P2, culture cellulaire, infection d'embryons de poissons zèbre, Western Blot, tests de perméabilité membranaire, mesure d'ATP intracellulaire Analyse des données, tenue de cahier de laboratoire, analyse bibliographique, présentation des résultats en réunion d'équipe	Pseudomonas aeruginosa fait partie des bactéries pathogènes contre lesquelles il est urgent de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques (OMS, 2017). En collaboration avec d'autres équipes, nous avons identifié de nouvelles molécules anti-Pseudomonas. L'objectif du stage est de valider l'efficacité de ces molécules dans un modèle animal vertébré (l'embryon de poisson-zèbre) et de contribuer à préciser leur mécanisme d'action.	Etude de l'efficacité de molécules anti-Pseudomonas (seules ou en synergie) dans un modèle d'infection embryons de poisson-zèbre Etude du mécanisme d'action de molécules anti-Pseudomonas: croissance bactérienne dans différentes conditions, analyse de la stabilité de certaines protéines bactériennes par Western Blot, tests de perméabilité membranaires, test sur la concentration d'ATP intracellulaire	LPHI (Laboratory of Pathogenes Hosts Interactions; ex DIMNP) UMR5235	LPHI (DIMNP)	Anne	Blanc-Potard	04 67 14 47 26	anne.blanc-potard@umontpellier.fr

Optimisation d'inhibiteurs allostériques dirigés contre l'ecto-5'-nucléotidase humaine (CD73) pour restaurer la réponse immunitaire anticancéreuse.	07/10/2019	Bio-informatique et chémoinformatique (modèles pharmacophores), criblage virtuel et « docking ». Production et purification de protéines recombinantes. Tests d'inhibition enzymatique, détermination du mécanisme d'inhibition enzymatique. Prédiction d'affinité de liaison des composés optimisés avec l'enzyme. Tests de prolifération cellulaire (en collaboration avec nos partenaires).	L'ecto-5'-nucléotidase ou CD73 fait partie d'une famille de huit enzymes qui régulent le métabolisme des nucléotides nécessaires aux fonctions cellulaires (synthèse d'ADN, réplication, signalisation cellulaire...). CD73 catalyse la réaction d'hydrolyse de l'AMP en adénosine dans un contexte physiologique, cependant son activité est largement exacerbée dans un contexte tumoral car CD73 se retrouve surexprimée dans la plupart de nos cellules immunitaires et cancéreuses. L'effet résultant est une production massive d'adénosine extracellulaire qui constitue par elle-même un puissant immunosuppresseur. La présence d'adénosine est extrêmement délétère pour notre défense immunitaire qui ne peut plus combattre le développement tumoral et favorise ainsi sa progression rapide, l'angiogenèse et la migration cellulaire (métastases). L'objectif de nos travaux de recherche durant ces dernières années, a été de mettre au point des molécules inhibitrices de cette enzyme afin de restaurer la réponse immunitaire anticancéreuse. Ces composés ont été conçus pour donner lieu à de nouveaux médicaments en complément avec un traitement tumoral ou une immunothérapie. A ce jour, nous avons développé deux familles de composés inhibiteurs (issus d'un criblage) qui bloquent l'activité enzymatique (production d'adénosine) in vitro et l'objectif est à présent d'optimiser les structures chimiques des composés déjà identifiées par des méthodes chémoinformatiques afin d'obtenir des composés plus efficaces et plus sélectifs. Le programme de recherche en cours visera donc à démontrer l'efficacité de ces inhibiteurs de seconde génération sur l'activité enzymatique de CD73 (enzyme recombinante purifiée) et sur des modèles cellulaires reproduisant l'environnement tumoral. Ce travail est effectué en collaboration avec trois autres équipes (chimiste, cancérologues et immunologistes). Les nouveaux composés analogues aux premiers hits seront testés et une étude des relations structure/activité sera menée afin de mieux comprendre les règles régissant l'efficacité. Une approche bio-informatique sera utilisée pour prédire de nouveaux candidats.	Le stagiaire aura à sa charge la réalisation et l'analyse des tests d'inhibitions enzymatiques et des calculs d'IC50. Il sera impliqué dans la production et la purification de l'enzyme recombinante ainsi que d'éventuels mutants. Il pourra participer aux évaluations biologiques (modèles cellulaires) mais Il contribuera en majeur partie sur le programme de prédiction (simulations) par des méthodes bioinformatiques et chémoinformatiques afin de prédire des inhibiteurs enzymatiques plus efficaces et plus sélectifs que la 1ère génération.	Equipe K. Brodolin / transcription	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM)	Laurent	Chaloin	0434359466	laurent.chaloin@irim.cnrs.fr
