Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2020-21

Laboratoire : INSERM UMR1235

Intitulé/N° d'équipe : TENS

Nom-Prénom de l'encadrant : Maxime Mahe

Courriel de l'encadrant : maxime.mahe@inserm.fr

Titre du stage : Analyse comparative du développement d'organoïdes intestinaux et coliques dérivés de cellules souches pluripotentes humaines.

Résumé du projet proposé :

Au cours du développement embryonnaire, les différents organes qui composent le tractus gastro-intestinal sont issus d'un même feuillet embryonnaire appelé endoderme, qui se replie sur lui-même pour former le tube intestinal primitif. Suite à la formation initiale du tube digestif, des phénomènes de régionalisation ont lieu, permettant ainsi aux différents organes d'acquérir une morphologie propre à leurs fonctions respectives.

Les programmes génétiques impliqués dans le développement des différentes parties du tube digestif suite à cette régionalisation sont parfois méconnus, notamment chez l'homme, où l'accès aux tissus embryonnaires est difficile. Récemment, le développement de nouveaux modèles issus de la différenciation dirigée des cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) a permis la génération de tissu embryonnaire humain *in vitro* (Flatres et al., 2019). Ces nouveaux modèles incluent les organoïdes intestinaux humains (HIO) et organoïdes coliques humains (HCO) (Múnera et al., 2017; Spence et al., 2011; Watson et al., 2014).

Dans ce contexte, nous proposons au cours de ce stage d'étudier le développement de différentes parties du tube digestif (petit intestin et colon), par l'analyse comparative de données de séquençage (bulk RNAseq) d'organoïdes intestinaux et coliques humains.

Au cours de ce stage, nous proposons au candidat :

- 1) D'analyser les données de séquençage d'organoïdes (mRNAseq) afin d'identifier l'expression différentielle des gènes dans différentes conditions (Utilisation de packages R tel que DESeq2 et/ou Python avec Autogenes)
- 2) De comparer ces données de séquençage à des datasets de la littérature en utilisant des analyses corrélatives.
- 3) De confirmer les observations bio-informatiques par marquages immuno-histochimiques et PCR d'organoïdes intestinaux et coliques

Flatres, C., Loffet, É., Neunlist, M., & Mahé, M. M. (2019). [From human pluripotent stem cells to custom-made intestinal organoids]. *Medicine Sciences: M/S*, 35(6-7), 549-555. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019096>

Múnera, J. O., Sundaram, N., Rankin, S. A., Hill, D., Watson, C., Mahe, M., Vallance, J. E., Shroyer, N. F., Sinagoga, K. L., Zarzoso-Lacoste, A., Hudson, J. R., Howell, J. C., Chaturvedi, P., Spence, J. R., Shannon, J. M., Zorn, A. M., Helmuth, M. A., & Wells, J. M. (2017). Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Colonic Organoids via Transient Activation of BMP Signaling. *Cell Stem Cell*, 21(1), 51-64.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.05.020>

Spence, J. R., Mayhew, C. N., Rankin, S. A., Kuhar, M. F., Vallance, J. E., Tolle, K., Hoskins, E. E., Kalinichenko, V. V., Wells, S. I., Zorn, A. M., Shroyer, N. F., & Wells, J. M. (2011). Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. *Nature*, 470(7332), 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature09691>

Watson, C. L., Mahe, M. M., Munera, J., Howell, J. C., Sundaram, N., Poling, H. M., Schweitzer, J. I., Vallance, J. E., Mayhew, C. N., Sun, Y., Grabowski, G., Finkbeiner, S. R., Spence, J. R., Shroyer, N. F., Wells, J. M., & Helmuth, M. A. (2014). An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells. *Nature Medicine*, 20(11), 1310-1314. <https://doi.org/10.1038/nm.3737>