

OFFRE DE DOCTORAT

HC-Oniris - Bioproduction de vésicules extracellulaires thérapeutiques pour le diabète

Lieu de travail : Nantes

Intitulé : HC-Oniris - bioproduction de vésicules extracellulaires thérapeutique

Champs scientifiques : Santé, Biotechnologie, Génie des procédés

Mots clés : Vésicules extracellulaires, Bioprocédés, Innovation Biomédicale

CALENDRIER

Étapes	Date de Début
Lancement de l'appel d'offre	1 septembre 2021
Fin candidature	1 octobre 2021
Phase audition	octobre 2021
Début de la thèse	Au plus tard le 1 ^{er} décembre 2021

DESCRIPTION DU SUJET

Le diabète sucré de type 1 est une maladie chronique provenant de la destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques sécrétrices d'insuline hypoglycémiantes. Il constitue un problème majeur de santé publique pour lequel la découverte de nouvelles approches thérapeutiques est un véritable défi. Un consensus émerge sur la nécessité de développer des thérapies combinées permettant une reprogrammation de l'auto-immunité vers un état de tolérance, un maintien de la fonction bêta pancréatique et la prévention des principaux mécanismes pathogéniques. Les vésicules extracellulaires issues de cellules bêta (bêta-sEV) présentent une opportunité préventive et thérapeutique prometteuse pour le diabète, mais aussi pour améliorer la viabilité des îlots pancréatiques greffés.

En embarquant des protéines, acides nucléiques et lipides, les vésicules extracellulaires jouent un rôle dans l'équilibre homéostatique de l'organisme et dans l'ajustement des mécanismes de protection face aux changements. Plus simples que des cellules, les vésicules extracellulaires permettent de réduire les contraintes liées à la transplantation cellulaire (immunosuppression, pureté). Néanmoins, plus complexes que les protéines recombinantes, le nouveau format de ces nanobiomédicaments suppose d'être capable de les obtenir à grande échelle par la maîtrise de l'influence du procédé de production sur leurs propriétés biologiques.

Dans ce contexte, le projet de thèse du (de la) doctorant(e) recruté(e) vise le développement d'un procédé standardisé de production de bêta-sEV humaines. A partir d'une banque cellulaire, l'objectif sera de transférer et optimiser des technologies adaptées à la production à grande échelle de produits biologiques à la production de bêta-sEV, puis d'évaluer l'impact du changement d'échelle du procédé sur les caractéristiques produits. Une caractérisation approfondie des attributs qualités des bêta-sEV sera réalisée par des approches standards (NTA, biochimie,...) et Omiques (lipidomique, transcriptomique et protéomiques) couplées à des tests d'efficacité *in vitro* (cellulaire) et *in vivo* (souris humanisée).

NATURE DU FINANCEMENT

Le projet de thèse de doctorat est financé par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (MAA° et la Région Pays de la Loire dans le Cadre du Plan Etat Région (CPER) 2021-2026 et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

PRESENTATION ETABLISSEMENT ET LABORATOIRES D'ACCUEIL

La thèse sera réalisée au sein de l'unité IECM (immuno-endocrinologie cellulaire et moléculaire) USC INRAE/Oniris (Nantes) en collaboration avec le laboratoire LRGP (Réaction et Génie des Procédés, équipe BioProMo) UMR 7274 CNRS/Université de Lorraine/ENSAIA (Nancy). Des interactions avec des plateformes de Biogenouest sont également prévues pour la caractérisation par approche Omique des vésicules extracellulaires et avec un.e post-doctorant.e basé.e également à l'IECM pour les aspects fonction des bêta sEV. Le doctorant sera situé sur les sites de la géraudière et de la chantrerie de l'école Oniris, l'école nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation. Il sera inscrit à l'école doctorale Biologie Santé de Bretagne et Pays de la Loire.

L'IECM a une expertise reconnue pour la production et la caractérisation phénotypique et fonctionnelle de bêta-sEV (co-auteur des MISEV 2018 et futur Adv Drug Delivery sur les guidelines pour mener les EV à la clinique, IECM co-organisateur du dernier congrès international FSEV2019 à Nantes, membre trésorière du bureau de la FSEV, associated editor du J Extracell Ves) et la culture d'îlots primaires et de pseudo-îlots. L'équipe BioProMo, Nancy Université de Lorraine est responsable de la plateforme de production de cellules humaines à grande échelle MTINO, intégrateur industriel labellisé par « le grand défi biomédicaments ».

PROFIL DU CANDIDAT

Prérequis :

- Diplôme de Master 2 ou d'école d'ingénieur en génie des procédés, génie biologique, biotechnologies ou biomédicaments

Compétences recherchées :

- Rigueur, persévérance et autonomie,
- Curiosité et créativité,
- Bonne communication écrite et orale.

Appétences au travail :

- Expérimental en culture cellulaire et bioprocédé (bioréacteur, filtration, chromatographie)
- Analyse statistique et planification expérimentale
- De recherche appliquée pour l'innovation biomédicale et le développement de bioprocédé

CANDIDATURE

Envoyer : CV, lettre de motivation et lettre de recommandation ou les coordonnées de 2 référents à contacter, note et classement M1 et M2 aux encadrants de la thèse :

- Mathilde Mosser, mathilde.mosser@oniris-nantes.fr
- Blandine Lieubeau, blandine.lieubeau@oniris-nantes.fr
- Eric Olmos, eric.olmos@univ-lorraine.fr