



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2025-2026

Prénom et NOM de l'encadrant : Dr Sophie LEBON (PhD)

Téléphone : 0140031933

Mail : sophie.lebon@inserm.fr

Prénom et NOM du responsable d'équipe : Dr Vincent EL GHOUZZI

Intitulé de l'équipe d'accueil : NeuroDev (Maladies Neurodéveloppementales)

Site internet de l'unité : <https://neurodiderot.u-paris.fr/>

Prénom et NOM du/de la directeur-riche du Laboratoire ou de l'Unité : Pr. Pierre GRESSENS

Adresse du Laboratoire ou de l'Unité : NeuroDiderot-Inserm UMR1141, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris (Métro Porte des Lilas)

Résumé du thème de recherche de l'équipe d'accueil (une dizaine de lignes maximum) :

Le centrosome et l'appareil de Golgi sont des organelles dynamiques importantes pour le maintien de l'homéostasie cellulaire. Malgré leur caractère ubiquitaire, la perturbation de leur structure et/ou de leurs fonctions appelée centrosomopathies ou Golgipathies, est fréquemment associée à des défauts de la croissance et de la maturation cérébrales (El Ghouzzi, Nat Commun 2022), en particulier à des microcéphalies, signe neurologique le plus fréquent parmi les maladies du cerveau en développement.

Notre groupe a largement contribué à l'identification de plusieurs gènes de microcéphalie associés à des centrosomopathies (Passemar, Neurology 2009; Nicholas, Nat Genet 2010; Harding, Am J Hum Genet 2016; Létard, Hum Mutat 2018) ou à des Golgipathies (Dimitrov, Hum Mol Genet 2009; Dupuis, Hum Mutat 2013; Izumi, Am J Hum Genet 2016; Uwineza, Eur J Med Genet 2019 ; Lebon, Life Sci Alliance 2025) et s'intéresse à la compréhension des rôles physiopathologiques du centrosome et de l'appareil de Golgi dans le développement des microcéphalies à partir d'organoïdes dérivés de cellules pluripotentes induites humaines (hiPSCs) de patients et de modèles murins invalidés pour les gènes d'intérêt.

<https://neurodiderot.u-paris.fr/equipes-de-recherche/neurodev/centrosomopathies-golgipathies/>

Titre du projet de stage : Étude du stress du réticulum dans un modèle d'organoïde cortical de microcéphalie liée au déficit COP-I

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Le coatomer COP-I est un complexe protéique formé de 7 sous-unités ubiquitaires, impliqué dans le transport vésiculaire, en particulier entre le Golgi et le réticulum endoplasmique (RE). Des mutations hétérozygotes de la sous-unité COP-I delta (COP-I δ codé par le gène *ARCN1*) ont été identifiées chez des patients présentant un nanisme, une dysmorphie faciale et une microcéphalie (1) suggérant que l'haploinsuffisance de *ARCN1* impacte certains organes comme le cerveau et le squelette de façon spécifique (2). Les fibroblastes cutanés de patients cultivés *in vitro* montrent un Golgi dilaté et une augmentation de la protéine chaperonne GRP78 (BiP) suggérant un stress du RE. Grâce à des lignées de cellules souches pluripotentes induites (hiPSCs) de patients, l'équipe a généré des progéniteurs neuraxiaux et des organoïdes corticaux pour analyser les étapes précoces de la corticogenèse et des résultats préliminaires suggèrent des anomalies de différenciation qui toucheraient un sous-groupe de progéniteurs neuraxiaux et qui pourraient expliquer la



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

microcéphalie (3). D'autres études, menées chez la souris indiquent qu'une perturbation du stress de RE et le maintien d'une réponse UPR élevée (Unfolded protein response) au cours de la corticogenèse peut induire une microcéphalie (4). L'hypothèse de travail de l'équipe est que le déficit de COP-Id pourrait induire un stress du RE dans les progéniteurs neuraux et que ce mécanisme serait causal dans le développement de la microcéphalie.

L'objectif du stage est d'analyser le stress du RE et l'activation des 3 voies de signalisation de l'UPR en aval de GRP78 (BiP) à partir de progéniteurs neuraux et d'organoïdes corticaux wild-type versus mutés dans *ARCN1* pour déterminer si le stress observé dans les fibroblastes de patients est une signature de la mutation visible dans les progéniteurs neuraux.

1. Izumi K., Brett M., Nishi E., Drunat S., Tan E., Fujiki K., Lebon S., Cham B., Masuda K., Arakawa M., Jacquinet A., Yamazumi Y., Chen S., Verloes A., Okada Y., Nakamura T., Akiyama T., Gressens P., Foo R., Passemard S., Tan E., El Ghouzzi V*, Shirahige K*. *ARCN1* mutations cause a recognizable craniofacial syndrome due to COPI-mediated transport defects. *Am. J. Hum. Genet.*, 2016, 99, 451-459. * co-last authors.
2. El Ghouzzi & Boncompain G. Golgipathies reveal the critical role of the sorting machinery in brain and skeletal development. *Nat Commun.*, 2022, 13, 7397
3. Farcy S., Albert A., Baffet A., El Ghouzzi V. Cortical organoids to model microcephaly. *Cells*, 2022, 11, 2135
4. Godin JD., Creppe C., Laguesse S., Nguyen L. Emerging Roles for the Unfolded Protein Response in the Developing Nervous System. *Trends Neurosci.* 2016, 39, 394-404

