



FICHE PROJET EUROPEEN			
ACRONYME : RN-LEGO			
NOM COMPLET DU PROJET	ORGAN ON CHIP LIKE EXPERIMENTAL GLOBAL OBSERVATIONS OF BACTERIAL BIOFILMS		
NUMERO DE CONVENTION	20 <sup>E</sup> 06174		
DATE DE DEBUT	01/01/2021		
DATE DE FIN	31/12/2022		
COORDINATEURS	FEUILLOLEY Marc		
	• <i>Etablissement(s)</i>	• <i>Laboratoire(s)</i>	• <i>Responsable(s)</i>
URN	CBSA		
URN	PBS		
CONTACT			
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			
DESCRIPTION DU PROJET			
RESUME	<p>Le microbiote humain, estimé à 10<sup>14</sup> micro-organismes, se répartit en différentes niches environnementales dont l'intestin et la peau. La densité du microbiote intestinal humain, estimé à 10<sup>11</sup>-10<sup>12</sup> germes par ml de fluide intestinal, est le plus important de par sa taille, menant à la présence d'un nombre au moins 10 fois supérieur à celui des cellules eucaryotes du corps humain. Sa diversité serait représentée par 500 à 1000 espèces bactériennes. Le microbiote cutané, tout aussi diversifié représente le second microbiote humain, qui exprimerait 100 à 400 fois plus de gènes que l'ensemble des cellules eucaryotes du corps humain. Des études cliniques et chez l'animal suggèrent que les microbiotes intestinaux et cutanés sont étroitement interconnectés et qu'ils influent de façon notable la physiologie de l'hôte (Bioessays 38 :1167, 2016 ; J. Dermatol.45 :1468, 2018). Toutefois, faute de modèle in vitro adapté, les mécanismes impliqués dans les interactions entre ces deux microbiotes restent très mal connus. Dans ce contexte général, nous proposons d'étudier l'impact de facteurs endogènes (neurohormones) et exogènes (antibiotiques et alicaments) sur la modulation de la physiologie globale de bactéries intestinales (<i>Enterococcus faecalis</i> pathogènes et probiotiques) cultivées en condition dynamique (système organ-on-chip) sur un épithélium intestinal reconstruit (Cellules Caco2/TC7 différenciées), et de rechercher l'effet des métabolites produits et libérés dans ce modèle sur la physiologie et le potentiel inflammatoire de germes de la microflore cutané (<i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>) cultivés pour leur part sur des épidermes humaine reconstruits (RHE). Des études réalisées par les partenaires du projet ont montré que les médiateurs du stress, et en premier lieu les antibiotiques et l'épinéphrine, peuvent moduler la physiologie de bactéries du microbiote intestinal (Arch. Microbiol 197 :983-990, 2015 ; Cell Reports 29 : 2184-2191, 2019) et cutané (Front. Med., 6 :155, 2019). Cet équilibre est lui-même influencé par les probiotiques (Front. Microbiol. 10 : 881, 2019), voire par des alicaments tels que les polyphénols issus des baies d'aronia (<i>Aronia mitschurinii</i>, Mol. Nutr. Food Res. 63 :1800985,2019).</p>		

	<p>L'influence de ces différents facteurs sera donc étudiée dans ce projet en utilisant un système dynamique d'organe reconstitué sur puce in vitro mimant les interactions de l'épithélium intestinal et de son microbiote, et en condition statique représentative de la peau afin de caractériser l'effet de facteurs locaux connus pour leurs effets sur des bactéries cutanées (epinéphrine, calcitonine gene related peptide (CGRP)) (Sci. Reports 6 :35379, 2016 ; Front. Med., 6 :155, 2019) dans le contexte de cultures mixtes (<i>S. epidermidis</i> – <i>S. aureus</i> - <i>A. baumannii</i>), et en réponse aux métabolites issus du microbiote et de l'épithélium intestinal.</p> <p>Ce projet est complexe et ambitieux mais repose sur l'expertise des partenaires reconnue au niveau international et industriel tant sur le microbiote intestinal que cutané et sur des approches méthodologiques, pour la plupart déjà fiabilisées.</p>
OBJECTIFS	<p>L'objectif principal de ce projet est d'étudier in vitro l'effet direct et indirect (via le microbiote intestinal) de facteurs de stress exogènes et endogènes sur la physiologie et le métabolisme de bactéries du microbiote cutané dans un contexte se rapprochant les conditions in vivo. Les microbiotes intestinaux et cutanés diffèrent profondément de par leur composition comme leur mode de développement. Alors que le microbiote intestinal leur composition comme leur mode de développement. Alors que le microbiote intestinal est dans un équilibre dynamique sous un flux continu, ce qui justifie le développement du système « organ-on-chip », le microbiote cutané évolue dans un mode statique au contact de l'air comme établi sur les modèles d'épithélium cutané reconstruit (RHE). Ce projet, qui permettra d'intégrer ces deux paramètres physiologiques, implique donc de développer un modèle de microbiote / épithélium intestinal « organ-on-chip », d'en caractériser la réponse aux facteurs de stress, et d'exposer un microbiote / épithélium cutané aux facteurs générés par le microbiote / épithélium intestinal dans un modèle in vitro bien caractérisé (RHE).</p>
IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE	<p>Le LMSM est reconnu au niveau national et international pour son rôle pionnier dans le domaine des interactions microbiote cutané-peau-cosmétiques. L'importance de ce domaine a été souligné par l'HCERES dans sa dernière évaluation (2016). Le LMSM est membre fondateur du Groupement de Recherche CNRS 3711 Cosm'Actifs dont il gère l'axe 4 portant sur la sécurité du produit. Il participe aussi au Conseil d'Administration, Conseil Scientifique et Commissions d'Expertise du pôle de compétitivité Cosmetic Valley (1ier réseau mondial en parfumerie et cosmétique). Avec l'interdiction totale de l'expérimentation animale pour l'évaluation de la sécurité des cosmétiques (Directive UE 1223/2009), la demande de modèles in vitro alternatif a explosé. Parallèlement, avec la baisse (voire disparition) des conservateurs, l'industrie cosmétique a pris conscience de l'importance clef du microbiote cutané dans l'homéostasie de la peau et les propositions de collaboration industrielles sur ce thème sont en forte croissance. L'impact de ce projet pour l'industrie cosmétique est donc certain. La pression vers une réduction ou disparition des modèles animaux est aussi grandissante pour le secteur pharmaceutique. Ce secteur industriel est aussi directement concerné par la question de l'efficacité et des effets indésirables des antibiotiques, sujet qui sera aussi traité dans le RIN LEGO. De par sa participation au Conseil d'Administration du cluster PôlePharma (1ier cluster national en production du médicament), le LMSM peut se faire directement l'écho des résultats de travaux comme ceux menés dans le RIN LEGO, auprès des partenaires industriels de la filière.</p>
RESULTATS	
<b>MODALITES DE FINANCEMENT</b>	BUDGET TOTAL : 348 000 €
Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER	348 000 €



RÉGION  
NORMANDIE



UNION EUROPEENNE

Niveau de soutien région	
Nombres de personnes travaillant sur le projet	4 personnes
<b><i>L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional</i></b>	