

---

# Peptides biodégradables et biocapteurs incorporés dans des « microscaffolds » pré-cellularisés pour réguler l'activité métabolique et la maturation d'organoïdes bioimprimés

DIRECTEUR DE THESE : DOMINIQUE VAUTIER

INSERM UMR\_S1121, CRBS, 1 RUE EUGENE BOECKEL, 67000 STRASBOURG

TEL : 03 68 85 33 74 ; E-MAIL : [VAUTIER@UNISTRA.FR](mailto:VAUTIER@UNISTRA.FR)

Les avancées dans le domaine de l'ingénierie tissulaire, de la médecine régénérative, du développement pharmaceutique et de la recherche sur le cancer sont liées aux progrès de la bio-impression. Ainsi, ces avancées reposent sur la capacité de la bioimpression à réaliser des constructions cellulaires complexes dont l'organisation et la fonctionnalité sont similaires à celles des tissus natifs.

Les cellules vivantes sont incorporées dans des bio-encres, déposées par extrusion couche par couche. Cependant, les bio-encres utilisées pour la bio-impression par extrusion sont le plus souvent composées d'hydrogels mous non auto-supportés, qui ont tendance à s'effondrer, et donc défavorables aux processus d'adhésion et de maturation cellulaires. Un autre inconvénient est que les méthodes d'extrusion utilisent une pression pneumatique constante pour distribuer la bio-encre à partir de la buse d'impression sous la forme d'un filament continu. Cette pression pneumatique génère des contraintes de cisaillement susceptibles d'endommager la membrane cellulaire et provoquer la mort des cellules.

Pour protéger les cellules contre ces stress mécaniques, nous avons conçu une bio-encre, constituée de collagène méthacrylé et d'acide hyaluronique, en combinaison avec des microscaffolds solides et poreux en poly(D,L-lactique-co-glycolique (PLGA)). Le PLGA est un polymère biocompatible couramment utilisé dans les applications cliniques. 24h après bio-impression par extrusion, la survie de cellules fibroblastiques est augmentée de 30% pour une bio-encre contenant des microscaffolds pré-cellularisés en comparaison avec une bio-encre sans microscaffolds [1]. Néanmoins, le temps de dégradation du PLGA dans le corps humain, par hydrolyse en acide lactique et en acide glycolitique, peut prendre plusieurs mois. Cette période est beaucoup plus longue que les quelques jours ou semaines nécessaires à la maturation et à la croissance du tissu bioimprimé dans un milieu de culture. L'accélération de la dégradation du PLGA permettra son remplacement par des protéines de la matrice extracellulaire, sécrétées par les cellules contenues dans la bio-encre. Ce processus favoriserait la maturation du tissu bioimprimé avant implantation dans le corps humain.

Pour répondre à cet objectif, nous proposons de synthétiser un microscaffold en PLGA incorporant des peptides biodégradables sensibles aux métalloprotéinases cellulaires (MMPs). Nous émettons l'hypothèse qu'après la bioimpression, les cellules, telles que les fibroblastes, initient un remodelage de la bio-encre en dégradant partiellement les microscaffolds de PLGA couplés chimiquement aux peptides biodégradables. Lors de ce remodelage, les cellules imprimées pourraient sécréter des composants de la matrice extracellulaire et établir des connexions intercellulaires favorable à la maturation du tissu ou de l'organoïde. Un deuxième avantage envisagé est l'incorporation de biocapteurs [2] dans les microscaffolds de PLGA permettant de suivre l'activité métabolique des cellules bioimprimées.

[1] A. Rousselle, A. Ferrandon, E. Mathieu, J. Godet, V. Ball, L. Comperat, H. Oliveira, P. Laval, D. Vautier and Y. Arntz, *Bioprinting* **28**, e00247 (2022).

[2] P. Ashokkumar, N. Adarsh and A.S. Klymchenko, *Small*, **16**, 32 (2020).