Formulaire de stage (sur une page maximum)

Parcours M2 GGBS 2019-20

Laboratoire : INSERM U1232 Intitulé/N° d’équipe : Equipe 3

Nom-Prénom de l’encadrant : Jarry Anne

Courriel de l’encadrant : anne.jarry@univ-nantes.fr

Titre du stage : Implication d’un composant de l’inflammasome, NLRC5, dans l’immunosurveillance du cancer colorectal chez l’homme

Résumé du projet proposé :

Dans les cancers colorectaux (CCR), l’efficacité de la réponse lymphocytaire T anti-tumorale dépend de différents paramètres tels le statut microsatellitaire, la charge mutationnelle de la tumeur ainsi que le niveau d’expression des «immune checkpoint». Nous nous intéressons à l’inflammasome, un autre candidat susceptible de moduler la réponse immunitaire anti-tumorale. Cette plateforme multiprotéique de l’immunité innée est composée d’une protéine effectrice, la caspase-1 qui, une fois activée, effectue la maturation de cytokines pro-inflammatoires telles que l’IL1 et l’IL18, orientant les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILs) vers une différenciation de type Th17 ou Th1/Tc1, respectivement.

Nous avons montré, grâce à une approche descriptive et fonctionnelle dans un modèle *ex vivo* de culture d’explants, que les cellules tumorales de la plupart des CCR possèdent un inflammasome fonctionnel. Cet inflammasome est associé, dans certains sous-groupes de patients, à une forte densité en TILs et est capable d’initier ou de renforcer une réponse Th1/Tc1 dépendante de l’IL18. De plus, nous avons récemment mis en évidence une régulation transcriptionnelle de certains composants de l’inflammasome tels que NLRC5 en fonction du statut de l’inflammasome dans les CCR.

Le NLRC5, un membre de la famille des «NOD like receptors», participe à la formation d’un inflammasome fonctionnel et module la réponse immunitaire adaptative via l’activation de l’expression des gènes du CMH de classe I dans certaines cellules. Le statut et le rôle de NLRC5 dans les CCR ne sont actuellement pas connus.

Dans ce contexte, ce projet vise à étudier :

- le profil d’expression de NLRC5 1) dans un panel de lignées cancéreuses coliques et 2) dans des cohortes rétrospective et prospective de patients atteints de CCR, en relation avec le statut de la caspase-1, la densité en TILs / leur réponse Th1/Tc1, et le statut microsatellitaire / mutationnel des CCR ;

- l’implication de NLRC5 dans la modulation de la réponse immunitaire, dans des modèles de co-cultures lignées tumorales / lymphocytes T.

Les approches expérimentales seront les suivantes : RT-QPCR / QPCR array, immunohistochimie, immunoblot, cytométrie en flux, culture cellulaire, ELISA, analyse bioinformatique de transcriptome sous R.