



## Proposition de stage

### Parcours Master 2 « Microbiologie, Environnement, Santé »

#### 1. Laboratoire / Entreprise d'accueil :

Intitulé : Equipe Microbiote, Intestin et Inflammation

Adresse : Centre de Recherche St Antoine, 27 rue de Chaligny, 75012 Paris

Responsable du Laboratoire / Entreprise : Pr Philippe SEKSİK et Pr Harry SOKOL

Responsable de l'encadrement : Dr. Nathalie ROLHION

Téléphone : 01 40 01 14 69

E-mail : nathalie.rolhion@inserm.fr

Co-encadrant éventuel :

#### 2. Titre, description du sujet, approches utilisées, références (1 page maximum) :

##### Dialogue microbien et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les connaissances sur le microbiote intestinal ont enregistré au cours des 10 dernières années un essor exponentiel, mais le lien entre microbiote intestinal et santé humaine est encore majoritairement basé sur des corrélations. De plus, les analyses de microbiotes par séquençage haut débit suggèrent des coopérations ou compétitions entre certaines populations microbiennes, mais le rôle de ces interactions reste méconnu.

Le microbiote des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est notamment caractérisé par une dysbiose (altération qualitative, quantitative et fonctionnelle) bactérienne, avec une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* (une bactérie commensale anti-inflammatoire) et une augmentation de *Escherichia coli* (une bactérie pathobionte). Ces données suggèrent un phénomène de compétition entre *E. coli* et *F. prausnitzii*, avec un impact sur le métabolisme et la réponse immunitaire de l'hôte, pouvant donc jouer un rôle d'acteur dans le développement ou la chronicité des MICI.

Dans ce cadre-là, le projet de Master 2 consistera à caractériser l'interaction entre *E. coli* et *F. prausnitzii*, à identifier les mécanismes moléculaires qui la régissent (gènes et molécules impliqués) et à tester l'impact biologique de cette interaction sur l'hôte. Afin de déterminer si *E. coli* inhibe la croissance de *F. prausnitzii*, des co-cultures en anaérobiose seront tout d'abord réalisées et les nombres de *F. prausnitzii* après mono-culture et co-culture avec différentes souches de *E. coli* (souche non pathogène et souches isolées de patients atteints de MICI) seront comparés sur gélose et par biologie moléculaire. L'interaction entre les deux bactéries pourra également être étudiée en système d'intestin artificiel (SHIME®) mis en place au laboratoire prochainement et permettant de travailler avec le microbiote humain. Nous déterminerons ensuite si la compétition entre ces deux bactéries est dépendante d'une compétition nutritionnelle (en criblant à l'aide d'une puce métabolique les glucides utilisés par les deux bactéries) et/ou d'un contact (en répétant les expériences de co-culture en séparant les bactéries par une membrane). Ensuite, afin d'identifier les gènes ou les métabolites de *E. coli* responsables de l'effet, des mutants de *E. coli* délétés de gènes codant des protéines ou des systèmes à activité anti-microbienne potentielle (vésicules de membrane externe, systèmes de sécrétion de type 6 ou bactériocines) ou des banques de mutants d'insertion de *E. coli* (disponibles au laboratoire) seront testés pour leur perte de capacité à inhiber la croissance de *F. prausnitzii*. Enfin, l'impact biologique de l'interaction sur l'hôte (métabolisme du tryptophane et

des acides biliaires, réponse immune...) sera analysé sur cellules en culture (cellules épithéliales intestinales ou macrophages), en modèle d'organoïdes intestinaux murins et *in vivo* en modèle murin.

Ce projet permettra non seulement d'approfondir nos connaissances sur les interactions entre les différentes communautés microbiennes intestinales et leur dialogue avec l'hôte, mais également d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques dans les MICI visant à moduler ces interactions.

Ce projet pourra se prolonger par une thèse.