

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2022-23

Laboratoire: UMR 1064 / CR2TI
(The Center for Research in Transplantation and Translational Immunology)

Intitulé/N° d'équipe : Equipe 3

Nom-Prénom de l'encadrant : Simon VILLE / Jeremie Poschmann

Courriel de l'encadrant : simon.ville@chu-nantes.fr

Titre du stage :

Cartographie du paysage cellulaire associé au rejet médié par les lymphocytes T en utilisant le RNAseq à l'échelle cellulaire.

Résumé du projet proposé :

Il est essentiel d'améliorer la survie à long terme des greffons rénaux. Alors que le rejet médié par les lymphocytes T (TCMR) était considéré comme impactant peu la survie des greffons, des données émergentes ont montré qu'il favorise le développement d'anticorps anti-donneur et d'infiltrats cellulaires dans les zones de fibrose (appelés i-IFTA), tous deux associés à la perte du greffon. Ces récents développements soulignent la nécessité de déchiffrer la physiopathologie du TCMR et d'explorer les processus immunologiques qui se produisent dans les zones de fibrose inflammatoire, qui pourraient former une niche unique favorisant l'expansion de clones allogéniques de cellules T et B et ainsi altérer le greffon.

L'analyse transcriptionnelle appliquée aux biopsies de transplant rénal a permis de mieux définir des signatures moléculaires pour chaque type de rejet, mais, la limite de cette approche est que les techniques conventionnelles décrivent l'activité transcriptionnelle à l'échelle du tissu (bulkRNAseq) ce qui ne permet pas d'approfondir des aspects mécanistiques. Le single cell RNAseq (scRNAseq) rend maintenant cela possible à l'échelle cellulaire.

Le but de notre projet est d'utiliser, sur des biopsies de greffon rénal et des échantillons de sang prélevés concomitamment, cette technologie de pointe associée au séquençage des récepteurs des cellules T et des cellules B (scTCR/BCRseq) ainsi qu'à des analyses transcriptomiques spatiales de confirmation, afin de cartographier le paysage cellulaire des reins rejetés avec et sans i-IFTA.

Des biopsies rénales protocolaires (3 mois et 12 mois post-transplantation) ainsi que pour cause, ont été collectées de façon prospective à cette fin. Nous évaluerons n=3 patients greffés avec une biopsie « normale » (contrôle), n=3 ayant une TCMR sans signe d'i-IFTA, et n=3 ayant un CA TCMR (i-IFTA). L'analyse par scRNAseq permettra d'identifier de façon non biaisée, pour chaque condition les types cellulaires, leurs interactions (analyse ligand récepteur), des mécanismes effecteurs pouvant conduire à la perte du greffon et d'établir des comparaisons entre les différentes conditions. De plus, nous évaluerons les séquences BCR et TCR dans les biopsies et le sang pour déterminer si des clones spécifiques sont développés dans le rein pendant la TCMR et détectable en périphérie.

Enfin nous chercherons à confirmer nos résultats au moyen de transcriptomique spatiale.