

Proposition de stage de M2 (année universitaire 2025-2026) :

Etude du trafic intracellulaire de la protéine STIM1, délocalisée à la membrane plasmique en condition pathologique

INSERM UMR 1227 LBAI – Lymphocytes B, Autoimmunité et Immunothérapies
22 avenue Camille Desmoulins, Faculté de Médecine
29200 Brest, France

Contexte scientifique

Stromal Interaction Molecule 1 (STIM1) est une protéine à simple domaine transmembranaire trouvée en topologie de types 1 et 2, qui se multimérise et initialement découverte à la membrane plasmique (STIM1_{PM}) mais principalement située à la membrane du réticulum endoplasmique (RE). A la membrane du RE, STIM1 est impliquée dans l'influx « Store-Operated Calcium Entry » (SOCE), une entrée de calcium suite à la libération des réserves de calcium du RE. Lorsqu'elle est située à la membrane plasmique elle régule des influx « Store-Independent Calcium Entry » (SICE) que sont les influx « Arachidonate-Regulated Calcium » (ARC) et l'Entrée Constitutive de Calcium (ECC).

Dans certaines pathologies auto-immunes (Lupus Erythémateux Systémique (LES), Sclérodémie Systémique (SS) et dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), STIM1 est délocalisée à la membrane plasmique et dérégule la signalisation calcique de ces cellules. Dans ce contexte, STIM1_{PM} a été identifiée comme une cible thérapeutique pour le traitement de ces maladies. Il se trouve que STIM1 interagit avec de nombreuses protéines, dont un complexe de plusieurs protéines impliquées dans la voie d'inflammation cGAS-STING (voie de l'interféron de type 1), qui trafique du RE vers l'appareil de Golgi (AG) puis jusqu'aux lysosomes.

Problématique et objectifs

Il est nécessaire de comprendre comment STIM1 est adressé à la membrane plasmique, c'est-à-dire l'itinéraire et la dynamique empruntés par les deux topologies de STIM1. L'objectif est de comprendre si STIM1 emprunte une voie de sécrétion classique ou « non conventionnelle » et si son trafic est médié par l'activation de la voie cGAS-STING. Pour répondre à ces problématiques nous utilisons les techniques d'Immunofluorescence pour étudier la localisation des différents acteurs, la technologie de complémentation NanoBiT® qui permet de quantifier la présence de STIM1 à la membrane plasmique. De plus nous étudions le rôle du trafic de STIM1 dans la signalisation calcique.

Modèles/Techniques

- Culture cellulaire de lignées (HEK293, RAW 264.7, THP-1) / Transfection
- Complémentation NanoBiT®
- Immunofluorescence (Microscopie confocale)
- Western Blot / ELISA
- Mesure des signaux calciques par fluorescence

Mots-clés

STIM1 ; Trafic protéique ; Calcium ; Inflammation

Contacts :

Olivier Mignen olivier.mignen@univ-brest.fr (MCF, HDR)

Mathieu Gimaray mathieu.gimaray@univ-brest.fr (Doctorant)