

---

# Formulation de matrices à architecture tridimensionnelle contrôlée pour l'ingénierie tissulaires

DIRECTEUR DE THESE : FLORENT MEYER

INSERM UMR\_S 1121 BIOMATERIAUX ET BIOINGENIERIE, 11, RUE HUMANN, 67000 STRASBOURG ; TEL : 03 68 85 33 80 ; E-MAIL : [FMEYER@UNISTRA.FR](mailto:FMEYER@UNISTRA.FR)

L'ingénierie tissulaire vise à recréer un environnement synthétique ou biologique favorable à la migration, prolifération et différenciation cellulaire guidée en vue de recréer un tissu ou un organe. Les approches biomimétiques (dite en top down), permettant pour le moment de mimer au plus proche les tissus à recréer, utilisent des tissus de donneur qui sont décellularisés<sup>1</sup>. Cette approche permet de recréer et/ou maintenir la complexité d'une matrice extracellulaire. La matrice extracellulaire présente une complexité liée à la variabilité des macromolécules qui la compose (protéines et glycosaminoglycanes) et à l'arrangement de ces macromolécules entre elles. Ces deux aspects sont contrôlés par les cellules formant le tissu. Néanmoins dans une approche d'ingénierie tissulaire cette dernière doit être fabriquée avant l'arrivée des cellules. Cette approche pose donc un problème de mise en forme (taille des pores, morphologie macroscopique etc...) et d'approvisionnement. Elle n'est donc pas utilisable dans toutes les conditions. Une approche top down utilisant des éléments de la matrice extracellulaire permettant de modifier leur arrangement tridimensionnelle d'origine, tout en utilisant des sources d'approvisionnement plus pérennes, est donc à envisager.

Nous proposons donc d'étudier l'utilisation de la matrice extracellulaire de la gelée de Wharton afin de former des matrices tridimensionnelles avec des pores de taille contrôlée en utilisant l'acide tannique comme agent de réticulation. La gelée de Wharton est un tissu conjonctif qu'on retrouve dans le cordon ombilical et qui est reconnu comme source de cellules souches mésenchymateuses. Mais la matrice extracellulaire de ce tissu a montré également des effets bénéfiques dans la cicatrisation<sup>2</sup>. L'utilisation de cette dernière dans des approches thérapeutiques de cicatrisation guidée est donc intéressante mais nécessite de s'interroger sur les modes de mise en forme de telles matrices. L'acide tannique est un polyphénol dont les propriétés d'interaction avec les protéines sont connues depuis très longtemps et sont d'ailleurs utilisées en tannerie. Son utilisation pour la stabilisation de matrice mais également de nanoparticules a déjà fait l'objet de quelques travaux<sup>3-5</sup>.

Le sujet s'intéresse donc à l'interaction entre les protéines et glycosaminoglycanes de la gelée de Wharton et l'acide tannique ainsi qu'aux modes de réticulation permettant de former une matrice stable dans le temps et les conditions physiologiques (contrôle de l'osmolarité et du pH). La composition, la libération de certains composés ainsi que les caractéristiques mécaniques en fonction des modes de fabrication de la matrice devront être étudiés car ces points sont primordiaux par leur influence sur les processus cellulaires tels que la différenciation et la migration.

Le sujet prendra place au sein de l'UMR1121 dans laquelle évoluent des physico-chimistes et des biologistes. Cette interaction devra permettre à un candidat polyvalent, avec des intérêts en science des matériaux, physico-chimie et biologie, de s'épanouir et de compléter ses connaissances dans ces différents aspects.

1. Lu, T., Li, Y. & Chen, T. Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. *Int J Nanomedicine* **8**, 337–350 (2013).
2. Herrero-Mendez, A. *et al.* HR007: a family of biomaterials based on glycosaminoglycans for tissue repair. *J Tissue Eng Regen Med* (2015). doi:10.1002/term.1998
3. Natarajan, V., Krithica, N., Madhan, B. & Sehgal, P. K. Preparation and properties of tannic acid cross-linked collagen scaffold and its application in wound healing. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **101**, 560–567 (2013).
4. Lomova, M. V. *et al.* Multilayer Capsules of Bovine Serum Albumin and Tannic Acid for Controlled Release by Enzymatic Degradation. *ACS Appl Mater Interfaces* **7**, 11732–11740 (2015).
5. Chow, J. P. *et al.* Mitigation of diabetes-related complications in implanted collagen and elastin scaffolds using matrix-binding polyphenol. *Biomaterials* **34**, 685–695 (2013).