

**Titre du projet :** Tissus périnataux au service de la bio-impression

**RESUME DU PROJET DE RECHERCHE :**

La médecine régénérative a bénéficié, ces dernières années, des avancées rapides dans le domaine de la fabrication additive. Les procédés fondés sur des techniques de « bio-impression 3D » se généralisent peu à peu dans le domaine de l'ingénierie tissulaire. Bien qu'un large éventail d'hydrogels biocompatibles a été développé pour rentrer dans la formulation des bio-encres, rares sont ceux combinant à la fois des propriétés rhéologiques, biochimiques et mécaniques favorables aux conditions d'extrusion/ d'imprimabilité et au développement cellulaire. *C'est pourquoi, la recherche de nouvelles formulations et le développement de nouvelles encres s'avèrent indispensables.* Le programme de thèse propose de développer une nouvelle bio-encre compatible avec la régénération tissulaire osseuse. L'originalité de notre approche réside dans le développement d'hydrogels à partir des tissus périnataux et leur association aux polyphénols antibactériens, antioxydants et ostéorégénérateurs. Cette association devrait permettre de moduler, d'une part, les propriétés rhéologiques (i.e. d'imprimabilité) et d'autre part, de doter les hydrogels de nouvelles propriétés biologiques (libération de molécules bioactives antibactériennes et anti-oxydantes). L'intérêt de la communauté scientifique/clinique à l'utilisation des tissus périnataux en médecine régénératrice est grandissant. En effet, ils présentent des propriétés intrinsèques qui favorisent la cicatrisation tissulaire et réduire le tissu cicatriciel (fibrose). Pour atteindre notre objectif, le travail de cette thèse sera réparti en deux grandes tâches. La première a pour objectif la formation d'hydrogels à partir des extraits de tissus périnataux décellularisés et des polyphénols issus de la chimie verte. Une caractérisation multifactorielle à savoir biochimique, rhéologique, physicochimique, biomécanique et biologique est envisagée. La seconde tâche sera consacrée à l'élaboration d'architectures structurées (i.e. matrices poreuses) par bio-extrusion des hydrogels. Pour des applications des matrices architecturées en médecine régénératrice, deux stratégies seront mises en œuvre. La première repose sur l'enrichissement des hydrogels par des milieux conditionnés des cellules stromales mésenchymateuses (cell-free therapy) avant extrusion. Riches en médiateurs immunomodulateurs et pro-régénérateurs, les matrices architecturées pourront libérer ces médiateurs in situ, induisant ainsi la réparation et la régénération tissulaire. L'approche « *cell-free therapy* » permettra d'éviter les potentiels risques de rejet de cellules allogéniques, tout en conservant leurs propriétés pro-régénératrices. La seconde stratégie devra inclure des cellules souches mésenchymateuses du cordon ombilical, décrites comme immunonaïves, dans les solutions de pré-gel avant extrusion. Les matrices architecturées seront alors cellularisées. La viabilité des cellules souches mésenchymateuses dans les matrices, leur fonction paracrine et leur différenciation en cellules d'intérêt (dans notre cas ostéoblastes) seront évaluées dans des systèmes de culture dynamique. La validation biologique des architectures cellularisées ou non cellularisées sera réalisée *in vitro* (effets sur l'immunomodulation, la polarisation macrophagique, l'angiogénèse...) et *in vivo* dans des modèles murins (de modèles de prévention, réparation/régénération d'ostéochimionecrose et de craniotomie sub-critique et critique).

L'ensemble de ces résultats consolideront nos connaissances sur la composition et le comportement des tissus périnataux et leurs dérivés et offriront une opportunité de développer des outils thérapeutiques innovants grâce aux molécules biosourcées et à la fabrication additive.

**Mots clés liés au projet :** Médecine régénératrice, Bio-impression 3D, tissus périnataux, hydrogels, polyphénols.

**Unité de recherche :** EA4691 BIOS Biomatériaux et Inflammation en site osseux, 51100 Reims

**Contact :**

Directeurs de thèse : Pr. Halima KERDJOUDJ (UFR odontologie) et Dr. Esteban BRENET (UFR de médecine, service ORL du CHU de Reims)

[Halima.kerdjoudj@univ-reims.fr](mailto:Halima.kerdjoudj@univ-reims.fr), [ebrenet@chu-reims.fr](mailto:ebrenet@chu-reims.fr)

**Title of the projet :** perinatal tissues and bio-printing

**Abstract :**

New multifunctional hydrogels are today needed to meet the modern challenges in bioprinting and tissue regeneration. Biological tissues, considered as highly complex hydrogels, contain dynamic, heterogeneous and spatially defined mixtures of cells, growth factors, and an intricate bioactive extracellular matrix (ECM) network. One popular approach to generate bioactive hydrogels that try to mimic these tissues' characteristics is to use decellularization. To design ECM-derived hydrogels for regenerative medicine applications, it is important to consider implications for manufacturing, including availability of raw materials. The umbilical cord, and the Wharton's jelly (WJ) within it, is easily accessible and available in comparison to allogenic tissues. It is an post-delivery tissue, and is discarded after every birth, presenting a widespread resource. WJ is mainly composed by type I, III, V and XV collagens, hyaluronic acid and various growth factors and peptides that exert various beneficial biological effects, such as antibacterial activity, proangiogenic influence and immunomodulation. In view of such advantages, ECM hydrogel derived from WJ is expected to support the cell attachment and cohesion while also stimulating cell surface receptors to influence cell proliferation and function. The self-assembled fibrillar structure is challenging to handle, and is mechanically weak and chemically unstable against reactive oxygen species (ROS), limiting the application of such hydrogels in regenerative applications. A way to reinforce the physiochemical, rheological and biological properties of the hydrogel is to further crosslink by a natural agent such as natural polyphenols. With many pharmacological activities such as antioxidant, anticancer, antibacterial, and anti-inflammatory properties, polyphenols has emerged as a pivotal component in the elaboration of hydrogels or versatile surfaces that exhibit remarkable benefits for drug and cell delivery systems, tissue engineering materials, infection and cancer therapy. The goal of this project is to develop an osteocompatible WJ derived hydrogel for bioprinting. This projet will have to face several challenges: (i) formation of bioactive d-WJ based hydrogel with a preservation of intrinsic active molecules, (ii) design the best and consumer-friendly formulation as bioink, (iii) combining the bioink with mesenchymal stromal cell and (development of bone organoids) or their secretomes (cell free therapy approaches) and to evaluate the patency in vivo in rats models.

**Key words:** Regenerative medicine, bioprinting, perinatal tissues, polyphenols.

**Laboratory:** EA4691 BIOS Biomatériaux et Inflammation en site osseux, 51100 Reims

**Supervisors :**

Pr. Halima KERDJOUDJ (Odontology faculty) et Dr. Esteban BRENET (Medicine faculty and Reims hospital)

[Halima.kerdjoudj@univ-reims.fr](mailto:Halima.kerdjoudj@univ-reims.fr), [ebrenet@chu-reims.fr](mailto:ebrenet@chu-reims.fr)