

Offre de Thèse CIFRE

Dans le cadre d'un projet portant sur l'étude des interactions fonctionnelles entre la signalisation inflammatoire et la polarisation macrophagique dans la tumorigénèse, la société de biotechnologie AZELEAD (<http://www.azelead.com/>) et l'équipe de recherche du Dr. Nadine Laguette (<https://www.igh.cnrs.fr/fr/recherche/departements/bases-moleculaires-de-pathologies-humaines/2-bases-moleculaires-de-l-inflammation>) recrutent un(e) étudiant(e) en thèse.

Caractéristiques du poste :

- CDD de 3 ans
- Niveau exigé : Bac + 5
- Expérience du travail en laboratoire de recherche
- Début de la mission : **Octobre 2018**

Environnement et contexte de travail :

--- Lieu:

(1) AZELEAD : 377 rue du professeur Blayac, 34080 MONTPELLIER

(2) Equipe du Dr N. Laguette : « Bases Moléculaires de l'Inflammation », Institut de Génétique Humaine (UMR 9002) ; 141 rue de la Cardonille ; 34396 Montpellier

Le candidat retenu sera responsable des expériences permettant le bon déroulement de son projet de recherche. Il participera activement à la conception et à la réalisation des expériences. Son travail sera réparti sur les sites de l'IGH et du laboratoire de recherche d'AZELEAD où il sera encadré respectivement par le Dr. Kissa et le Dr. Laguette. Il devra faire des comptes-rendus réguliers au cours de réunions conjointes entre AZELEAD et l'équipe de recherche. La personne recrutée sera en contact direct avec les différents membres des deux équipes.

Missions :

- L'étudiant participera à la mise en œuvre et à la mise au point de protocoles expérimentaux nécessaires à la réalisation de son projet de recherche.
- Techniques utilisées : L'étudiant utilisera des approches de biochimie (Western Blot, Immunoprécipitation), de biologie moléculaire (clonage, PCR, RT-qPCR) et de biologie cellulaire (immunofluorescence, cytométrie en flux, live imaging, micro-injection). L'étudiant réalisera ses expériences *ex vivo*, *in vitro* et *in vivo* (sur le zebrafish).
- Compétences attendues : L'étudiant sera organisé, rigoureux et motivé. Des connaissances en immunologie sont attendues.
- Une expérience en expérimentation animale sera appréciée.

Description du projet :

A ce jour, une inflammation résiduelle a été détectée chez tous les patients cancéreux et cette inflammation chronique corrèle avec un mauvais pronostic. Par leur présence massive au sein des tumeurs, les macrophages contribuent de façon importante à la production de cytokines inflammatoires et facteurs de croissance dans le microenvironnement tumoral. Les recherches récentes et la littérature mettent en évidence que les macrophages peuvent se différencier en plusieurs sous-types distincts en

réponse aux *stimuli* extérieurs : principalement les macrophages M1 dits « classiques » et les macrophages M2 dits « alternatifs ». L'infiltration des tumeurs par les macrophages M1 corrèle avec une meilleure survie des patients tandis que les macrophages M2 favorisent le développement tumoral, l'angiogenèse et la dissémination métastatique. Les mécanismes moléculaires conduisant à la polarisation M1 ou M2 ont été largement étudiés dans différents contextes mais le rôle joué par le microenvironnement demeure peu connu. En particulier, le rôle de la voie cGAS-STING, de reconnaissance des acides nucléiques cytosoliques dans la polarisation macrophagique demeure mal établi. Or, cette voie apparaît comme jouant un rôle déterminant dans l'inflammation associée au cancer. Dans ce contexte, le but de ce projet de thèse est d'étudier les interactions entre les cellules tumorales et les macrophages. Ce projet vise à explorer les voies récemment décrites de l'immunité innée (voie STING-cGAS) dans la polarisation macrophagique et le devenir tumoral.

Pour mener à bien ce projet, intégrant le microenvironnement tumoral, nous utiliserons des modèles *in vitro* (développés par l'équipe de recherche du Dr. Nadine Laguette) et *in vivo* chez le poisson zèbre (développés par AZE LEAD). **Le poisson zèbre est un modèle de choix pour l'étude de nombreuses pathologies, notamment en raison de sa transparence à l'état embryonnaire qui permet une imagerie *in vivo* des processus biologiques à haute résolution. De plus il est aujourd'hui reconnu comme étant un excellent modèle d'étude pour l'immunité innée.**

Le projet s'articulera autour des 3 axes de recherche suivants :

- Caractérisation des acides nucléiques et étude de leur impact sur la polarisation des macrophages.
- Modélisation des mécanismes de détection des acides nucléiques dans les différents sous-types de macrophage.
- Analyse des conséquences de la détection des acides nucléiques cytosoliques sur la tumorigénèse dans le modèle zebrafish.

A terme, ce projet permettra de déterminer les mécanismes moléculaires de la réponse immunitaire innée liée aux acides nucléiques inflammatoires au sein de microenvironnements complexes afin de permettre l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques pour prévenir l'inflammation.