

## OFFRE DE THESE

<b>Titre</b>	Développement d'une plate-forme de criblage thérapeutique pour les pathologies intestinales grâce à un colon-sur-puce à environnement contrôlé
<b>Acronyme</b>	GutScreen
<b>Type de financement</b>	CDD <i>Origine des fonds:</i> Défi Clé Biothérapie / ANR <i>Employeur:</i> INSERM
<b>Durée du financement</b>	36 mois
<b>Prise de fonction</b>	A partir du 1 <sup>er</sup> Octobre 2022
<b>Structure</b>	Equipe 'Interaction entre l'environnement et l'épithélium intestinal' Institut de Recherche en Santé Digestive (IRSD) INSERM U.1220, INRA UMR1416, ENVT, UT3 Bât B, CHU Purpan CS 60039 31024 Toulouse  EliA Group (Engineering in Life sciences and Applications) LAAS CNRS 7 avenue du Colonel Roche 31031 Toulouse Cedex 4 – BP 54200 France
<b>Sujet de thèse :</b>	<p>L'épithélium intestinal est l'une des principales interfaces entre le monde extérieur et notre organisme intérieur. Il établit une barrière dynamique permettant l'absorption des nutriments alimentaires et l'exclusion des composés nocifs de la lumière, tout en permettant le prélèvement d'antigènes au sein du tube digestif. Cette capacité à contrôler l'absorption et à protéger des dommages causés par les substances nocives est définie comme la fonction de barrière intestinale (IBF). L'IBF est altérée dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), mais aussi le cancer. Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique et une altération de la régénération intestinale conduisant à un processus de cicatrisation anormal et incomplet. L'inflammation peut être traitée par des anti-inflammatoires, mais aucun traitement ne permet la régénération de l'épithélium avec toutes ses caractéristiques fonctionnelles. Les cellules souches intestinales (ISC) présentes dans les cryptes intestinales assurent le renouvellement de toute la muqueuse intestinale en une semaine. Dans les MICI, les capacités régénératives des ISC sont altérées. Malgré les efforts de recherche, la compréhension des mécanismes impliqués dans les capacités de régénération des ISC humaines reste partielle.</p> <p>Les organoïdes intestinaux 3D permettent de recréer des mini-organes épithéliaux intestinaux pour étudier la capacité de l'ISC à reconstituer un épithélium entièrement fonctionnel. Cependant, étant cultivés en 3D au sein d'un matrigel™, ils ne reproduisent pas correctement la topologie intestin/côlon et rendent difficile l'accès au compartiment luminal. Ainsi, des modèles synthétiques <i>in vitro</i> tels que les organes-sur-puce permettant le contrôle de paramètres spécifiques (topologie tissulaire, rigidité et distribution des flux de nutriments) sont nécessaires pour étudier l'interface lumière/épithélium et les impacts de l'architecture tissulaire sur le comportement et le devenir des cellules. En effet, le colon-sur-puce humain est une technologie innovante susceptible de remplacer les études animales <i>in vivo</i> par des modèles <i>in vitro</i> qui imitent la physiologie humaine à des niveaux de base. Les organes-sur-puce sont conçus pour surmonter les limites des systèmes de culture cellulaire bidimensionnels (2D) en imitant l'organisation tissulaire 3D et les signaux microenvironnementaux qui sont physiologiquement et cliniquement pertinents. Contrairement aux études animales, ces modèles peuvent être configurés pour un criblage à haut contenu ou à haut débit dans le développement préclinique de médicaments.</p>

Nous avons récemment breveté un colon-sur-puce conçu pour fournir un contrôle dynamique luminal et basal par injection dans le système (milieu de culture, médicaments, colorants, anticorps, microbiote, ...) ainsi que la création de gradients et la possibilité de collecter et analyser en temps réel le flux sortant (paramètres métaboliques-pH, oxygène, lactate... ; analyse par spectrométrie de masse (MS)). Ce dispositif,ensemencé avec des organoïdes du côlon dérivés de patients et des cultures de fibroblastes (sains et IBD), sera un outil innovant et puissant pour étudier la régénération intestinale humaine, ainsi que les événements affectés ou pouvant affecter l'épithélium du côlon dans les IBD tels que IBF, l'interaction avec le microbiote, et les impacts des nutriments/contaminants alimentaires/polluants sur l'épithélium, ainsi que le dépistage des médicaments.

**Contacts et  
Lieu d'activité**

**Dr Audrey FERRAND**

Equipe 'Interactions entre l'environnement et l'épithélium intestinal'  
Institut de Recherche en Santé Digestive (IRSD)  
INSERM U.1220, INRA UMR1416, ENVT, UT3  
Bât B, CHU Purpan CS 60039  
31024 Toulouse  
Tel : +33562744522  
E-Mail : [audrey.ferrand@inserm.fr](mailto:audrey.ferrand@inserm.fr)

**Dr Laurent MALAQUIN**

ELiA Group  
LAAS CNRS  
7 avenue du Colonel Roche  
31031 Toulouse Cedex 4 – BP 54200  
tel : +33 (0) 5 61 33 63 84  
E-mail : [laurent.malaquin@laas.fr](mailto:laurent.malaquin@laas.fr)

*La thèse est réalisée en co-direction avec les Drs Audrey Ferrand (IRSD) et Laurent Malaquin (LAAS), l'étudiant(e) travaillera au sein de l'IRSD mais aussi sur le site du LAAS.*

**Profil  
recherché**

Le/la candidat.e doit avoir validé un Master 2 Recherche avec Mention dans les domaines de la biologie cellulaire, la biochimie, la cancérologie, la physiopathologie ou la biophysique. Idéalement, il/elle posséderait également des connaissances en culture primaire de cellules humaines, analyses transcriptionnelles, biomatériaux, analyse d'images. Il/elle est motivé.e, organisé.e, rigoureux/se, autonome et possède un excellent esprit d'équipe.

Deux contacts (ancien encadrants de stage, professeurs...) pour recommandation de l'étudiant sont nécessaires pour valider la candidature. Merci de mentionner leurs coordonnées dans votre lettre de recommandation.

**Réponse à  
l'offre et  
d'emploi et  
Date limite de  
réponse**

Merci d'envoyer votre CV et une lettre de motivation au plus tard le **mercredi 20 juillet 2022** à [audrey.ferrand@inserm.fr](mailto:audrey.ferrand@inserm.fr) et [laurent.malaquin@laas.fr](mailto:laurent.malaquin@laas.fr)

**Période d'entretien de recrutement**

Si votre candidature est retenue, un e-mail vous sera envoyé pour vous convoquer à un entretien qui aura lieu durant la **dernière semaine de juillet**.