

Formulaire de stage (sur une page maximum)  
Parcours M2 GGBS 2020-21

Laboratoire : CRTI - UMR1064 INSERM, Nantes

Intitulé/N° d'équipe : 2

Nom-Prénom de l'encadrant : GIRAUD Matthieu

Courriel de l'encadrant : matthieu.giraud@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : na

Titre du stage :

**Régulation de l'expression des antigènes du soi dans le thymus - rôle dans la protection contre les maladies autoimmunes**

Résumé du projet proposé :

Le système immunitaire (SI) a pour fonction de combattre les infections tout en protégeant l'intégrité des organismes contre des réactions immunitaires dirigées contre le soi. Cette dernière caractéristique du SI est appelée "tolérance immunologique" et est mise en place dans le thymus grâce à l'expression d'un très grand nombre de protéines du soi dont l'expression est normalement restreinte à nos organes. Ces protéines sont présentées par des cellules du thymus aux cellules T du SI en cours de développement. Les cellules T autoréactives sont éliminées dans le thymus laissant sortir de ce dernier et circuler dans l'organisme les cellules T qui sont non-autoréactives.

Il a été montré qu'un nombre important de ces protéines est contrôlé dans le thymus par l'action d'une seule protéine AIRE. Des mutations dans le gène de AIRE causent une maladie auto-immune sévère : APECED.

1) Nous avons récemment établi un modèle rat AIRE-KO de la maladie APECED dont les manifestations cliniques se rapprochent de la maladie humaine d'une façon plus marquée que pour le modèle de souris AIRE-KO. **L'analyse comparative des données single-cell RNAseq des gènes induits par AIRE dans les modèles rat et souris, ainsi que la caractérisation de leur expression dans des thymus humains**, devrait permettre de mieux comprendre la mise en place de la tolérance immunologique du SI.

2) De nombreuses protéines du soi spécifiques d'organes ont une expression thymique qui n'est pas sous le contrôle de AIRE. **Nous analyserons des données issues d'expériences de single-cell (sc)ATACseq que nous avons réalisées et que nous continuerons à effectuer. Le scATACseq permet l'étude de l'ouverture de la chromatine et l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription (TF) au niveau des cellules individuelles.** Il a été rapporté que la forte variabilité (entre les cellules) de l'ouverture de la chromatine au niveau d'une position génomique ciblée par des TF indique un rôle fonctionnel pour ces derniers. L'analyse des données de scATACseq permettra ainsi d'identifier des facteurs moléculaires important dans l'expression du soi dans le thymus et jouant un rôle clé dans la mise en place de la tolérance immunologique du SI.