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Extraction d'ARN à partir d'hiPSCs et d'organoïdes corticaux issus d'hiPSCs
- PCR quantitatives des voies du stress du RE/UPR
- Marquages immunocytochimiques sur cultures d'hiPSCs, de progéniteurs neuraux humains et sur coupes d'organoïdes corticaux
- Acquisition et traitement d'images par microscopie confocale, analyse et quantification avec le logiciel ImageJ
- Analyses statistiques avec le logiciel GraphPad PRISM

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

- Lebon, S., Bruneel, A., Drunat, S., Albert, A., Csaba, Z., Elmaleh, M., Ntorkou, A., Ténier, Y., Fenaille, F., Gressens, P., Passemard, S., Boespflug-Tanguy, O., Dorboz, I., El Ghouzzi, V., 2025. A biallelic variant in *GORASP1* causes a novel Golgipathy with glycosylation and mitotic defects. *Life science alliance* 8. <https://doi.org/10.26508/lsa.202403065>
- Boccazzi, M., Macchiarulo, G., Lebon, S., Janowska, J., Le Charpentier, T., Faivre, V., Hua, J., Marangon, D., Lecca, D., Fumagalli, M., Mani, S., Abbracchio, M.P., Gressens, P., Schang, A.-L., Van Steenwinckel, J., 2023. G protein-coupled receptor 17 is regulated by WNT pathway during oligodendrocyte precursor cell differentiation. *Neurobiol Dis* 187, 106315. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106315>



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2025-2026

- Bokobza, C., Jacquens, A., Guenoun, D., Bianco, B., Galland, A., Pispisa, M., Cruz, A., Zinni, M., Faivre, V., Roumier, A., Lebon, S., Vitalis, T., Csaba, Z., Le Charpentier, T., Schwendimann, L., Young-Ten, P., Degos, V., Monteiro, P., Dournaud, P., Gressens, P., Van Steenwinckel, J., 2022a. Targeting the brain 5-HT7 receptor to prevent hypomyelination in a rodent model of perinatal white matter injuries. *Journal of Neural Transmission: Translational Neuroscience, Neurology and Preclinical Neurological Studies, Psychiatry and Preclinical Psychiatric Studies* 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02556-8>
- Bokobza, C., Joshi, P., Schang, A.-L., Csaba, Z., Faivre, V., Montané, A., Galland, A., Benmamar-Badel, A., Boshier, E., Lebon, S., Schwendimann, L., Mani, S., Dournaud, P., Besson, V., Fleiss, B., Gressens, P., Van Steenwinckel, J., 2022b. miR-146b Protects the Perinatal Brain against Microglia-Induced Hypomyelination. *Annals of Neurology* 91, 48–65. <https://doi.org/10.1002/ana.26263>
- Delcour, C., Khawaja, N., Gonzalez-Duque, S., Lebon, S., Talbi, A., Drira, L., Didier, C., Ajlouni, K., de Roux, N., 2022. Estrogen alpha receptor inactivation in two sisters: different phenotypic severities for the same pathogenic variant. *J Clin Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac065>
- Imbard, A., Schwendimann, L., Lebon, S., Gressens, P., Blom, H.J., Benoist, J.-F., 2021. Liver and brain differential expression of one-carbon metabolism genes during ontogenesis. *Scientific Reports* 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00311-9>
- Journiac, N., Gilabert-Juan, J., Cipriani, S., Benit, P., Liu, X., Jacquier, S., Faivre, V., Delahaye-Duriez, A., Csaba, Z., Hourcade, T., Melinte, E., Lebon, S., Violle-Poirsier, C., Oury, J.-F., Adle-Biassette, H., Wang, Z.-Q., Mani, S., Rustin, P., Gressens, P., Nardelli, J., 2020. Cell Metabolic Alterations due to Mcp1 Mutation in Microcephaly. *Cell Reports* 31, 107506. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.070>

Autres informations:

Étudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'École Doctorale de rattachement

- Selva Larrea (M2 médecin 2024/2025) encadré par Sandrine Passemard
- Nivetha Sri P (M2 scientifique 2024/2025) encadrée par Vincent El Ghouzzi

Étudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Thèses :

- Sophie Lebon, thèse dirigée par Vincent El Ghouzzi, ED BioSPC, soutenue en 12/2024 (IR Inserm)
- Lyse Ruaud, thèse dirigée par Sandrine Passemard, ED BioSPC, soutenue en 11/2023 (Médecin)
- Yoan Vial, thèse dirigée par Hélène Cavé et Séverine Drunat, ED561, Hématologie, Oncogénèse et Biothérapies, soutenue en 11/2021 (Médecin)

M2 :

- Marie Pedemay, M2 encadrée par Sandrine Passemard (2022/2023)
- Clémence Prévost, M2 encadrée par Sandrine Passemard (2022/2023)
- Benedetta Freschi, M2 ERASMUS encadrée par Vincent El Ghouzzi et Sophie Lebon (2022/2023)
- Clémentine Robert-Lagier, M2 encadré par Vincent El Ghouzzi et Juliette Van Steenwinckel (2022/2023)
- Quentin Cosson, M2 encadré par Vincent El Ghouzzi (2021/2022)
- Sacha Weber, M2 encadré par Sandrine Passemard (2020/2021)
- Clarisse Gins, M2 encadré par Sandrine Passemard (2019/2020)
- Ghida Baalbaki, M2 encadrée par Vincent El Ghouzzi et Sophie Lebon (2019/2020)
- Fanny Beffara, M2 encadrée par Vincent El Ghouzzi (2018/2019)

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2025-2026

Tous profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

oui