

Internship Proposition
(one page max)
Master 2 GP Immunology & ImmunIntervention (I³)
2024-2025



Lab: CR2TI (INSERM UMR 1064)

Team: équipe 2

Name and position of the supervisor: Dr Matthieu Giraud

Email of the supervisor: matthieu.giraud@inserm.fr

Candidate (if internship filled):

Title of the internship:

Contrôle de l'expression du soi pour la sélection des lymphocytes T dans le thymus

Summary of the internship proposal:

Les cellules épithéliales médullaires du thymus (mTECs) ont la caractéristique unique d'exprimer un très grand nombre de protéines "du soi" (TSA). Cette expression dans le thymus permet la maturation des lymphocytes T et l'élimination de ceux qui sont autoréactifs (réactifs contre le soi) empêchant ainsi la survenue de maladies autoimmunes. Une protéine unique Aire (Autoimmune Régulator) a été montrée capable d'induire l'expression d'une part importante des TSAs dans les mTECs. Cependant les facteurs contrôlant l'expression des TSA indépendamment de l'action de Aire restent encore inconnus. Un travail récent du laboratoire a montré que les interactions entre les mTECs et les lymphocytes T en développement dans le thymus activent une pléiade de facteurs de transcription susceptibles de jouer un rôle majeur dans la capacité des mTECs à exprimer les TSA.

Le candidat testera l'implication et l'effet des facteurs de transcription identifiés par le laboratoire dans l'induction des TSA dans d'une lignée cellulaire de TECs en activant l'expression de ces facteurs par une stratégie CRISPR d'activation (CRISPRa). La lignée de mTECs sera infectée par des lentivirus ultra-concentrés portant des constructions KRAB-dCas9/sgRNA dirigées contre les facteurs que nous voulons activer. Le réséquençage à haut débit (RNAseq) sera effectué sur l'ARN isolé des mTECs infectées et non-infectées afin de déterminer le nombre de TSA dont l'expression est contrôlée par les facteurs testés ainsi que leur impact sur la maturation des mTECs.

Les résultats attendus devraient ainsi répondre à une des questions les plus fondamentale en immunologie : quels sont les mécanismes d'induction soi dans le thymus qui permettent l'établissement de la tolérance immunologique.

Option(s) linked to the project:

- Clinical Research Profile (Recherche Clinique)
- Data Analyst Profile (Recherche et Analyse de Données Biologiques)
- Experimental Biology Profile (Recherche Expérimentale)

Form to be sent by email to : gpi3@univ-nantes.fr