

Master IDIL Internship proposal - Sciences for Human Health

Host institution: Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, IRCM, UM

Host laboratory: Jouandin lab "Metabolism-epigenetic interactions in development and immunity"

Contact: patrick.jouandin@inserm.fr

Cracking the glycan code mediating immune tolerance of the adipose tissue

Keywords: Metabolism, chromatin regulators, glycosylation, innate immune tolerance

Background

The immune system eliminates pathogens as well as damaged and diseased cells within animals' own organs. To avoid immunological harm to healthy tissues, organisms evolved immune recognition mechanisms that discriminate between foreign pathogens, normal host cells and abnormal host cells. Deregulation of these processes lead to autoimmune diseases, chronic inflammation, and tumor immune evasion during cancers.

Glycosylation in host tissues emerges as a pivotal layer of regulation of immune recognition. It involves the attachment of sugar molecules, or glycans, to proteins and lipids. This modification acts as a barcode of sugar motifs which significantly expands the structural diversity of proteins present at the surface of cells, and they can be recognized by specific receptors expressed by immune cells. Innate immune cells may readout the glycosylation repertoire of surface proteins to discriminate between healthy and damaged host cells, but the mechanisms underlying the regulation of this process remain poorly understood.

To address this process, we developed a *Drosophila* model of autoimmunity against the adipose tissue. We uncovered a regulatory network involving intertwined programs of chromatin regulation and of metabolism, which altogether ensure immune tolerance of the adipose tissue through regulating the glycosylation machinery.

Internship objectives

- 1- Map the differential glycosylation pattern mediating autoimmunity downstream the deregulation of metabolic and chromatin regulators.
- 2- Identify specific adipose glycoproteins mediating immune tolerance of the adipose tissue
- 3- Identify immune receptors that signal immune tolerance

Methods

-Molecular biology: DNA/RNA extraction, PCR/qPCR, cloning, gene editing
-Biochemistry: Western blot, glycosylation assays, sample preparation for glycoproteomics, Immunostaining
-Imaging: Fluorescent and confocal, on slides and 96 wells plates formats
-Genetics: Forward and suppressor screens, advanced genetic approaches to interorgan communication, cell-cell interaction labelling, classical gain- and loss-of-function tools

Projet de stage de Master IDIL - Sciences for Human Health

Institution d'accueil: Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, ICM, UM

Laboratoire d'accueil: Jouandin lab "Metabolism-epigenetic interactions in development and immunity"

Contact: patrick.jouandin@inserm.fr

Déchiffrement du code des glycanes médiant la tolérance immunitaire

Mots clés: Métabolisme, régulateurs de la chromatine, glycosylation, tolérance immunitaire innée

Introduction

Le système immunitaire joue un rôle essentiel en éliminant les agents pathogènes ainsi que les cellules endommagées et malades au sein de nos organes. Pour éviter que des réponses immunologiques ne nuisent aux tissus sains, les organismes ont développé des mécanismes sophistiqués permettant de distinguer les envahisseurs étrangers, les cellules normales et les cellules anormales de l'hôte. Lorsque ces processus se dérèglent, ils peuvent conduire à des maladies auto-immunes, à une inflammation chronique ou encore à l'évasion immunitaire des tumeurs lors des cancers.

Parmi les multiples couches de régulation qui orchestrent cette reconnaissance immunitaire, la glycosylation des tissus de l'hôte s'impose comme un acteur clé. Ce processus, qui consiste à fixer des molécules de sucre appelées glycanes sur les protéines et les lipides, crée un véritable code-barres moléculaire. Il enrichit considérablement la diversité structurale des protéines exposées à la surface des cellules, permettant ainsi leur identification par des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules immunitaires. Ces dernières peuvent alors lire le répertoire de glycosylation des protéines de surface afin de distinguer les cellules saines de celles qui sont altérées. Pourtant, les mécanismes qui régissent cette lecture restent encore mal compris.

Pour mieux les appréhender, nous avons conçu un modèle d'auto-immunité ciblant le tissu adipeux chez la Drosophile. Grâce à cette approche, nous avons mis en évidence un réseau de régulation impliquant des programmes imbriqués de contrôle épigénétique et de métabolisme. Ces mécanismes interconnectés assurent collectivement la tolérance immunitaire du tissu adipeux en régulant la machinerie de glycosylation.

Objectifs du stage

- 1- Cartographier les profils de glycosylation du tissu adipeux en aval de la dérégulation du métabolisme et de la chromatine.
- 2- Identifier les glycoprotéines spécifiques du tissu adipeux qui participent à la tolérance immunitaire de ce tissu.
- 3- Identifier les récepteurs immunitaires impliqués dans la tolérance immunitaire.

Methods

- Biologie moléculaire : extraction AND/ARN, PCR/qPCR, clonages, gene editing
- Biochimie: Western blot, tests de glycosylation, préparation d'échantillons pour la glycoproteomique, Immunomarquages
- Imagerie: Fluorescente et confocale, lames et formats plaques 96 puits.
- Génétique: Cribles génétiques, Approches génétiques avancées pour l'étude de la communication inter-organes, le marquage des interactions cellule-cellule, ainsi que les outils classiques de gain et de perte de fonction.