Caractérisation de nouveaux récepteurs des acides nucléiques cytosoliques: rôle dans l'immunité anti-tumorale Novel regulators of nucleic acid immunity : impact on tumorigenesis	07/10/2019		L'inflammation chronique causée par la présence d'acides nucléiques cytosoliques sous-tend de nombreuses pathologies humaines, dont les cancers. Nous avons identifié de nouvelles voies qui orchestrent la réponse inflammatoire aux acides nucléiques cytosoliques de façon tissue-spécifique. L'objectif du stage sera de déterminer l'impact de ces voies sur l'inflammation associée au cancer, en utilisant des approches de biochimie, de biologie moléculaire et cellulaire in vitro et sur des modèles de tumorigénèse in vivo. Cytosolic nucleic acid-associated inflammation underlies several human pathologies including cancer. We have identified novel pathways orchestrating tissue specific nucleic acid associated inflammatory responses. The aim of the internship is to explore the impact of these pathways on cancer-associated inflammation using a combination of biochemistry, molecular biology and cell biology approaches in vitro or on in vivo samples.	6 mois	Bases Moléculaires de l'Inflammation; Institut de Génétique Humaine, CNRS UMR9002 Molecular Basis of Inflammation, Institute of HUman Genetics, CNRS UMR9002	IGH			nadine.laguette@igh.cnrs.fr
Investigating DNA biology in malaria parasites	07/10/2019		The internship is to investigate DNA biology in Plasmodium falciparum with special focus in ncRNA using molecular biology approaches and Cas/CRISPR tool 6 mois		Plasmodial DNA biology, UMR5235 DIMNP	LPHI (DIMNP)				jose-juan.lopez-rubio@inserm.fr
Développement et optimisation d'inhibiteurs spécifiques d'HBZ pour enrayer la progression du virus HTLV-1	07/10/2019	Bio-informatique et chémo-informatique, modélisation moléculaire, criblage virtuel et docking. Production de protéines recombinantes, Clonage, cultures cellulaires, transfection et tests d'inhibition de dimérisation par complémentation de fluorescence et tests d'activité antiproliférative des composés.	L'infection par le virus HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type 1) provoque la leucémie T de l'adulte (ATL) plusieurs années suivant la primo infection. Etant donné que le génome proviral ne s'intègre pas dans une région proto-oncogénique, cette transformation a été attribuée à la seule protéine virale présente dans toutes les cellules, HBZ (HTLV-1 basic zipper factor). Cette protéine possède un domaine basique riche en leucines (bZIP) lui permettant d'interagir avec de nombreux facteurs de transcription de la famille AP-1, comme JunD. Des travaux récents ont montré que son interaction avec une isoforme tronquée de JunD était suffisante pour promouvoir la survie, la prolifération et la transformation de la cellule infectée par HTLV-1. Ce projet a pour but d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes régissant cette transition aboutissant à un clone malin, en étudiant au niveau moléculaire et cellulaire, les interactions d'HBZ avec JunD. Grace à un criblage in silico d'une chimiothèque commerciale, nous avons identifié plusieurs familles de composés chimiques capables de moduler ou de bloquer les interactions entre HBZ et JunD. Ce criblage a été effectué dans un premier temps par docking sur les modèles structuraux que nous avons élaborés pour la protéine HBZ seule ou sous forme d'hétérodimère avec Jun-D. Une trentaine de molécules ont été testées pour leur capacité à inhiber la fonction d'HBZ sur des lignées cellulaires exprimant cette protéine (mesure de l'expression d'un gène rapporteur codant pour la luciférase sous contrôle du promoteur collagénase reconnu par HBZ et tous les facteurs AP-1). Trois familles de molécules se sont avérées actives et spécifiques de l'activité d'HBZ/JunD. Il s'agira à présent au cours de ce stage, de caractériser plus en détails le degré d'efficacité de ces composés et de proposer de nouvelles molécules analogues en vue de leur optimisation. Pour mener à bien ce projet, une approche pluridisciplinaire combinant la biochimie, la bio-informatique structurale et la biologie cellulaire sera utilisée et impliquera deux équipes en étroite collaboration au sein du même laboratoire (IRIM, J.-M. Péloponèse et L. Chaloin).	