Proposition de stage de M2 (année universitaire 2026-2027) :

Comprendre le trafic de la protéine STIM1 médié par la protéine STING

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-Independant 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), Sclérodermie 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. 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. Nous savons que STING module la quantité de protéine STIM1 ainsi que son trafic.

Problématique et objectifs

Il est nécessaire d'une part de comprendre comment STING module la quantité de protéine STIM1 (régulation transcriptionnelle, ubiquitinylation/protéasome, recyclage lysosomal). Le second objectif est de comprendre si le trafic et l'activation de STING module celui et celle de STIM1. Pour répondre à ces problématiques nous utilisons des modèles de lignées cellulaires transfectées avec différents mutants fonctionnels de la protéine STING et nous nous intéresserons à la localisation subcellulaire des protéines STIM1 et STING ainsi que la quantité de protéine STIM1 à la membrane plasmique.

Modèles/Techniques

- Culture cellulaire de lignées (HEK293) / Transfection
- Complémentation NanoBiT®
- Immunofluorescence (Microscopie confocale)
- Western Blot

Mots-clés

STIM1 ; Trafic protéique ; STING ; Inflammation

Contacts :

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

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