

Reconstruction de larynx et trachées à base de matériaux protéiques et d'ingénierie tissulaire

DIRECTEUR DE THESE : CHRISTIAN DEBRY

INSERM UMR 1121, BIOMATERIAUX ET BIOINGENIERIE, CRBS,

1 RUE BOECKEL, 67000 STRASBOURG

TEL : 03 88 12 76 44 ; E-MAIL : marilyne.keith@chru-strasbourg.fr

L'Unité Inserm / Université de Strasbourg 1121 « Biomatériaux et Bioingénierie » en collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg se sont engagés depuis les années 2000 dans la conception d'un larynx artificiel. Le larynx artificiel a pu être implanté chez l'homme avec succès en 2012. Un certain nombre de points restent cependant à améliorer : i) l'intégration de la prothèse, actuellement en titane, aux tissus de l'organisme receveur, ii) rendre plus souple le corps de la prothèse, que celui actuellement en titane, responsable d'une compression de l'œsophage entraînant des troubles de la déglutition. La possibilité de remplacer le corps actuel de la prothèse en titane au profit d'un « presque tout » biologique serait probablement un bénéfice considérable.

Pour cela, le projet de thèse se base sur le développement de deux stratégies :

- une allogreffe aortique, technique développée par le Prof. E. Martinod en ingénierie trachéale, et qui apparaît prometteuse pour remplacer le larynx. Le but est d'adapter cette technique en réalisant au préalable une phase d'ingénierie tissulaire in vitro. La particularité est la nécessité de restaurer un « néo-tube » rigide cartilagineux associé à un épithélium de type respiratoire cilié pour la partie interne du tube. Il faut donc assurer la co-cultures de 2 types cellulaires très différents (cellules épithéliales et cellules souches mésenchymateuses). Un bioréacteur vient d'être mis au point afin de permettre ces co-cultures. Il s'agira donc de poursuivre les travaux en optimisant ces co-cultures au sein d'une équipe associant ingénieurs, chercheurs et chirurgiens ;

- une deuxième voie concerne l'utilisation de matériaux entièrement constitués de protéines et développés récemment au laboratoire. Ces matériaux peuvent déjà être mis en forme de tubes et seront par la suiteensemencés dans le bioréacteur pour régénérer une structure proche d'une trachée. Cette matrice d'albumine serait une alternative à la matrice aortique qui reste un matériau biologique coûteux et difficile.

Ce projet pluridisciplinaire allie i) la conception de matériaux et la modulation de leur propriétés ; ii) l'optimisation de cultures cellulaires au sein d'un bioréacteur sur matrices synthétiques et biologiques ; iii) la caractérisation des propriétés des matériaux et de leur comportement biologique in vitro ; iv) la participation à un projet d'expérimentation animale visant à évaluer in vivo les différentes matrices mises au point.

Le candidat sera motivé, curieux et rigoureux, tout en étant autonome et capable d'adaptation. Il devra avoir une attirance pour le domaine des biomatériaux (aspect physico-chimiques et biologiques). Il sera en permanence en interaction avec les membres du laboratoire au sein d'un groupe dynamique et devra donc disposer d'un fort esprit d'équipe.

Barthes J., Lagarrigue P., Riabov V., Lutzweiler G., Kirsch J., Muller C., Courtial E.-J., Marquette C., Progetti F., Kzhyskowska J., Lavalley P., Vrana N.E., Dupret-Bories A., "Biofunctionalization of 3D-printed silicone implants with immunomodulatory hydrogels for controlling the innate immune response: An in vivo model of tracheal defect repair", *Biomaterials* 2021, 268, 120549.

Ciftci S, Barthes J, Lavalley P., Özçelik H, Debry C, Duprêt-Bories A, Vrana NE. "Double thin-based sandwich-cell carrier design for multicellular tissue engineering", *Materials Design* 2016, 95, 648.

Debry C., Vrana E., Dupret-Bories A. "Implantation of an artificial larynx after total laryngectomy", *N. Engl. J. Med.* 2017 376, 97.