Le stagiaire devra mettre au point et purifier HBZ et JunD sous forme de protéines recombinantes afin d'évaluer grâce à la polarisation de fluorescence et au Biacore les constantes d'affinité entre les molécules déjà identifiées et le complexe HBZ/JunD. En fonction du temps disponible au cours du stage, une approche de caractérisation structurale par cristallographie sera entreprise en collaboration avec une autre équipe présente au laboratoire. Une autre partie importante de son travail consistera à confirmer l'effet des composés in cellulo, notamment l'inhibition de formation de l'hétérodimère dans lequel HBZ est impliqué. Les mesures d'activité serviront de base pour établir des relations structures fonctions en vue de proposer des analogues structuraux des composés chefs de files actuels. Il aura à maitriser les différentes approches chémoinformatiques (modélisation, recherche d'analogues, docking sur le complexe HBZ/JunD) pour l'optimisation des candidats	Institut d'infectiologie de Montpellier (IRIM UMR 9004)	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM CNRS UMR 9004)	jean-marie	PELOPONESE		jean-marie.peloponese@irim.cnrs.fr

Imaging of HIV-infected monocytes' transmigration: the Trojan horse hypothesis	07/10/2019	English is required	Infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a major health problem worldwide. Despite its vast clinical impact, the molecular mechanisms behind HIV infection are not completely understood. In particular, it is still not clear how the virus establishes viral reservoirs that contribute to a persistent infection that lasts the life of the host. Within the HIV tissue reservoirs, the Central Nervous System (CNS) stands out for its inaccessibility, which allows the virus to be better protected from the immune system and antivirals. Besides its role as a viral reservoir, the CNS should be given a particular attention due to the HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) resulting from long term infection and/or the chronically activated state of the immune system. Macrophages present in the CNS are considered to be important HIV reservoirs. It is proposed that, to invade this tissue, HIV hitches a ride on monocytes that will cross the blood-brain barrier (BBB) and later differentiate into macrophages. This "Trojan Horse" mechanism takes place via transendothelial migration, process where the HIV-infected monocyte locally unzips the highly impermeable BBB endothelial layer to cross it. A better understanding of the transmigration of monocytes across the BBB is needed to develop strategies to prevent HAND, and CNS injuries caused by long-term immune activation. This project aims to characterize the molecular mechanisms involved in monocytes transmigration through the vascular endothelium, and the influence of HIV-1 during this process. Specifically, we want to characterize the immune phenotype of HIV-infected monocytes undergoing transmigration. We aim to profile the activation status of monocytes infected with HIV to define if there is a correlation with the transmigration behavior. The project may be extended to other viruses according to advancement. We are seeking for a highly motivated student that wishes to work in an excellent international environment at Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier (IRIM – CNRS). The successful candidate will be taught techniques in cell biology, including flow cytometry, advanced microscopy and virology. The student should show motivation, thoroughness, high capacity of organization and integration and the willingness to push forward his project in a proactive manner. A good level in English will be appreciated.	Experiments, oral and written reports, participation in the team's scientific dynamics. Technics employed: Microscopy, immunofluorescence, flow cytometry, RT-qPCR	Team "Membrane Dynamics & Viruses"	IRIM	Raphael	Gaudin		raphael.gaudin@irim.cnrs.fr
Contribution de l'apicoplaste à la survie et la persistance de Toxoplasma	07/10/2019	Apprentissage des techniques de base de biologie moléculaire, culture cellulaire, imagerie cellulaire,... Apprentissage des bonnes pratiques de laboratoire Intégration dans une équipe et travail en coordination avec une post-doctorante et une étudiante en thèse Développement de la capacité à intégrer et restituer ses résultats sous formes écrite et orale	Toxoplasma gondii est parasite protozoaire ubiquitaire, avec près de 30% de la population mondiale infectée. Il est l'agent responsable de la toxoplasmose, une maladie particulièrement grave lorsqu'elle est contractée par des individus immunodéprimés, ou par un fœtus lors d'une contamination de la mère pendant la grossesse. L'infection aiguë est associée à la réplication rapide et à la propagation des formes tachyzoïtes dans le corps. Cette phase d'infection est souvent facilement contenue par le système immunitaire. Cependant, les