

Offre de stage Master 2 GGBS

Titre : Étude de la régulation de l'expression de CXCR6 dans les Lymphocytes T résidents-mémoires par criblage CRISPR

Encadrant : Aurélien Sérandour, Maître de conférences, Ecole Centrale de Nantes

Localisation : Equipe Poschmann-Roquilly, unité INSERM CRTI, IRS-2, 22 Boulevard Bénoni Goullin 44200 Nantes, France

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) est une affection déclenchée par une septicémie ou un trauma qui consiste en une libération excessive de cytokines inflammatoires. Environ 200,000 patients survivent à un épisode de SRIS chaque année dans le monde. Notre équipe a étudié les mécanismes immunitaires impliqués dans les complications pulmonaires après SRIS, et a constaté que les fonctions des phagocytes mononucléaires (MNP) sont altérées pendant des mois. Ces mécanismes sont similaires au processus d'immunité entraînée qui est définie comme la reprogrammation à long terme des MNP conduisant à une réponse altérée à une deuxième infection après être retournés à un état non activé.

Nous nous sommes interrogés sur l'impact à long terme du SRIS sur la susceptibilité au cancer. Dans un cancer du poumon modèle murin, nous avons observé que le nombre de métastases était réduit chez les souris guéries par SRIS. Par single-cell RNA-seq, nous avons montré que cette résistance était liée au développement de MNP entraînées produisant du CXCL16 et à l'accumulation locale de lymphocytes T résidents-mémoires CXCR6+, produisant pour la plupart de l'IL-17. Nos résultats suggèrent que CXCL16 et d'autres médiateurs issus de MNP entraînés sont nécessaires pour générer des LT résidents-mémoires anti-tumoraux CXCR6+/IL-17+. La régulation de l'expression de CXCR6 sur les LT, et le signalling intracellulaire de CXCR6 dans les LT restent inconnus à ce jour. Ces connaissances sont importantes pour envisager des applications thérapeutiques et diagnostiques.

Le stagiaire sera en charge :

- d'établir une lignée LT CXCR6+ murine exprimant stablement la Cas9
- de transduire les LT CXCR6+/Cas9+ avec la banque lentivirale CRISPR KO Brie (Addgene, ref. #73633-LV) puis d'isoler les LT qui n'expriment plus CXCR6 par FACS
- d'identifier par séquençage les gènes dont le KO altère l'expression de CXCR6
- de valider individuellement les gènes d'intérêt

Le stagiaire doit faire preuve de rigueur et d'autonomie dans son travail et doit avoir de l'intérêt pour l'immunologie et la bioinformatique.