

Titre de la thèse : Mise au point d'un microdispositif physiologique instrumenté pour la modélisation de la vascularisation cérébrale humaine dans un contexte tumoral.

Laboratoire d'accueil : [FEMTO-ST](#), 15B avenue des Montboucons 25000 Besançon
Département MN2S, [Equipe BIND](#)

Spécialité du doctorat préparé : Microtechniques

Mots-clefs : organe-sur-puce, microfluidique, ingénierie tissulaire, biocapteur

Descriptif détaillé de la thèse :

Introduction / contexte : Les microsystèmes physiologiques de type organes-sur-puce se développent comme alternatives aux modèles animaux pour les essais précliniques. Ils recréent in-vitro le microenvironnement de tissus sains ou pathologiques, et peuvent être perfusé pour reproduire la circulation sanguine avec un flux de milieu nutritif. Il devient ainsi possible de mimer la vascularisation cérébrale, et sa barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE restreint le passage de plus de 98% des médicaments. Les possibilités de traitement du cancer du cerveau le plus courant, le glioblastome multiforme (GBM), sont de ce fait très limitées, et l'espérance de vie n'est que de 18 mois après diagnostic. Il y a donc un fort enjeux de santé pour le développement de dispositifs facilitant la sélection de candidats médicaments innovants ciblant le GBM [1].

Travaux envisagés : Le projet dans lequel s'inscrit le doctorat a pour but de développer un microdispositif reproduisant une veinule [2] et des capillaires sanguins de cerveau humain [3], instrumenté pour faciliter la détection du transport de médicaments (type nanovecteurs), et leur efficacité pour traiter le glioblastome. Il se découpera en 3 phases :

- 1) Développement de la micropuce mimant la BHE : optimisation d'un hydrogel pour la coculture en 3D de 3 types cellulaires, design et fabrication du système microfluidique, optimisation de la perfusion
- 2) Développement de la micropuce mimant le GBM vascularisé : tétra-culture cellulaire, étude de l'impact du GBM sur le microenvironnement vasculaire
- 3) Instrumentation de ces micropuces : développement, optimisation et intégration d'un biocapteur et d'une biointerface spécifique pour la détection des nanovecteurs ayant traversé la BHE, et de capteurs physiques (pH, et O₂).

Références bibliographiques :

- [1] [Piantino, et al.](#) Front. Toxicol. 3 (2021).
 [2] [Lee, et al.](#) J. Mater. Chem. B. 6 (2018) 1085–1094.
 [3] [Figarol, et al.](#) Biomed. Mater. (2020).

Profil demandé : Le ou la candidate aura acquis des compétences en recherche bibliographique et communication écrite (anglais/français), avec des bases scientifiques solides en biomatériaux et sciences de l'ingénieur. Une expérience dans la culture cellulaire 3D ou l'intégration de biocapteurs serait un plus.

Financement : MESRI, [école doctorale SPIM](#)

Dossier à envoyer pour le 01/06/2023
Début du contrat : 01/10/2023

Direction / codirection de la thèse :

Encadrante : Agathe Figarol agathe.figarol@femto-st.fr
 Direction : Vincent Humblot vincent.humblot@femto-st.fr

PhD title: Development of an instrumented physiological microdevice to model the human brain vascularization in a tumoral context.

Host laboratory: [FEMTO-ST](#), 15B avenue des Montboucons 25000 Besançon, France
MN2S department, [BIND team](#)

Speciality of PhD: Microtechnology

Keywords: organ-on-chip, microfluidic, tissue engineering, biosensor

Job description:

Introduction / context: Organ-on-chip like physiological microsystems are gaining in visibility as alternatives to animal models for preclinical assays. They recreate in-vitro the microenvironment of healthy or pathological tissues. They can be perfused with nutritive medium to reproduce the blood flow. The brain vasculature and its specific blood-brain-barrier (BBB) organization can therefore be mimicked. The BBB hampers the transport of more than 98% of pharmaceutical drugs. The possibilities to treat the most common brain cancer, the glioblastoma multiform (GBM), are very restricted. The life expectancy of patients after diagnosis is only of 18 months. There is thus a crucial need to develop devices enabling early screening of innovative drug candidates targeting the GBM[1].

Planned work: The doctorate project is aiming at the development of a microdevice mimicking a human brain capillaries [2] and a blood venule [3], with integrated sensors to enable the detection of drug or nanocarriers transport and efficiency to treat the glioblastoma. 3 work packages are planned:

- 1) Development of the BBB microchip: optimization of a hydrogel for 3D coculture of 3 cell types, design and fabrication of the microchip, perfusion optimization
- 2) Development of the GBM microchip: cell tetra-culture, study of the GBM impact on vascularization
- 3) Microchip instrumentation: development, optimization and integration of a biosensor and a specific biointerface to detect nanocarrier having crossed the BBB, and physical sensors (pH, O₂).

Bibliography:

- [1] [Piantino, et al.](#) Front. Toxicol. 3 (2021).
[2] [Figarol, et al.](#) Biomed. Mater. (2020).
[3] [Lee, et al.](#) J. Mater. Chem. B. 6 (2018) 1085–1094.

Applicant profile: The PhD candidate will have acquired skills in literature review, written and oral communication in English, with solid scientific bases in biomaterials and engineering sciences. An experience in 3D cell culture, or sensor integration would be a bonus.

Financing Institution: MESRI, [doctoral school SPIM](#)

Application deadline: 01/06/2023

Start of contract: 01/10/2023

Thesis Supervisor(s):

Supervisor: Agathe Figarol agathe.figarol@femto-st.fr

Director: Vincent Humblot vincent.humblot@femto-st.fr