parasites peuvent se différencier en bradyzoïtes à croissance lente, s'établissant dans les kystes tissulaires, principalement dans le système nerveux central et les muscles. Les bradyzoïtes persistent à vie dans leur hôte et peuvent se réactiver en tachyzoïtes en cas d'immunodépression de celui-ci. Cette forme du parasite est résistante à toutes les approches thérapeutiques actuellement disponibles. T. gondii contient un plaste issu d'une endosymbiose secondaire, appelé l'apicoplaste. c'est un plaste non photosynthétique mais qui est essentiel à la survie du parasite. En tant que tel, c'est une cible privilégiée pour la recherche de nouvelles voies thérapeutiques. Dans un premier lieu, le projet consiste en l'élucidation de la fonction de l'apicoplaste dans les formes bradyzoites, car elle n'a pour l'instant été étudiée que dans les formes tachyzoites. De plus, nous cherchons également à identifier de nouvelles voies métaboliques essentielles dans les tachyzoites.	Biologie moléculaire (PCR, clonage,...) Biologie cellulaire (culture cellulaire, transfection, imagerie cellulaire,...) Biochimie (production et immunodetection de protéines,...)		LPHI (DIMNP)	Sébastien	Besteiro	0467143455	sebastien.besteiro@umontpellier.fr
Développement de nouveaux agents de levée de latence du VIH-1	07/10/2019		Lors de l'infection par le VIH-1, les cellules peuvent soit se mettre à produire du virus, soit devenir latentes. Ces cellules latentes peuvent se réactiver stochastiquement et il faut les éliminer; pour cela il faut les activer. Nous avons identifié une drogue ciblant une protéine virale clé et qui est capable d'activer la production virale des cellules latentes; le but du stage est de savoir comment	6 mois. Gratification financée par MUSE	Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier (IRIM) UMR 9004 CNRS-Université de Montpellier	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM CNRS UMR 9004)				Bruno.beaumelle@irim.cnrs.fr
Développement et optimisation d'inhibiteurs spécifiques d'HBZ pour enrayer la progression du virus HTLV-1	07/10/2019		L'infection par le virus HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type 1) provoque la leucémie T de l'adulte (ATL) plusieurs années suivant la primo infection. Cette transformation a été attribuée à la seule protéine virale présente dans toutes les cellules, HBZ (HTLV-1 basic zipper factor). Cette protéine possède un domaine basique riche en leucines (bZIP) lui permettant d'interagir avec de nombreux facteurs de transcription de la famille AP-1. Des travaux récents ont montré que son interaction avec JunD était suffisante pour promouvoir la survie, la prolifération et la transformation de la cellule infectée par HTLV-1. Pendant ce stage, le stagiaire devra mettre au point et purifier HBZ et JunD sous forme de protéines recombinantes afin d'évaluer les constantes d'affinité entre des molécules déjà identifiées dans un premier screen et le complexe HBZ/JunD. Une autre partie importante de son travail consistera à confirmerl'effet des composés in cellulo, notamment l'inhibition de formation de l'hétérodimère dans lequel HBZ est impliqué. Les mesures d'activité serviront de base pour établir des relations structures fonctions en vue de proposer des analogues structuraux des composés chefs de files actuels		Institut d'infectiologie de Montpellier (IRIM UMR 9004)	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM CNRS UMR 9004)	jean-marie	PELOPONESE		jean-marie.peloponese@irim.cnrs.fr
Identification et caractérisation des lymphocytes T□□ suppresseurs dans les tumeurs solides Identification and characterization of suppressive □□ T cell populations in solid tumors	07/10/2019		Les lymphocytes Tγδ (LTγδ) sont impliqués dans la réponse anti-tumorale, ils peuvent directement éliminer les cellules tumorales via leur activité cytotoxique et recruter d'autres effecteurs immunitaires via la synthèse de cytokines. Cependant la contribution réelle des LTγδ à la réponse anti-tumorale est encore mal comprise car leur présence dans le microenvironnement tumoral a aussi été associée à un mauvais pronostic, ce qui suggère l'existence de populations de LTγδ suppressives pro-tumorales. Nous avons identifié dans le sang humain une population de LTγδ exprimant CD73 et possédant des fonctions suppressives. Notre programme de recherche vise donc 1/ à mieux définir cette population de LTγδ dotés de fonctions suppressives (caractérisation phénotypique et fonctionnelle) et 2/ à mettre en évidence la présence de cette population de LTγδ suppressive au sein du microenvironnement tumoral à partir de biopsies de patients atteints de cancer (sein, côlon), en corrélation avec leur stade tumoral.	6 mois pour M2 et 2 mois pour M1	IRCM Equipe Immunité et Cancer Responsable : Nathalie Bonnefoy	INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER				Virginie.lafont@inserm.fr
Immunociblage de la MAPK p38alpha	07/10/2019		La MAPK p38alpaha joue un rôle central dans l'inflammation et est impliquée dans de nombreux processus dérégulés dans la cellule cancéreuse. Nous avons isolé un fragment d'anticorps au format scFv (single chain Fragment variable) capable d'inhiber totalement l'activité enzymatique de la protéine par un mécanisme d'action distinct des inhibiteurs pharmacologiques classiques développés jusqu'à présent. Notre objectif est maintenant de caractériser l'épitope de p38α reconnu par le scFv par une approche de modélisation (docking) d'une part et de spectrométrie de masse d'autre part. Le projet du stage visera à confirmer les données obtenues et à définir plus finement les résidus clefs de p38alpha impliqués dans la liaison au scFv inhibiteur par le développement de mutants de p38alpha.	6 mois	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194 Equipe : Criblage fonctionnel et ciblage du cancer - Responsable : Pierre Martineau	INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER				laurence.guglielmi@inserm.fr

Elucidating the role of the protein phosphatase PP1 in the control of malaria parasite exit from the red blood cell	07/10/2019	Biologie cellulaire, biologie moléculaire, microscopie à fluorescence, CRISPR-Cas9	Plasmodium falciparum (Pf), the etiologic agent of malaria, is an obligate intracellular parasite. During its development within human red blood cells, corresponding to the symptomatic phase of the disease, Pf uses protein phosphorylation to regulate many key events of its intracellular life cycle, including parasite multiplication within the red blood cell (schizogony), exit from the host cell (egress step) and re-invasion. Egress requires the parasite to breach successively two surrounding membranes: first the parasitophorous vacuole membrane (PVM) and then the RBC membrane (RBCM). Egress is tightly regulated by phospho-signaling as two kinases were shown to be essential for this process. In sharp contrast to kinases, the role of phosphatases in P. falciparum RBC cycle and in particular in egress remains enigmatic. Pharmacological, biochemical and genetic evidence pointed out the likely essentiality of the malaria PP1 phosphatase activity for asexual development. In spite of the accumulating evidence that PfPP1 may be essential for P. falciparum blood stage development, direct proofs are still missing and its functions are still unresolved. Therefore, we initiated a functional analysis of PfPP1 by engineering an inducible knock-out (PfPP1-iKO) based on the dimerizable Cre recombinase (15, 16), leading to gene excision upon rapamycin treatment. In depth characterization of PfPP1-iKO parasites revealed an essential function of the phosphatase in the initiation of the egress program (manuscript in preparation). Indeed, our results indicated that despite being fully mature merozoites, parasites remained trapped within the PVM, and concordantly, displayed a major defect in exonemes and micronemes secretion (Figure 1). our research proposal aims at comprehending PfPP1-dependent egress mechanism at the cellular and molecular levels. For this, we propose (i) to refine the egress-block of PfPP1-depleted parasites by scrutinizing the early steps of egress upstream PVM rupture, (ii) to identify and functionally characterize PfPP1 partners that may be regulators or effectors of the egress cascade and (iii) to determine the phospho-regulatory network controlled by PfPP1 through its interaction with those partners.	- Culture de Plasmodium falciparum - Tests d'egress et vidéo-microscopie - Génération de mutants de différents partenaires de PfPP1 - Phénotypage des mutants obtenus		LPHI (DIMNP)	Mauld	Lamarque	+33 467143455	mauld.lamarque@umontpellier.fr
Characterization of new genetic tools to study macrophages polarization during wound healing in zebrafish	07/10/2019	Experimental: in vivo manipulations of zebrafish embryos. Real-time RT-PCR-Confocal microscopy. Gene manipulation in zebrafish. data analysis, lab book writing, bibliography analysis and presentation of results.	Macrophages play a central role during inflammation, immune defense and tissue repair. They form a heterogeneous population of cells, which adopt a wide range of phenotypes and functions depending on their environment by a process called activation. Older concepts of macrophage activation relied on models of dichotomous states, such as M1 and M2 activation, in response to in vitro signals. However, a more complex scenario has more recently emerged from in vivo studies where macrophage population represents a continuum of different phenotypes. Many pathologies are associated with changes in macrophage activation states therefore macrophages appear as critical therapeutic targets for controlling disease progression. To study macrophage function, we choose the zebrafish larva as a model system because of its transparency and genetic amenability. Recently we developed new fluorescent transgenic lines to follow macrophage activation states. The aim of this project is 1/ to validate the transgenic reporter lines 2/ to test the role of wound signals in macrophage polarization.	The student will perform in vivo manipulations of zebrafish embryos and intra-vital imaging using high resolution microscopy. He/she will be trained to techniques of gene manipulation in zebrafish and to molecular biology like qPCR.		LPHI (DIMNP)			phone : +33 4 67 14 92 04	e-mail : mai-eva.nguyen-chi@umontpellier.fr
Understanding malaria parasite dormancy using single cell technology	07/10/2019	Tissue culture Molecular biology Flow cytometry Sequencing library prepation Bioinformatic analysis (introductory using R) Writting skills	Malaria is the deadliest parasitic disease in humans. It is caused by the protozoan parasite Plasmodium. Malaria still causes ~200 million clinical cases and ~500,000 deaths worldwide every year. During the intra-erythrocytic phase of the Plasmodium life cycle, parasites invade and multiply within red blood cells before bursting and re-invading new red blood cells every 48 hours, thus causing the disease. Artemisinin derivatives, used in combination with longer acting drugs, are currently the basis of the vast majority of treatment worldwide. Plasmodium falciparum resistance to artemisinin derivatives has emerged in South East Asia and is now threatening control efforts worldwide. Epidemiological and molecular data have shown that this resistance is highly dependent on the presence of mutations in the kelch domain of the K13 protein and particularly the C580Y mutation that is now spreading towards fixation in South East Asia. Remarkably, it was shown that this resistance is not typical and is dependent on a small population of parasites that are able to enter a dormant state in which they can withstand injury from the drug before resuming growth when the drug pressure has ceased. The cellular and metabolic features of this population is not known because up to now there was no appropriate tool to study this rare cell type in a complex population of dying, live and dormant parasites. We have recently established the use of single cell transcriptomics for malaria parasites (see Howick et al., Science 2019), which would be ideally suited to understand the cellular basis of dormancy and its role in malaria parasite drug resistance. In this intership we will use this technique to understand parasite dormancy.	During this internship, you will participate in the optimisation of dormant parasite isolation by flow cytometry and their subsequent analysis by scRNAseq. You will be involved in handling parasites and the molecular biology workflow used to generate single cell libraries and take part in the quality control of transcriptomes and initial bioinformatic analysis of the data. You will work in a dynamic team and have the opportunity to gain experience in parasitology and genomics.	MIVEGEC	IRD - IHVEC (IMMUNOLOGY OF HUMAN-VECTOR CONTACT)	Arthur	Talman	0467416213	arthur.talman@ird.fr
Inflammatory bowel diseases (IBD) and imbalanced microbiota	07/10/2019		Inflammatory bowel diseases (IBD) are associated with alterations in microbiota composition, and provide a facilitating environment for colorectal cancer development. Although the etiology of IBD remains poorly understood, these diseases correlate with an imbalanced microbiota composition that also contributes to the severity of the inflammation. Indeed, intestinal homeostasis involves a tightly regulated crosstalk between the microbiota, the intestinal epithelium and the immune system. We use various transgenic mouse models to evaluate the cellular and molecular mechanisms that control intestinal epithelial integrity, including stem cell function, as well as its crosstalk with the microbiota and immune system.			Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF)				Philippe.Jay@igf.cnrs.fr Nathalie.Coutry@igf.cnrs.fr